

CORAZÓN PULMÓN

Más allá de la muerte...
...más allá del final



Arturo Orea Tejeda Dulce González Islas Viridiana Peláez Hernández
Rafael de Jesús Hernández Zenteno Patricio Santillán Doherty

CORAZÓN PULMÓN

Más allá de la muerte...
...más allá del final



Corazón Pulmón. Más allá de la muerte... más allá del final

Lic. Georgina González Tovar

Dirección general

Lic. María Teresa Dávila Ortiz de Montellano

Dirección editorial

Dr. Pablo Romero Morelos, SNI 1

Revisión médica

LDG. Stephanie Valeria Badillo Medina

Diseño y formación de interiores, trazado de cuadros y gráficas

Nadia Yazmín Fernández Lujano

Diseño de portada

ISBN: 978-607-99415-3-6

1ª edición diciembre de 2023

©2023 Lettr@ G SA de CV. Retorno 9 núm. 47, colonia Avante, Coyoacán. 04460. Ciudad de México. Los contenidos y opiniones expresados por los autores son personales y no necesariamente reflejan la postura de Lettr@ G ni de los editores de la publicación. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido de la presente edición, incluyendo cualquier medio electrónico o magnético.

Corazón Pulmón... más allá de la muerte, más allá del final fue impreso en Grupo impresor Daalsagrafik SA de CV, Pampas núm. 67, col. Moderna, alcaldía Benito Juárez, CP 03510, Ciudad de México, en diciembre de 2023 con un tiraje de 1,000 ejemplares.

DEDICATORIA

A...

*Por provocar mi vuelo
cuando tenía las alas atrofiadas,
por el azul inmenso
que redescubrí en el cielo,
por ese mar de sueños en que
me dejé arrastrar de nuevo.*

*Que si fue breve,
o no fue cierto,
eso, eso es lo de menos
sentí, imaginé,
volé, fui feliz,
volé otra vez,
que importa si sólo fue un sueño.*

TU

AGRADECIMIENTOS

Los editores médicos agradecen el apoyo para la publicación de este libro a:

Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, en especial al Dr. José Luis Sandoval por su apoyo y gestión.

AstraZeneca México

Chiesi México

Viartis Healthcare

GlaxoSmithKline

Laboratorios Carnot

Editorial Lettr@ G, por el arduo trabajo de edición, revisión, diseño y formación en tiempo y forma.

Lic. Dalia Y. García Ferreiro, por su solidaridad y esfuerzo para que esta obra viera la luz.

Todos los autores que participaron en la creación de los capítulos, y a quienes de una u otra forma revisaron, corrigieron o aportaron a los contenidos, nuestro más sincero reconocimiento, sin su participación este libro no hubiera sido posible.

MÁS ALLÁ DE LA MUERTE...

MÁS ALLÁ DEL FINAL

PREFACIO	10
Arturo Orea Tejeda	
EDITORES	12
COLABORADORES	13
SIGLAS	21
CAPÍTULO 1. DEFORMIDAD TORÁCICA Y ENFERMEDAD PULMONAR.	22
Tania Margarita Silva Cruz, Martha Guadalupe Torres Fraga	
CAPÍTULO 2. EL PAPEL DE LA REHABILITACIÓN PULMONAR EN LA NEUMOPATÍA SECUNDARIA A ALTERACIONES DE LA CAJA TORÁCICA.	33
Gabriela Luciana Mendoza Rosas, Ana Liliana Lugo Gutiérrez, Alejandra Mancilla Ramírez, Sabatha Schraivesande de la Macorra	
CAPÍTULO 3. SÍNDROME METABÓLICO EN PEDIATRÍA Y SU ASOCIACIÓN CON RIESGO CARDIOVASCULAR.	45
Iñaki Navarro Castellanos	
CAPÍTULO 4. EVALUACIÓN POR IMAGEN DE LAS INFECCIONES PULMONARES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.	53
Aloisia Paloma Hernández Morales	
CAPÍTULO 5. MANEJO INTEGRAL DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UNIDADES DE COVID-19 MEDIANTE LA APLICACIÓN DE MONITOREO REMOTO DE VARIABLES FISIOLÓGICAS DEL DOLOR: I-CARE.	78
Verónica Miriam Guzmán Sandoval	
CAPÍTULO 6. CONTAMINACIÓN AMBIENTAL Y COVID-19: ¿MITO O REALIDAD?	89
Alejandra Loeza Román, Martha Patricia Sierra Vargas, Yazmín Debray García, Julio Santiago Cruz, Octavio Gamaliel Aztatzi Aguilar	
CAPÍTULO 7. LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y SU RELACIÓN CON EL SUEÑO.	97
Matilde Valencia Flores, Montserrat Reséndiz García, Victoria Santiago Ayala, Gabriela Gaytán Cervantes, Carlos Olivera López, Raúl Aguilar Roblero, Donald Linn Bliwise	
CAPÍTULO 8. TRATAMIENTO ACTUAL DE LA DIABETES Y SUS EFECTOS CARDIOVASCULARES.	111
Rubén Oswaldo Silva Tinoco, Enedina Teresa Cuatecontzi Xochitiotzi	

CAPÍTULO 9. DISTIROIDISMO EN EL SÍNDROME POSTCOVID-19.	129
Irene Irisson Mora, Estefanía Reyes Varón	
CAPÍTULO 10. VIH Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.	135
Dora Edith Corzo León, Alexandra Martin-Onraët Arciniegas, Alicia Piñeirúa Menéndez	
CAPÍTULO 11. GENÉTICA DE LA ADICCIÓN A LA NICOTINA.	145
Gloria Pérez Rubio, Ramcés Falfán Valencia	
CAPÍTULO 12. BIOLÓGICOS EN LA EPOC. DEL FENOTIPO AL ENDOTIPO Y LA PERSPECTIVA DE TRATAMIENTO.	156
Rafael de Jesús Hernández Zenteno, Claudio González Chan, Robinson Emmanuel Robles Hernández	
CAPÍTULO 13. TRIPLE TERAPIA FIJA: TITANES CONTRA LA EPOC.	168
Rafael de Jesús Hernández Zenteno, Alejandra Velázquez Montero, Teresa de Jesús Suárez Landa, Fernando Flores Trujillo	
CAPÍTULO 14. ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN PACIENTES CON EPOC.	179
Aimeé Janeth Flores Vargas, Rocío Nayeli Sánchez Santillán, Arturo Orea Tejeda	
CAPÍTULO 15. UTILIDAD DEL ENTRENAMIENTO FÍSICO EN LA FRAGILIDAD DE PACIENTES CON EPOC.	188
Juan Carlos García Hernández, Esperanza de Lourdes Trejo Mellado, Susana Galicia Amor	
CAPÍTULO 16. UTILIDAD DEL ESTUDIO DE DIFUSIÓN PULMONAR DE MONÓXIDO DE CARBONO Y ÓXIDO NÍTRICO EN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.	199
Gustavo Iván Centeno Sáenz, Erika Meneses Tamayo, Laura Graciela Gochicoa Rangel	
CAPÍTULO 17. COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES.	209
Robinson Emmanuel Robles Hernández, Alan Bedolla Tinoco, Esmeralda Gordillo Valdés	
CAPÍTULO 18. ADAPTACIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO AL EJERCICIO.	223
Celemi Mairim Vigil López, José Luis Sandoval Gutiérrez	
CAPÍTULO 19. COVID-19. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POR IMAGEN.	233
Aloisia Paloma Hernández Morales	
CAPÍTULO 20. FUNCIÓN ENDOTELIAL. LA IMPORTANCIA DE MEDIRLA Y CÓMO HACERLO.	252
Yazmín Debray García, Julio Santiago Cruz, Alejandra Loaeza Román, Anita Vega Miranda, Martha Patricia Sierra Vargas, Octavio Gamaliel Aztatzi Aguilar	
CAPÍTULO 21. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y COVID-19.	261
Rocío Nayeli Sánchez Santillán, Brian Giovanni Carrera de la Cruz, Alejandra Vanessa Ríos Pereda, Arturo Orea Tejeda, Juan Carlos Márquez Cordero	
CAPÍTULO 22. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POSTCOVID-19.	270
Mónica Saray Rodríguez Rodríguez, Raúl Anwar García Santos, Diana Saraí López González, Francisco Javier Soto Moreno	
CAPÍTULO 23. GASTROENTEROPATÍA POSTCOVID-19.	282
Alejandra Tepox Padrón, Lourdes Guadalupe Pedroza Terán	
CAPÍTULO 24. EXPERIENCIA EN PACIENTES AMBULATORIOS CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2.	289
Silvia Denise Ponce Campos, Cira Santillán Díaz, Felipe de Jesús Contreras Rodríguez, Olivia Sánchez Cabral	

CAPÍTULO 25. REHABILITACIÓN CARDIOPULMONAR EN PACIENTES POSTCOVID-19.	299
Susana Galicia Amor, Esperanza de Lourdes Trejo Mellado, Juan Carlos García Hernández	
CAPÍTULO 26. SARCOPENIA RESPIRATORIA.	309
Dulce Gabriela González Islas, Mariana Isabel Valdés Moreno, Mariana Salvatierra Escobar, Iris Crystell López Vásquez	
CAPÍTULO 27. ACTIVIDAD FÍSICA E INFLAMACIÓN.	317
Esaú Alfredo Castellanos Yáñez, Brisa Arely Oviedo Yáñez, Wendy Daniella Rodríguez García	
CAPÍTULO 28. COP(V)ID-19 Y OTROS PLACERES. IMPACTO DEL CAFÉ, VINO Y EJERCICIO.	326
Cira Santillán Díaz, Silvia Denise Ponce Campos	
CAPÍTULO 29. DISBIOSIS INTESTINAL. INFLAMACIÓN Y FUNCIÓN PULMONAR.	332
María Fernanda García Cedillo, Laura Flores Cisneros, Josealberto Sebastiano Arenas Martínez	
CAPÍTULO 30. SOPORTE NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CRÍTICO.	337
Luis Roberto García Castañeda, Angélica León Téllez Girón	
CAPÍTULO 31. PRE-, PRO-, POSTBIÓTICOS: UTILIDAD EN PATOLOGÍA CARDIOPULMONAR.	348
Laura Flores Cisneros, María Fernanda García Cedillo, Alejandra Vanessa Ríos Pereda	
CAPÍTULO 32. NUTRICIÓN “A LA MEDIDA” PARA LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR.	355
Leslie Verdeja Vendrell, Ilse del Carmen Pérez García, Angelia Jiménez Valentín, Mariana Salvatierra Escobar	
CAPÍTULO 33. DEL ESTRÉS Y LA SALUD MENTAL EN TIEMPOS COMPLEJOS.	360
Mariana Gutiérrez Lara	
CAPÍTULO 34. ENTRENAMIENTO EN BIOFEEDBACK DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA SOBRE LA ACTIVIDAD AUTONÓMICA DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y SOBREVIVIENTES DE COVID-19.	369
Guadalupe Lizzbett Luna Rodríguez, Viridiana Peláez Hernández, Norma Camacho Mendoza	
CAPÍTULO 35. INSUFICIENCIA CARDIACA. AFECTACIONES PSICOLÓGICAS EN DÍADAS DE PACIENTES Y CUIDADORES.	382
Viridiana Peláez Hernández, Guadalupe Lizzbett Luna Rodríguez, Norma Camacho Mendoza	
CAPÍTULO 36. DISFUNCIÓN LINFÁTICA E INSUFICIENCIA CARDIACA.	396
Laura Itzel Cornejo Cornejo, Arturo Orea Tejeda, Jorge Luis Aguilar Meza, Juan Carlos Márquez Cordero, Luz Magdaly Jimenez Gallardo	
CAPÍTULO 37. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO: ARRITMIAS Y MUERTE SÚBITA.	405
José Salvador Láinez Zelaya	
CAPÍTULO 38. EVALUACIÓN CON MEDICINA NUCLEAR DEL SISTEMA CARDIOPULMONAR EN EL PACIENTE CON COVID-19.	413
Claudia Angélica Mateos Ahuatl, Rocío Nayeli Sánchez Santillán, David Ricardo Cardoza Ochoa, Estrella Aguilera Hernández	
CAPÍTULO 39. EPOC Y MUERTE SÚBITA.	422
Diego Neach de la Vega, Oscar Vázquez Díaz	

CAPÍTULO 40. TRASTORNOS DEL RITMO EN EL PACIENTE CON COVID-19. Oscar Vázquez Díaz	427
CAPÍTULO 41. EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL VENTRÍCULO DERECHO Y PRESIONES PULMONARES. Benigno Valderrábano Salas	434
CAPÍTULO 42. HEMODINÁMICA DEL VENTRÍCULO DERECHO. Juan José Orozco Gutiérrez, Oscar Alberto Ballesteros Vázquez	457
CAPÍTULO 43. EVALUACIÓN ULTRASONOGRÁFICA DEL ESTADO DE VOLUMEN, MÁS ALLÁ DEL VExUS. Álvaro Montañez Orozco.	464
CAPÍTULO 44. SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LAS BENZODIACEPINAS. Luz Magdaly Jimenez Gallardo, Arturo Orea Tejeda	476
CAPÍTULO 45. TRATAMIENTO ACTUAL DE LA FALLA VENTRICULAR DERECHA. Clemente Barrón Magdaleno, Héctor Enrique Real Poveda	484
CAPÍTULO 46. CIRUGÍA VIDEOASISTIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. Francina Valezka Bolaños Morales, Edwin Gustavo Barrientos Morales, Liliana Denisse Valencia Sánchez, Francisco Javier Armas Zárate, Julio Herrera Zamora	493
CAPÍTULO 47. CIRUGÍA ROBÓTICA TORÁCICA. Francina Valezka Bolaños Morales, Jesús Carranza Sarmina, Luis Iván Waldo Hernández, Francisco Javier Armas Zárate, Guillermo Edmundo Castrillo Hernández, Guillermo Oscar Garza Jiménez, Julio Herrera Zamora, Patricio Javier Santillán Doherty	507
CAPÍTULO 48. EL FIN DEL UNIVERSO. Julieta Norma Fierro Gossman	525

PREFACIO

*Nosotros, hojas al viento,
sentimientos que se van,
vienen de regreso.*

*Presente es el prefacio
el tema de la vida,
lo demás, cuarta de forros, epitafio.*

TU

Hábitos de consumo y comportamiento que atentan contra nuestra salud; problemas de todo tipo no resueltos que, lejos de desaparecer, sólo se transforman; una notoria disminución del contacto social conforme aumenta la convivencia con animales de compañía; el descuido extremo e irresponsable del planeta que implica costos enormes y un estilo de vida artificial e industrializado que prioriza el negocio sobre la salud, son apenas algunas de las cuestiones alarmantes que han expuesto a las personas a modificaciones fisiológicas, cambios en el patrón sueño y alteraciones metabólicas que las conducen a un estado de inflamación permanente de bajo perfil y a un estrés oxidativo que dañan la función endotelial y provocan daño multiorgánico.

Al resurgimiento de entidades no superadas, como la tuberculosis, y al impacto de estas condiciones en nuestra genética, que incrementan el daño debido a estímulos nocivos, como la nicotina, su efecto en la EPOC y de esta sobre el corazón ante el aumento de la presión pulmonar causando enfermedades intersticiales, se suma el advenimiento de patógenos desconocidos, como el SARS-CoV-2, virus responsable de la COVID-19, que repercute en el daño vascular sistémico, que provoca trombosis vascular en diversos territorios: cerebral, pulmonar, periférico, etcétera, con complicaciones y secuelas importantes.

Además de los efectos nocivos de la COVID-19, las consecuencias emocionales de quienes se recuperaron y el obligado cambio en el estilo de vida por el confinamiento prolongado han generado ansiedad y depresión, violencia doméstica, alteraciones de memoria, lenguaje, orientación, pensamiento abstracto, habilidades constructivas, visoespaciales, capacidad de aprendizaje y atención, lo que disminuye significativamente el apego al tratamiento y, por ende, su eficacia. Es entonces que el cuidador se vuelve indispensable, pero a la vez se convierte en un “paciente silencioso”, cuya salud física y mental se afecta y obliga a

intervenciones psicológicas para restaurarla. También se incluyen diversos avances tecnológicos en el campo de la cirugía, con intervenciones menos invasivas e, incluso, la incorporación de la robótica.

En esta obra, que constituye el tercer volumen de la trilogía de la relación Corazón-Pulmón, conservamos nuestra visión integradora del abordaje y tratamiento multidisciplinarios, priorizando el aspecto preventivo en lo físico, sin descuidar algo que suele omitirse con frecuencia y que en esta colección tiene un espacio fundamental: “el lado humano del corazón”, en esta ocasión con un preámbulo de lo que será, algún día, “el fin del universo”.

Dr. Arturo Orea Tejeda

EDITORES

DR. ARTURO OREA TEJEDA

Médico cirujano especialista en medicina interna, cardiología y cardiología nuclear. Investigador en ciencias médicas, miembro del Sistema Nacional de Investigadores y de la Academia Nacional de Medicina de México. Exdirector de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Jefe del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Tutor y profesor de maestría y doctorado en Ciencias Médicas del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México. [cap. 14, 21, 36, 44]

DRA. DULCE GABRIELA GONZÁLEZ ISLAS

Epidemióloga. Investigadora en ciencias médicas, miembro del Sistema Nacional de Investigadores y coordinadora de Proyectos de Investigación de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Respiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Tutora del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México. [cap. 26]

DRA. VIRIDIANA PELÁEZ HERNÁNDEZ

Doctora en psicología. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Coordinadora de Proyectos de Investigación en Psicología del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Experta en psicofisiología clínica y cardiología conductual, docente de licenciatura y postgrado en la Universidad Nacional Autónoma de México. [cap. 34, 35]

DR. RAFAEL DE JESÚS HERNÁNDEZ ZENTENO

Neumólogo con alta especialización en EPOC y fisiología de la vía aérea, maestro en ciencias médicas. Fellow en Laboratorios Meakins-Christie, Universidad de McGill, Montreal, Canadá. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Jefe del Servicio Clínico de Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. [cap. 12, 13]

DR. PATRICIO JAVIER SANTILLÁN DOHERTY

Médico cirujano. Profesor de cirugía torácica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México, de la Academia Mexicana de Cirugía, del American College of Surgeons y del Sistema Nacional de Investigadores. Director médico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. [cap. 47]

COLABORADORES

DR. JORGE LUIS AGUILAR MEZA.

Investigador de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del INER [cap. 36]

DR. RAÚL AGUILAR ROBLERO.

Investigador titular del Instituto de Fisiología Celular, UNAM. Miembro del SNI nivel III [cap. 7]

DRA. ESTRELLA AGUILERA HERNÁNDEZ.

Especialista en medicina nuclear e imagen molecular. Alta especialidad en oncología nuclear. Adscrita al Servicio de Medicina Nuclear del CMN S. XXI [cap. 38]

DR. JOSEALBERTO SEBASTIANO ARENAS MARTÍNEZ.

Médico cirujano especialista en medicina interna. Residente de Gastroenterología en el INCMNSZ [cap. 29]

DR. FRANCISCO JAVIER ARMAS ZÁRATE.

Médico cirujano residente de Cirugía de Tórax en el INER [cap. 46, 47]

DR. OCTAVIO GAMALIEL AZTATZI AGUILAR.

Maestro y doctor en Ciencias en Toxicología Ambiental por el Cinvestav del IPN y adscrito a su Departamento de Toxicología. Exjefe del Departamento de Investigación en Inmunología y Medicina Ambiental del INER [cap. 6, 20]

DR. OSCAR ALBERTO BALLESTEROS VÁZQUEZ.

Médico cirujano especialista en cardiología por el INCICH. Alta especialidad en cardiología intervencionista por el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México. Adscrito al Laboratorio de Hemodinámica del INER [cap. 42]

DR. EDWIN GUSTAVO BARRIENTOS MORALES.

Médico cirujano residente de Cirugía de Tórax en el INER [cap. 46]

DR. CLEMENTE BARRÓN MAGDALENO.

Médico cardiólogo con alta especialidad en terapia intensiva cardiovascular, ecocardiografía crítica y ECMO especialista. Adscrito al Servicio de Cardiología del INCMNSZ y al de Terapia Postquirúrgica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos [cap. 45]

DR. ALAN BEDOLLA TINOCO.

Médico pasante en el Servicio Social del Servicio de EPOC y Tabaquismo del INER [cap. 17]

DR. DONALD LINN BLIWISE.

Investigador y profesor en Emory University, School of Medicine, Wesley Woods Health Center, Atlanta, Georgia, EUA [cap. 7]

DRA. FRANCINA VALEZKA BOLAÑOS MORALES.

Médica cirujana especializada en cirugía cardiotorácica. Subdirectora de Cirugía del INER [cap. 46, 47]

LIC. NORMA CAMACHO MENDOZA.

Licenciada en Psicología, investigadora de la Clínica de Insuficiencia del Servicio de Cardiología del INER [cap. 34, 35]

DR. DAVID RICARDO CARDOZA OCHOA.

Médico especialista en medicina nuclear e imagen molecular. Alta especialidad en imagen PET/CT, adscrito al Servicio de Medicina Nuclear del CMN S. XXI [cap. 38]

DR. JESÚS CARRANZA SARMINA.

Médico cirujano adscrito al Servicio de Cirugía de Tórax del INER [cap. 47]

DR. BRIAN GIOVANNY CARRERA DE LA CRUZ.

Médico cirujano de la Universidad Olmeca, Villahermosa, Tabasco. Interno del Hospital de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez, Villahermosa, Tabasco [cap. 21]

MTRO. ESAÚ ALFREDO CASTELLANOS YÁÑEZ.

Licenciado por la ENED con especialización en taekwondo, maestro y doctor en Educación por la Universidad de España y México. Entrenador Deportivo en la Escuela Militar de Ingenieros del Ejército Mexicano. Entrenador de la selección universitaria de taekwondo de la ENED. Académico en educación superior en la Escuela Médico Naval, ahora Centro de Estudios Navales en Ciencias de la Salud, en el Centro de Estudios Superiores Navales. Preparador físico del Cuartel General del Alto Mando de la Secretaría de Marina Armada de México. Profesor-investigador. Secretario técnico de Nutriología. FES-Z, UNAM [cap. 27]

DR. GUILLERMO EDMUNDO CASTRILLO HERNÁNDEZ.

Médico cirujano, residente de Cirugía de Tórax en el INER [cap. 47]

DR. GUSTAVO IVÁN CENTENO SÁENZ.

Médico especialista en neumología de adultos. Residente de alta especialidad en fisiología respiratoria en el Departamento de Fisiología Respiratoria del INER [cap. 16]

DR. FELIPE DE JESÚS CONTRERAS RODRÍGUEZ.

Médico internista y neumólogo, adscrito al Departamento de Neumología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Profesor adjunto del posgrado en Neumología en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco [cap. 24]

DRA. LAURA ITZEL CORNEJO CORNEJO.

Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del INER [cap. 36]

DRA. DORA EDITH CORZO LEÓN.

Especialista en medicina interna e infectología. Maestra en Ciencias Médicas y en Micología Médica e Inmunología Fúngica y doctora en Micología Médica Molecular por la Universidad de Aberdeen, Reino Unido. Investigadora asociada en el Medical Research Council Centre for Medical Mycology en la Universidad de Exeter [cap. 10]

DRA. ENEDINA TERESA CUATECONTZI XOCHITOTZI.

Médica cirujana especialista en medicina interna y endocrinología con alta especialidad en obesidad. Maestra en Ciencias Médicas adscrita a la Clínica Especializada en el Manejo de la Diabetes del Gobierno de la Ciudad de México. Profesora de la Universidad de la Salud de la Ciudad de México [cap. 8]

DRA. YAZMÍN DEBRAY GARCÍA.

Maestra en Ciencias en Toxicología Ambiental y doctora en Ciencias en Fisiología Celular y Molecular por el Cinvestav. Investigadora en Ciencias Médicas C. Adscrita al Departamento de Investigación en Inmunología y Medicina Ambiental del INER [cap. 6, 20]

DR. RAMCÉS FALFÁN VALENCIA.

Jefe del Laboratorio HLA. Investigador en Ciencias Médicas D [cap. 11]

DRA. JULIETA NORMA FIERRO GOSSMAN.

Física, astrónoma y divulgadora científica. Investigadora titular del Instituto de Astronomía de la UNAM. Astrofísica y profesora de la Facultad de Ciencias de la UNAM. Miembro de la Academia Mexicana de la Lengua [cap. 48]
Dra. Laura Flores Cisneros. Doctora en Epidemiología. Investigadora del Departamento de Investigación Clínica del INCan. Consultora para la OPS. Miembro del SNI [cap. 29, 31]

DR. FERNANDO FLORES TRUJILLO.

Neumólogo adscrito a la Clínica de EPOC y Bronquiectasias del INER [cap. 13]

DRA. AIMEÉ JANETH FLORES VARGAS.

Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Departamento de Cardiología del INER [cap. 14]

DRA. SUSANA GALICIA AMOR.

Médica especialista en medicina de rehabilitación y alta especialidad en rehabilitación pulmonar. Jefa del Departamento de Rehabilitación Pulmonar del INER [cap. 15, 25]

M. EN C. LUIS ROBERTO GARCÍA CASTAÑEDA.

Licenciado en Nutrición por la Universidad Autónoma de Durango y maestro en Epidemiología Clínica por la UNAM. Adscrito a la División de Nutriología Clínica del Hospital General Dr. Manuel Gea González [cap. 30]

DRA. MARÍA FERNANDA GARCÍA CEDILLO.

Epidemióloga candidata a doctora en Ciencias de la Salud. Coordinadora externa de Proyectos de Investigación en el Laboratorio de Motilidad del INCMNSZ [cap. 29, 31]

DR. JUAN CARLOS GARCÍA HERNÁNDEZ.

Especialista en medicina de rehabilitación y alta especialidad en rehabilitación pulmonar. Adscrito al Departamento de Rehabilitación Pulmonar del INER [cap. 15, 25]

DR. RAÚL ANWAR GARCÍA SANTOS.

Médico especialista en neurología. Adscrito al INER. Miembro de la AMN [cap. 22]

DR. GUILLERMO OSCAR GARZA JIMÉNEZ.

Médico cirujano adscrito al Servicio de Cirugía de Tórax del INER [cap. 47]

PSIC. GABRIELA GAYTÁN CERVANTES.

Psicóloga con entrenamiento en trastornos del dormir. Clínica de Trastornos del Dormir INCMNSZ/UNAM. Departamento de Neurología y Psiquiatría del INCMNSZ [cap. 7]

DRA. LAURA GRACIELA GOCHICOA RANGEL.

Médica especialista en neumología pediátrica con alta especialidad en fisiología respiratoria. Jefa del Departamento de Fisiología Respiratoria del INER [cap. 16]

DR. CLAUDIO GONZÁLEZ CHAN.

Médico residente de Neumología en el INER [cap. 12]

DRA. ESMERALDA GORDILLO VALDÉS.

Médica cirujana con especialidad en neumología. Adscrita al Servicio Clínico 2 del INER [cap. 17]

DRA. MARIANA GUTIÉRREZ LARA. DOCTORA EN PSICOLOGÍA.

Profesora de tiempo completo de licenciatura y posgrado en la Facultad de Psicología de la UNAM. Terapeuta cognitivo conductual de adolescentes y adultos [cap. 33]

DRA. VERÓNICA MIRIAM GUZMÁN SANDOVAL.

Psicóloga, profesora e investigadora de tiempo completo en la Facultad de Psicología de la Universidad de Colima [cap. 5]

DRA. ALOISIA PALOMA HERNÁNDEZ MORALES.

Médica radióloga adscrita al Departamento de Radiología e Imagen del INER [cap. 4, 19]

DR. JULIO HERRERA ZAMORA.

Médico cirujano Research Assistant Brigham Women's Hospital [cap. 46, 47]

DRA. IRENE IRISSON MORA.

Médica cirujana especialista en endocrinología y alta especialidad en neuroendocrinología. Adscrita a la Subdirección Médica del INER [cap. 9]

DRA. LUZ MAGDALY JIMENEZ GALLARDO.

Médica cirujana e investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Servicio de Cardiología del INER [cap. 36, 44]

M. EN C. ANGELIA JIMÉNEZ VALENTÍN.

Licenciada en Nutrición y maestra en Epidemiología por la UNAM. Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del INER [cap. 32]

DR. JOSÉ SALVADOR LAÍNEZ ZELAYA.

Médico internista, cardiólogo y electrofisiólogo, investigador, maestro y doctor en Ciencias. Profesor de Medicina, jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Centenario de la Revolución del ISSSTE, Emiliano Zapata, Morelos [cap. 37]

DRA. M.N.C. ANGÉLICA LEÓN TÉLLEZ GIRÓN.

Médica cirujana por el IPN y maestra en Nutrición Clínica por el INSP y el INPer. Jefa de la División de Nutriología Clínica del Hospital General Dr. Manuel Gea González [cap. 30]

DRA. ALEJANDRA LOAEZA ROMÁN.

Departamento de Investigación en Toxicología y Medicina Ambiental del INER [cap. 6, 20]

DRA. DIANA SARAÍ LÓPEZ GONZÁLEZ.

Médica especialista en neurología. Especialista en clínica de demencias. Adscrita al INER [cap. 22]

L.F.T. IRIS CRYSTELL LÓPEZ VÁSQUEZ.

Investigadora adscrita a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del INER [cap. 26]

LIC. ANA LILIANA LUGO GUTIÉRREZ.

Licenciada en Terapia Física, CRIT Estado de México [cap. 2]

LIC. GUADALUPE LIZZBETT LUNA RODRÍGUEZ.

Licenciada en Psicología con enfoque en Neuropsicología por la Facultad de Psicología de la UNAM. Adscrita al Servicio de Cardiología del INER [cap. 34, 35]

DRA. ALEJANDRA MANCILLA RAMÍREZ.

Médica especialista en rehabilitación pediátrica. SMDIF, Unidad Básica de Rehabilitación e Integración Social El Tenayo, Tlalnepantla de Baz, Estado de México [cap. 2]

DR. JUAN CARLOS MÁRQUEZ CORDERO.

Médico cirujano e investigador de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del INER [cap. 21, 36]

DRA. ALEXANDRA MARTIN-ONRAÉT ARCINIEGAS.

Especialista en medicina interna e infectología. Maestra en Salud Pública por la London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido. Adscrita al Departamento de Infectología del INCan [cap. 10]

DRA. CLAUDIA ANGÉLICA MATEOS AHUATL.

Maestra en Imagen Biomédica. Especialista en medicina nuclear. Adscrita al Servicio de Medicina Nuclear del CMN S. XXI [cap. 38]

DRA. GABRIELA LUCIANA MENDOZA ROSAS.

Médica especialista en rehabilitación pulmonar pediátrica, CRIT Estado de México [cap. 2]

DRA. ERIKA MENESES TAMAYO.

Médica especialista en neumología de adultos con alta especialidad en fisiología respiratoria. Adscrita al Departamento de Fisiología Respiratoria del INER [cap. 16]

DR. ÁLVARO MONTAÑEZ OROZCO.

Médico cirujano especialista en medicina interna, cardiología y ecocardiografía. Adscrito al Servicio de Cardiología del INER, a la Unidad Coronaria del INCICH y a la Unidad Coronaria del Hospital Médica Sur [cap. 43]

DR. IÑAKI NAVARRO CASTELLANOS.

Médico pediatra especialista en cardiología pediátrica con alta especialidad en hemodinámica pediátrica. Adscrito al Servicio de Cardiología Pediátrica Intervencionista del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, Ciudad de México. Coordinador del Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Infantil Privado Star Médica [cap. 3]

DR. DIEGO NEACH DE LA VEGA.

Médico cirujano especialista en cardiología y electrofisiología. Adscrito al Departamento de Electrofisiología Cardíaca del INCICH y a Terapia Intermedia, Unidad Coronaria y Terapia Postquirúrgica Cardíaca del Hospital Médica Sur y Centro Médico ABC [cap. 39]

M. EN C. CARLOS OLIVERA LÓPEZ.

Profesor de la División de Investigación y Estudios de Posgrado, Facultad de Psicología de la UNAM [cap. 7]

DR. JUAN JOSÉ OROZCO GUTIÉRREZ.

Médico cirujano con especialidad en cardiología por el INCICH y alta especialidad en Cardiología Intervencionista. Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México. Coordinador del Laboratorio de Hemodinámica del INER [cap. 42]

LIC. BRISA ARELY OVIEDO YÁÑEZ.

Licenciada en Acupuntura Humana Rehabilitatoria por la Universidad Estatal del Valle de Ecatepec. Doula certificada por la Red Latinoamericana y del Caribe por la Humanización del Parto. Estudios artísticos en Dibujo Publicitario en la Escuela Profesional de Dibujo SC. Docente de Acupuntura e imparte consultas de acupuntura, psicoprofilaxis prenatal y es artista independiente [cap. 27]

DRA. LOURDES GUADALUPE PEDROZA TERÁN.

Médica cirujana especialista en medicina interna, gastroenterología y endoscopia gastrointestinal. Adscrita al Servicio de Broncoscopia y Endoscopia del INER [cap. 23]

LIC. ILSE DEL CARMEN PÉREZ GARCÍA.

Licenciada en Nutrición y maestra en Epidemiología por la UNAM. Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del INER [cap. 32]

DRA. EN C. GLORIA PÉREZ RUBIO.

Investigadora en Ciencias Médicas C. Miembro del SNI. Adscrita al Laboratorio de HLA del INER [cap. 11]

DRA. ALICIA PIÑEIRÚA MENÉNDEZ.

Médica especialista en medicina interna e infectología. Maestra en Salud Pública por la Universidad de Emory, Atlanta, Georgia, EUA. Investigadora asociada, CISIDAT, Cuernavaca, Morelos, México [cap. 10]

DRA. SILVIA DENISE PONCE CAMPOS.

Neumóloga. Práctica privada. Programa PAE-ERI, Secretaría de Salud, Aguascalientes. Speaker Janssen Pharmaceutical Companies [cap. 24, 28]

DR. HÉCTOR ENRIQUE REAL POVEDA.

Especialista en medicina de urgencias y medicina crítica adscrito a Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad [cap. 45]

M. EN C. MONTSERRAT RESÉNDIZ GARCÍA.

Investigadora en medicina del dormir, adscrita a la Clínica de Trastornos del Dormir INCMNSZ-UNAM, Departamento de Neurología y Psiquiatría del INCMNSZ [cap. 7]

DRA. ESTEFANÍA REYES VARÓN.

Médica cirujana adscrita a la Coordinación de Salud Ocupacional y Preventiva del INER [cap. 9]

DRA. ALEJANDRA VANESSA RÍOS PEREDA.

Investigadora adscrita a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del INER [cap. 21, 31]

DR. ROBINSON EMMANUEL ROBLES HERNÁNDEZ.

Médico cirujano especialista en neumología. Adscrito al Servicio de EPOC y Tabaquismo del INER [cap. 12, 17]
Dra. Wendy Daniella Rodríguez García. Licenciada en Nutrición por la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la UANL, maestra y doctora en Ciencias de la Salud con enfoque en Epidemiología. Docente de pregrado y posgrado de Nutrición, Estadística y Metodología de la Investigación; profesora de tiempo completo e investigadora de la Carrera de Nutriología, integrante del Comité de Investigación y Bioética en la FES-Z, UNAM. Miembro del SNI [cap. 27]

DRA. MÓNICA SARAY RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ.

Médica especialista en neurología y neurofisiología clínica por la UNAM y el INNN. Adscrito al Departamento del Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas del INER. Miembro de la AMN y de la SMNFC [cap. 22]

L.F.T. MARIANA SALVATIERRA ESCOBAR.

Investigadora adscrita a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del INER [cap. 26, 32]

DRA. OLIVIA SÁNCHEZ CABRAL.

Neumóloga intervencionista por el INER. Profesora titular del Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Medicina en Broncoscopia INER-UNAM. Codirectora del curso Interventional Pulmonology Fellowship for Latin America [cap. 24]

DRA. ROCÍO NAYELI SÁNCHEZ SANTILLÁN.

Médica cirujana y maestra en Ciencias. Investigadora adscrita a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y coordinadora del Gabinete de Estudios Cardiopulmonares del Servicio de Cardiología del INER [cap. 14, 21, 38]

DR. JOSÉ LUIS SANDOVAL GUTIÉRREZ.

Especialista en neumología, medicina crítica, medicina interna y cardioneumología. Maestro en Ciencias y doctor en Investigación Médica. Subdirector de Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Paramédicos del INER [cap. 18]

M. EN C. VICTORIA SANTIAGO AYALA.

Investigadora en medicina del dormir, adscrita a la Clínica de Trastornos del Dormir INCMNSZ-UNAM, Departamento de Neurología y Psiquiatría INCMNSZ [cap. 7]

DR. JULIO SANTIAGO CRUZ.

Departamento de Investigación en Toxicología y Medicina Ambiental del INER [cap. 6, 20]

DRA. CIRA SANTILLÁN DÍAZ.

Maestra y doctora en Ciencias de la Salud por la UNAM. Profesora y coordinadora del curso-taller Metodología de la Investigación y Estadística Inferencial del PUIS y docente de la Licenciatura en Ciencia de la Nutrición Humana, Facultad de Medicina, ambos de la UNAM. Colaboradora en investigación en la Unidad de Neumología Intervencionista del INER. Miembro del SNI [cap. 24, 28]

DRA. SABATHA SCHRAVESANDE DE LA MACORRA.

Especialista en medicina de rehabilitación. CRIT Estado de México [cap. 2]

DRA. MARTHA PATRICIA SIERRA VARGAS.

Médica cirujana. Maestra en Ciencias en Higiene Ocupacional y Ambiental por la Universidad de Montreal y doctora en Investigación por la Escuela Superior de Medicina del IPN. Subdirectora de Investigación Clínica del INER [cap. 6, 20]

DRA. TANIA MARGARITA SILVA CRUZ.

Médica neumopediatra con alta especialidad en trastornos respiratorios del dormir adscrita a la Unidad de Medicina del Sueño del INER [cap. 1]

DR. RUBÉN OSWALDO SILVA TINOCO.

Médico cirujano especialista en medicina interna y endocrinología con alta especialidad en diabetes y metabolismo. Investigador en Ciencias Médicas y miembro del SNI. Director de la Clínica Especializada en el Manejo de la Diabetes del Gobierno de la Ciudad de México. Profesor en la Universidad de la Salud de la Ciudad de México [cap. 8]

DR. FRANCISCO JAVIER SOTO MORENO.

Médico cirujano y partero por la ENMyH del IPN. Adscrito al Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas del INER [cap. 22]

DRA. TERESA DE JESÚS SUÁREZ LANDA.

Médica cirujana especialista en neumología. Adscrita a la Clínica de EPOC y Bronquiectasias del INER [cap. 13]
Dra. Alejandra Tepox Padrón. Médica cirujana especialista en medicina interna, gastroenterología, endoscopia y ecoendoscopia gastrointestinal. Adscrita al Servicio de Gastroenterología y Obesidad del Hospital Médica Sur [cap. 23]

DRA. MARTHA GUADALUPE TORRES FRAGA.

Médica neumóloga con alta especialidad en trastornos respiratorios del dormir. Jefa de la Unidad de Medicina del Sueño del INER [cap. 1]

DRA. ESPERANZA DE LOURDES TREJO MELLADO.

Médica especialista en medicina de rehabilitación y alta especialidad en rehabilitación pulmonar. Adscrita al Departamento de Rehabilitación Pulmonar del INER [cap. 15, 25]

DR. BENIGNO VALDERRÁBANO SALAS.

Médico cardiólogo con alta especialidad en ecocardiografía. Coordinador del Laboratorio de Ecocardiografía del Servicio de Cardiología del INER [cap. 41]

M EN C. MARIANA ISABEL VALDÉS MORENO.

Licenciada en Dietética y Nutrición por la Escuela de Dietética y Nutrición del ISSSTE y maestra en Ciencias Bioquímicas por la Facultad de Química de la UNAM. Colaboradora en el campo de las Neurociencias, en el INPRFM sobre la relación de la conducta alimentaria y los trastornos del estado de ánimo y en investigación clínica y

genómica en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, Ciudad de México. Docente y jefa de Carrera de la Licenciatura en Nutriología en la FES-Z, UNAM [cap. 26]

DRA. MATILDE VALENCIA FLORES.

Coordinadora de la Clínica de Trastornos del Dormir del INCMNSZ-UNAM y de la Residencia con maestría en Trastornos del Dormir, División de Investigación y Estudios de Posgrado, Facultad de Psicología, UNAM. Investigadora en medicina del dormir adscrita al Departamento de Neurología y Psiquiatría del INCMNSZ [cap. 7]

DRA. LILIANA DENISSE VALENCIA SÁNCHEZ.

Médica cirujana residente de Cirugía de Tórax del INER [cap. 46]

DR. OSCAR VÁZQUEZ DÍAZ.

Médico cardiólogo con alta especialidad en Electrofisiología. Adscrito al Servicio de Cardiología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, Ciudad de México [cap. 39, 40]

DRA. ANITA VEGA MIRANDA.

Adscrita al Laboratorio de Transducción de Señales. INER [cap. 20]

DRA. ALEJANDRA VELÁZQUEZ MONTERO.

Médica neumóloga adscrita a la Clínica de EPOC y Bronquiectasias del INER [cap. 13]

LIC. LESLIE VERDEJA VENDRELL.

Licenciada en Nutrición y maestra en Epidemiología por la UNAM. Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del INER [cap. 32]

DRA. CELEMI MAIRIM VIGIL LÓPEZ.

Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del INER [cap. 18]

DR. LUIS IVÁN WALDO HERNÁNDEZ.

Médico cirujano residente de Cirugía de Tórax en el INER [cap. 47]

SIGLAS

AMN. Academia Mexicana de Neurología
ANMM. Academia Mexicana de Medicina de México
Cinvestav. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
CISIDAT. Consorcio de Investigación en Salud
CMN S. XXI. Centro Médico Nacional Siglo XXI
CRIT. Centros de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón
ENED. Escuela Nacional de Entrenadores Deportivos
ENMyH. Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía
EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FES-Z. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza
IMSS. Instituto Mexicano del Seguro Social
INCan. Instituto Nacional de Cancerología
INCICH. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
INCMNSZ. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
INER. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas
INNN. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
INPer. Instituto Nacional de Perinatología
INPRFM. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
INSP. Instituto Nacional de Salud Pública
IPN. Instituto Politécnico Nacional
ISSSTE. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
OPS. Organización Panamericana de la Salud
PAE-ERI. Programa de Acción Específico para la Prevención y Control de las Enfermedades Respiratorias e Influenza
PUIS. Programa Universitario de Investigación en Salud
SMDIF. Sistema Municipal para el Desarrollo Integral de la Familia
SMNFC. Sociedad Mexicana de Neurofisiología Clínica
SNI. Sistema Nacional de Investigadores
UANL. Universidad Autónoma de Nuevo León
UNAM. Universidad Nacional Autónoma de México

DEFORMIDAD TORÁCICA Y ENFERMEDAD PULMONAR

Tania Margarita Silva Cruz,
Martha Guadalupe Torres Fraga

*Así nacemos
yo, tú, ese y aquel
amarrados a un cuerpo
para que sepamos
que el hombre no puede
a su antojo correr.*

Julio Iglesias

RESUMEN

Las deformidades torácicas son un grupo heterogéneo de alteraciones y malformaciones óseas y musculares, ocasionadas por un desarrollo anómalo de estas estructuras. Pueden manifestarse de manera aislada o como parte de un síndrome, y su gravedad puede ser desde leve, en donde los síntomas pueden pasar desapercibidos durante toda la vida, hasta severa. Los casos más severos suelen requerir seguimiento médico, ya que pueden acompañarse de alteraciones o daño en algunos órganos vitales, principalmente cardiorrespiratorios, que condicionen alteraciones progresivas de tipo restrictivo en el intercambio gaseoso, como ocurre en el síndrome de insuficiencia torácica.

El diagnóstico de estos pacientes puede realizarse inicialmente en una consulta general mediante una historia clínica exhaustiva y exploración física completa; sin embargo, para un abordaje adecuado estos pacientes deberán ser valorados por un equipo multidisciplinario. Si los casos graves no son tratados correctamente, puede ponerse en peligro la

vida de los pacientes. En algunos casos el tratamiento de la deformidad es quirúrgico y con rehabilitación pulmonar, aunque el pronóstico a largo plazo es variable. Una vez establecida la insuficiencia respiratoria, estos pacientes requerirán ventilación mecánica no invasiva a largo plazo, por lo que es indispensable el seguimiento por parte del especialista en neumología.

DEFINICIÓN

El término “deformidades de la caja torácica” engloba una serie de condiciones caracterizadas por modificar la morfología fisiológica del tórax y que tienen el potencial de alterar la función cardiorrespiratoria y progresar hasta insuficiencia respiratoria y/o cardiaca. El síndrome de insuficiencia torácica se refiere a la deficiencia de la caja torácica para mantener una respiración normal y sostener el crecimiento fisiológico del pulmón.¹ Estas condiciones pueden ocurrir en forma aislada (primarias) o ser parte de algún trastorno genético o enfermedad neuromuscular (secundarias); estar presentes al nacer (congénitas) o desarrollarse como consecuencia de algún proceso patológico luego del nacimiento (adquiridas). Algunas causas de deformidades torácicas se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1.- Causas de deformidades torácicas

Deformidades primarias	Deformidades secundarias
Xifoescoliosis idiopática Pectum excavatum Pectum carinatum Displasia espondilocostal Displasia espondilotorácica Síndrome de Jeune	Por enfermedades neuromusculares: - Distrofias musculares - Enfermedades de neurona motora
	Postquirúrgicas: - Toracoplastia
	Postraumáticas

Fuente: elaboración de las autoras.

FISIOPATOLOGÍA

ALTERACIONES MECÁNICAS

La ventilación normal requiere que las propiedades mecánicas de las dos estructuras principales del sistema respiratorio, la caja del tórax (músculos respiratorios y estructuras

óseas) y los pulmones, se encuentren en equilibrio. Estas estructuras poseen dos propiedades principales que son necesarias para la homeostasis ventilatoria: 1) distensibilidad, que es la capacidad de aumentar el volumen en respuesta a un cambio en la presión (cuánto puede ensancharse el sistema por unidad de presión) y 2) elasticidad, que es la tendencia a contraerse (cuánto se reduce el volumen del sistema). Dentro de este contexto, las alteraciones de la caja del tórax afectan estas propiedades, disminuyendo la distensibilidad e incrementando la elasticidad, resultando en restricción progresiva del volumen de aire que puede ser movilizado por el sistema respiratorio; es decir, el volumen minuto. Por tanto, la relación de presión-volumen del sistema respiratorio se desplaza hacia la derecha, requiriendo mayores presiones y ofreciendo menor volumen por unidad de presión, aumentando considerablemente el trabajo respiratorio.²

Como la distensibilidad torácica se encuentra reducida, las áreas pulmonares que no son ventiladas adecuadamente se van consolidando poco a poco, lo que provoca microatelectasias, reduce el volumen movilizado e incrementa el espacio muerto.³ Por todo esto, el patrón respiratorio de los pacientes con deformidades torácicas suele ser rápido y superficial, intentando mantener la ventilación.⁴

INTERCAMBIO GASEOSO

Es frecuente observar hipoxemia en pacientes con deformidades torácicas, asociada originalmente a defectos de ventilación/perfusión o cortocircuitos, de acuerdo con la densidad del volumen pulmonar afectado por las atelectasias. Conforme la restricción pulmonar avanza, se agrega hipoventilación que, además de acentuar la hipoxemia, ocasiona elevación del bióxido de carbono (CO₂).⁵ Típicamente, la hipoxemia nocturna precede a la insuficiencia respiratoria crónica en los pacientes con restricción pulmonar por deformidad torácica.⁶

TRASTORNO RESPIRATORIO DEL SUEÑO

Las anomalías respiratorias durante el sueño contribuyen al desarrollo de la insuficiencia respiratoria crónica. Para empezar, la posición supina que suele adoptarse al dormir afecta los volúmenes pulmonares y empeora el intercambio gaseoso, ya que el contenido abdominal es desplazado en dirección cefálica, complicando la contracción diafragmática que, de por sí, ya se encuentra comprometida. Esto refuerza el reclutamiento de la actividad de los músculos accesorios de la respiración, lo que mantiene cierta efectividad en la ventilación durante el sueño no-MOR (movimientos oculares rápidos). Debido a que el sueño MOR es una necesidad biológica, una vez que ocurre, aunque sea en menor densidad, desaparece la actividad de los músculos accesorios, lo que se expresa como hipoventilación en sueño MOR. Conforme avanza la historia natural de la enfermedad, esta hipoventilación debe ser compensada desde el punto de vista metabólico y, con ello, el control central de la respiración se modifica, progresando a hipoventilación nocturna y, posteriormente, a hipoventilación diurna.⁶

IMPACTO CARDIOVASCULAR

Una vez establecida la hipoxemia con o sin hipercapnia, la vasculatura pulmonar responde con vasoconstricción y fluctuaciones importantes de las presiones en la circulación pulmonar, particularmente durante el sueño y el ejercicio. Si la situación no es corregida, las presiones generarán cambios permanentes en los lechos vasculares y en las cámaras cardíacas derechas, lo que puede culminar en hipertrofia, dilatación y falla de la función ventricular derecha hasta exhibir un síndrome de cor pulmonale crónico, condición vulnerable a la agudización y a complicaciones agudas que suelen comprometer la vida de los pacientes.⁷

ABORDAJE CLÍNICO

Los pacientes con deformidades de la pared de caja torácica requieren abordaje multidisciplinario. La mayoría de estas deformidades son detectadas en el nacimiento; sin embargo, existen casos que son diagnosticados en la infancia e, incluso, hasta la adolescencia, por lo que es de suma importancia realizar una historia clínica exhaustiva y un examen físico completo (**Figura 1**).

El examen físico debe incluir la toma de signos vitales; la taquipnea y la taquicardia aparecen como mecanismo compensatorio para mantener una ventilación minuto y un volumen sistólico adecuados, pero esto puede ocasionar fatiga de los músculos respiratorios y, posteriormente, falla cardíaca o respiratoria.⁸ También hay que realizar una meticulosa inspección de los distintos grupos musculares y buscar el uso de músculos accesorios;⁹⁻¹¹ la palpación puede evidenciar la disminución de los movimientos de amplexión y amplexación y la medición de la circunferencia torácica puede orientar sobre el grado de deformidad y restricción torácica. Será de mucha ayuda contar con fotografías del paciente como seguimiento desde la consulta inicial para comparar la evolución.

En la auscultación puede valorarse la presencia de soplos; en pacientes con *pectus excavatum* puede distinguirse un soplo sistólico, que se magnifica durante el ejercicio debido a la proximidad de la arteria pulmonar al esternón.^{12,13} La asimetría de los ruidos respiratorios se debe a la alteración en los hemitórax, en ocasiones puede encontrarse disminución de los ruidos debido a la presencia de atelectasias, hiperinsuflación pulmonar o por limitación de la expansión pulmonar.⁸

La evaluación clínica del paciente debe ser integral, sin enfocarse exclusivamente al tórax. Otros datos, como la presencia de cianosis peribucal o dedos en palillo de tambor pueden indicar hipoxemia crónica, lo que orienta a la presencia de un síndrome de insuficiencia torácica.^{9,11} En pacientes con deformidad severa o con progresión rápida de esta deben indicarse estudios diagnósticos auxiliares para determinar si los pacientes son candidatos a corrección quirúrgica y para detectar de forma temprana alguna alteración de la función cardiopulmonar.

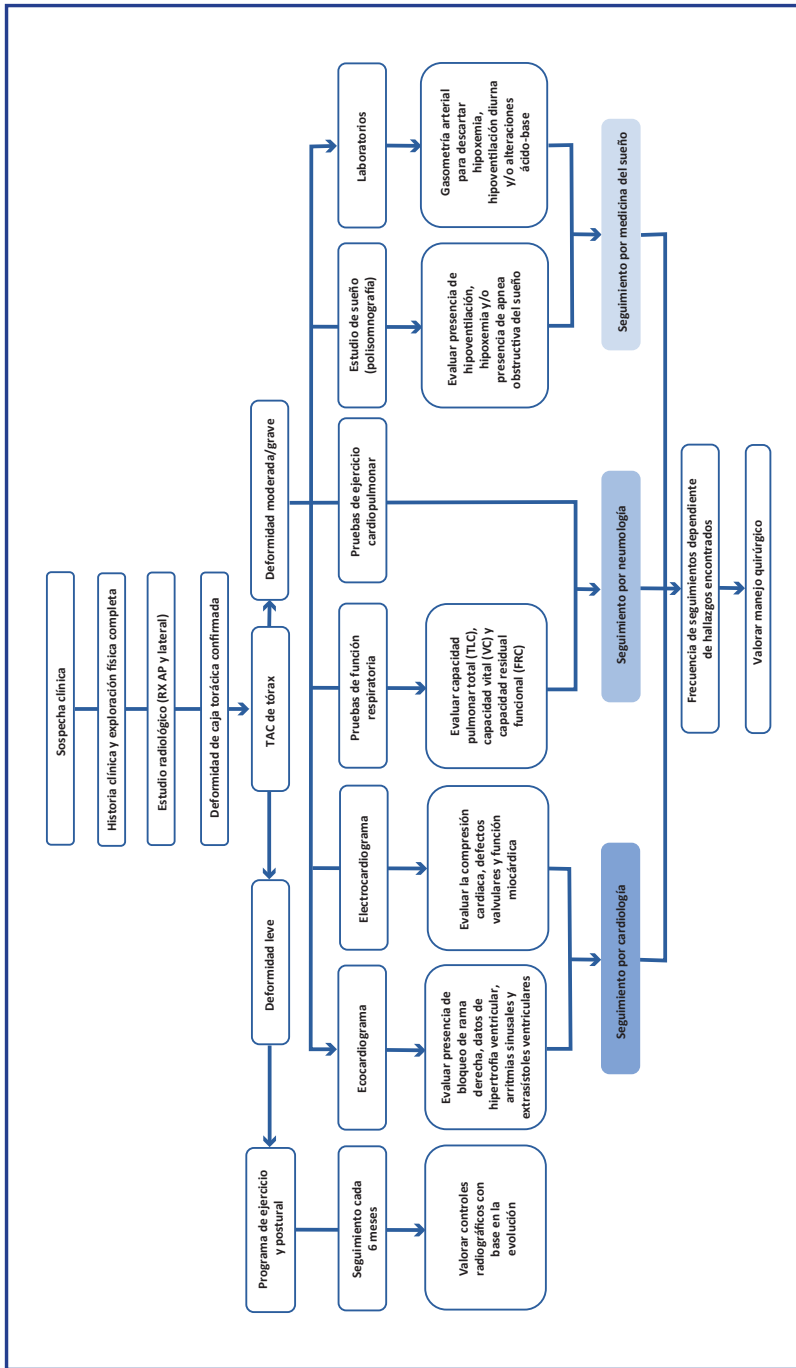


Figura 1. Abordaje multidisciplinario de los pacientes con deformidad torácica. RX: radiografía; AP: anteroposterior. Fuente: elaboración de las autoras.

ESTUDIOS AUXILIARES

Evaluación radiológica

Los pacientes con alteraciones de la pared torácica deben contar con evaluación radiológica, con la finalidad de conocer la severidad del padecimiento, así como el daño causado a los órganos involucrados. La radiografía de tórax antero-posterior, postero-anterior y lateral permiten observar el grado de desplazamiento cardíaco y depresión esternal, así como los posibles trastornos pulmonares.¹⁴

El estándar de oro para evaluar la morfología de la caja torácica es la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, en la que pueden realizarse mediciones más exactas, observar la presencia de malformaciones asociadas, el grado de compresión cardíaca, atelectasias, alteraciones esternales y volúmenes pulmonares, entre otros datos (**Figura 2**). En el caso del *pectus excavatum* y del *pectus carinatum*, es posible obtener el índice de Haller para determinar la severidad de la deformidad (**Figura 3**).¹⁵⁻¹⁷ La TAC deberá ser tomada tanto en inspiración como en espiración debido a que el defecto puede ser mayor durante la exhalación.¹²

Pueden utilizarse otros estudios radiológicos, entre ellos la TAC contrastada, angiotomografía, resonancia magnética y ultrasonido abdominal como auxiliares para detectar malformaciones asociadas.

Electrocardiograma

Se han documentado arritmias en estos pacientes, sobre todo en aquellos con deformidad severa que ocasiona compresión cardíaca importante. Por este motivo, debe realizarse electrocardiograma de 12 derivaciones. Las alteraciones más frecuentes son bloqueo de rama derecha, datos de hipertrofia ventricular, arritmias sinusales y extrasístoles ventriculares.¹²⁻¹⁸

Ecocardiograma

En pacientes con *pectus excavatum* y *pectus carinatum* se han encontrado alteraciones de la válvula mitral, por lo que deben contar con ecocardiograma como parte de su evaluación clínica integral, en él pueden evaluarse compresión cardíaca, defectos valvulares y función miocárdica, sobre todo en deformidades graves.^{15,18-20}

Pruebas de función respiratoria

Las pruebas de función respiratoria (PFR) resultan sumamente útiles para conocer el estado de la función pulmonar. Deben ser realizadas tanto en reposo, como en esfuerzo. Las PRF arrojan resultados normales en pacientes con deformidades leves; sin embargo, en pacientes con deformidades moderadas a graves y en aquellos con síndrome de insuficiencia torácica, las PFR arrojan alteraciones en los resultados. En pacientes con alteraciones importantes, la capacidad pulmonar total, la capacidad vital y la capacidad residual funcional llegan a encontrarse reducidas. Estas patologías se caracterizan por desarrollar mecanismos de enfermedad pulmonar restrictiva.^{10,11}

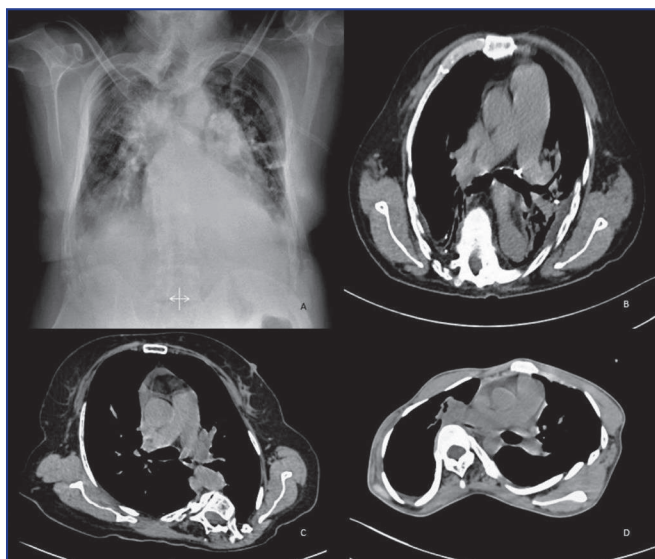


Figura 2. A y B) Masculino de 56 años con diagnóstico de cifoescoliosis e hipoventilación secundaria. C) Femenino de 70 años con diagnóstico de cifoescoliosis e hipoventilación secundaria. D) Masculino de 16 años con diagnóstico de escoliosis e hipoventilación secundaria programado para cirugía. Los tres pacientes ya con uso de binivel por hipoventilación.

Fuente: archivo personal de las autoras, Unidad de Medicina del Sueño del INER.



Figura 3. Masculino de un año con diagnóstico de *pectus excavatum* en seguimiento por cirugía, neumología pediátrica y medicina del sueño. Fuente: archivo personal de las autoras, Unidad de Medicina del Sueño del INER.

Las pruebas de función pulmonar más utilizadas son la espirometría, la pletismografía y las presiones espiratorias e inspiratorias máximas, estas últimas presentarán variaciones significativas en pacientes con alteraciones moderadas y graves. En la espirometría puede encontrarse una capacidad vital forzada menor del 80%, compatible con un patrón restrictivo. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo, así como el flujo espiratorio medio (25-75%)^{8,16} y las presiones espiratorias e inspiratorias máximas suelen estar disminuidas, mientras que en la pletismografía se observa alteración de la capacidad residual funcional, de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total.^{8,11,21-23}

Las PFR deben realizarse periódicamente, pues con la progresión de la enfermedad los pacientes jóvenes van desarrollando alteraciones que pueden ser indicadores tempranos de falla respiratoria.

Pruebas de ejercicio cardiopulmonar

Estas pruebas no son habituales en el seguimiento de estos pacientes debido a su dificultad para realizarlas y porque se ha encontrado en algunos estudios que, al igual que las PFR, las de ejercicio cardiopulmonar suelen ser normales. En quienes se han observado alteraciones, se han documentado deterioro leve e incremento en el consumo de oxígeno reducido en un 60-80%, en comparación con valores de referencia de estas pruebas.^{15,16,19,24}

Estudios de sueño

Los pacientes con deformaciones de la caja torácica suelen presentar alteraciones de la respiración durante el sueño; entre los más frecuentes destacan la hipoventilación de predominio en etapas de (MOR) que resulta en hipoxemia e hipercapnia, la apnea obstructiva del sueño (AOS) que agrava la hipoxemia y la hipoventilación nocturnas. La hipoxemia nocturna suele ser un indicador de inicio de falla respiratoria en estos pacientes y, junto con la hipoventilación, ocasiona mayor disfunción de los músculos respiratorios, remodelación vascular, hipertensión pulmonar y falla cardiorrespiratoria.

En consecuencia, se sugiere que los pacientes cuenten con algún estudio de sueño para descartar la presencia de trastornos durante este. Idealmente, todos los pacientes deberían tener una polisomnografía (PSG) nocturna con medición transcutánea de dióxido de carbono, que es el estándar de oro para trastornos del sueño en estos pacientes. Sin embargo, dado el limitado número de laboratorios de sueño disponibles, la poligrafía respiratoria puede ser una opción para el seguimiento de los pacientes cuando se sospecha de AOS, pero no así en hipoventilación.^{23,25}

Pruebas de laboratorio

Tanto la alteración de la capacidad vital como la hipoventilación crónica (que empieza durante el sueño y evoluciona hasta ocurrir también durante el día) contribuyen a la hipoxemia, por lo que estos pacientes deben contar con estudios gasométricos de control.²⁶

TRATAMIENTO

El tratamiento de estas patologías es multidisciplinario, y depende de la severidad de los síntomas. En casos leves suele mantenerse a los pacientes bajo vigilancia con seguimiento periódico cada seis meses para valorar la evolución del padecimiento; usualmente se manejan con programas de ejercicio y posturales y no ameritan tratamiento quirúrgico, aunque en ocasiones este puede indicarse como procedimiento estético.¹⁶

En pacientes con alteraciones moderadas a severas el tratamiento de elección suele ser el quirúrgico. Las indicaciones son la progresión de sintomatología respiratoria o cardíaca, datos de enfermedad restrictiva, compresión cardíaca o síndrome de insuficiencia torácica. Actualmente existen técnicas de invasión mínima para la corrección de los defectos.

Las técnicas quirúrgicas varían en función del padecimiento. Por ejemplo, para pacientes con *pectum excavatum* o *pectum carinatum* puede utilizarse la técnica de Ravitch, que consiste en la resección de un cartílago costal y una osteotomía esternal, con o sin fijación del esternón por soportes internos o externos. Otra técnica utilizada en pacientes con *pectum carinatum* es la de Nuss, en la que se coloca una barra de metal por debajo del esternón, en el punto de mayor depresión, y se deja por un periodo de dos a cuatro años, lo cual resulta en remodelación de la pared torácica.^{27,28}

Para pacientes con ectopia cordis, el cierre quirúrgico se realiza en dos etapas: la primera se enfoca al cierre de onfalocelo y el recubrimiento temporal del corazón; la segunda consiste en la reducción del corazón en la cavidad torácica, reparación de defectos cardíacos y reconstrucción de la pared torácica.²⁹

Los procedimientos quirúrgicos han demostrado tener como beneficio de la función cardiopulmonar, el incremento del volumen torácico, así como en el nivel de actividad física capaces de realizar y la tolerancia al ejercicio. Desafortunadamente, en el seguimiento a largo plazo de pruebas de función pulmonar se ha observado que, aunque sí existe mejoría en comparación con las condiciones prequirúrgicas, no se logra una completa normalización.⁸

El tratamiento médico de estos pacientes también dependerá de la severidad o grado de afectación del sistema cardiorrespiratorio. El tratamiento incluye desde manejo con ventilación no invasiva, hasta rehabilitación física. Existen pocos estudios sobre la efectividad de la rehabilitación pulmonar en estos pacientes. Se han utilizados ejercicios de respiración controlada que han demostrado un ligero incremento de la capacidad vital forzada y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, con disminución del esfuerzo respiratorio de estos pacientes. Las técnicas de insuflación máxima pueden mejorar la distensibilidad pulmonar, mientras que las técnicas de aclaramiento pulmonar facilitan la eliminación de secreciones y consecuentes complicaciones.³⁰

En estos pacientes, la actividad física es limitada debido a la disminución de la capacidad funcional y al dolor de espalda, pero se han propuesto programas de ejercicio y posturales en pacientes con alteraciones leves.^{17,30}

Para pacientes con hipoxemia, hipoventilación nocturna o diagnóstico de AOS podría requerirse ventilación mecánica no invasiva nocturna; en caso de persistir con hipoxemia, adicionar

el uso de oxígeno domiciliario. El tratamiento con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) disminuirá el esfuerzo respiratorio, la fatiga muscular, la disnea, y mejorará la arquitectura del sueño, también las desaturaciones nocturnas, logrando un mejor pronóstico en estos pacientes. Se han observado mejorías en la capacidad vital, la presión inspiratoria y espiratoria máximas, así como el intercambio de gases arteriales posterior al inicio de la ventilación.²⁵ Tanto los pacientes, como los familiares deben de ser entrenados en el uso de la VMNI y en la colocación de mascarillas de uso nocturno. Estos pacientes deberán continuar con un seguimiento al menos cada seis meses para evaluar el apego al tratamiento y mejoría clínica.

En los casos más severos los pacientes pueden requerir ventilación mecánica invasiva con manejo multidisciplinario para el tratamiento de la falla respiratoria aguda; debido a la intubación prolongada estos pacientes podrían ameritar traqueostomía, con la cual son egresados a domicilio la mayoría de las veces. Es de suma importancia el seguimiento estrecho para evitar infecciones o complicaciones asociadas. Estos pacientes también deben ser evaluados para una posible decanulación en cuanto las condiciones clínicas lo permitan. Los familiares deben ser entrenados para el cuidado y manejo de la traqueostomía en domicilio.³⁰

PRONÓSTICO

De acuerdo con la severidad de la deformación serán las complicaciones y, por tanto, el pronóstico. Para aquellos pacientes con deformaciones leves, el pronóstico será generalmente bueno, sin complicaciones para la vida diaria y la función pulmonar, como es el caso de pacientes con *pectum excavatum* o *pectum carinatum* leves. Sin embargo, para pacientes con ectopia cordis o síndrome de Jeune el pronóstico reportado es malo, con una mortalidad elevada.^{18,29}

FUENTES CONSULTADAS

1. Ramírez-Lluch N, Acevedo-Echevarría JM. Deformidad de la caja torácica. Rev Chil. 2018;70(4):373-381.
2. Pehrsson K, Bake B, Larsson S, Nachemson A. Lung function in adult idiopathic scoliosis: a 20 year follow up. Thorax. 1991;46(7):474-478.
3. Baydur A, Swank SM, Stiles CM, Sassoon CS. Respiratory mechanics in anesthetized young patients with kyphoscoliosis. Immediate and delayed effects of corrective spinal surgery. Chest. 1990;97(5):1157-1164.
4. Secker-Walker RH, Ho E, Gill IS. Observations on regional ventilation and perfusion in kyphoscoliosis. Respiration. 1979;38(4):194-203.
5. Bergofsky EH. Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. Am Rev Respir Dis. 1979;119(4):643-669.
6. Sawicka EH, Branthwaite MA. Respiration during sleep in kyphoscoliosis. Thorax. 1987;42(10):801-808.
7. Narayan RL, Vaishnava P, Castellano JM, Fuster V. Narayan R, Vaishnava P, Castellano J, Fuster V. Quantitative assessment of right ventricular function in pectus excavatum. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;143(5):e41-42.
8. Koumbourlis AC. Chest wall abnormalities and their clinical significance in childhood. Paediatr Respir Rev. 2014;15(3):246-254.
9. Campbell RM, Smith MD. Thoracic insufficiency syndrome and exotic scoliosis. J Bone Joint Surg Am. 2007;89(Suppl 1):108-122.
10. Jaroszewski D, Notrica D, McMahon L et al. Current management of pectus excavatum: a review and update of therapy and treatment recommendations. J Am Board Fam Med. 2010;23(2):230-239.
11. Ramírez N, Devaris A, Arroyo S et al. Síndrome de insuficiencia torácica. Act Ortop Mex. 2020;34(4):254-260.
12. Abid I, Ewais MM, Marranca J, Jaroszewski DE. Pectus excavatum: a review of diagnosis and current treatments options. J Am Osteopath Assoc. 2017;117(2):106-113.

- 13.** Wurtz A, Hysi I, Benhamed L, Nevieri R. Malformaciones de la pared torácica. EMC-Aparato locomotor. 2015;48(4):1-13.
- 14.** Ellis DG. Chest wall deformities. *Pediatr Rev.* 1989;11(5):147-151.
- 15.** Goretsky MJ, Kelly RE, Croitoru D, Nuss D. Chest wall anomalies: pectus excavatum and pectus carinatum. *Adolesc Med Clin.* 2004;15(3):455-471.
- 16.** Holcomb G, Murphy JP, St. Peter SD. *Holcomb and Ashcraft's pediatric surgery.* 7a ed. Elsevier, 2019.
- 17.** McHam B, Winkler L. *Pectus carinatum.* StatPearls, Treasure Island, Florida. 2023.
- 18.** Jaroszewski DE, Velazco CS, Pulivarthi VSKK et al. Cardiopulmonary function in thoracic wall deformities: what do we really know? *Eur J Pediatr Surg.* 2018;28(4):327-346.
- 19.** Colombani PM. Preoperative assessment of chest wall deformities. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;21(1):58-63.
- 20.** Sharma G, Carter YM. *Pectus excavatum.* StatPearls, Treasure Island, Florida. 2023.
- 21.** Gartman EJ. Pulmonary function testing in neuromuscular and chest wall disorders. *Clin Chest Med.* 2018;39(2):325-334.
- 22.** Ramadan S, Wilde J, Tabard-Fougère A et al. Cardiopulmonary function in adolescent patients with pectus excavatum or carinatum. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e001020.
- 23.** Tzelepis GE, McCool FD. The respiratory system and chest wall diseases. En Broaddus C, Ernst JD, King TE, Sarmiento K (eds.). *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*, Vol 2, cap. 98. 6ta ed., Elsevier, 2015:1707-1722.
- 24.** Malek MH, Fonkalsrud EW, Cooper CB. Ventilatory and cardiovascular responses to exercise in patients with pectus excavatum. *Chest.* 2003;124(3):870-882.
- 25.** Hilbert J. Sleep-disordered breathing in neuromuscular and chest wall diseases. *Clin Chest Med.* 2018;39(2):309-324.
- 26.** Tzelepis GE. Chest wall diseases: respiratory pathophysiology. *Clin Chest Med.* 2018;39(2):281-296.
- 27.** Blanco FC, Elliott ST, Sandler AD. Management of congenital chest wall deformities. *Semin Plast Surg.* 2011;25(1):107-116.
- 28.** Obermyer RJ, Goretsky MJ. Chest wall deformities in pediatric surgery. *Surg Clin North Am.* 2012;92(3):669-684.
- 29.** Rea G, Sezen CB. *Chest wall deformities.* StatPearls, Treasure Island, Florida. 2023.
- 30.** Avendaño M, Güell R. Rehabilitación en pacientes con enfermedades neuromusculares y con deformidades de la caja torácica. *Arch Bronconeumol.* 2003;39(12):559-565.

EL PAPEL DE LA REHABILITACIÓN PULMONAR EN LA NEUMOPATÍA SECUNDARIA A ALTERACIONES DE LA CAJA TORÁCICA

Gabriela Luciana Mendoza Rosas, Ana Liliana Lugo Gutiérrez, Alejandra Mancilla Ramírez, Sabatha Schraivesande de la Macorra

*Eres quien dentro tuyo
quiere ya ser
otra
más tú.*

José Juan Sánchez Torres

RESUMEN

Las alteraciones de la caja torácica se asocian con la disfunción cardiopulmonar de grado variable en un amplio abanico de formas y síntomas. Este espacio, ubicado entre la columna vertebral, las costillas y el esternón, es el encargado de permitir el funcionamiento biomecánico adecuado para que los pulmones puedan variar su volumen y cubrir las necesidades ventilatorias del individuo. La insuficiencia torácica compete a un grupo de signos y síntomas como resultado de la pérdida de la armonía entre los distintos componentes involucrados en la ventilación; así, esta debe ser abordada por el área de Rehabilitación Pulmonar, donde tras un abordaje minucioso, consistente en una amplia exploración física-funcional y apoyada en la evaluación de auxiliares de diagnóstico –como pruebas de imagen y pruebas de función respiratoria– puede establecer un programa de tratamiento que cubra aquello que disminuya la funcionalidad del individuo o le genere síntomas que le impidan desempeñar sus actividades habituales de la vida diaria.

Mediante el diseño de programas individualizados de fisioterapia respiratoria y manejo de los síntomas que disminuyen la calidad de vida del paciente, es posible restablecer la integración y participación del individuo al medio y a las actividades en las que se desempeña.

INTRODUCCIÓN

La capacidad de mantener una función ventilatoria normal y un crecimiento pulmonar adecuados depende de la relación existente entre los pulmones, la caja torácica y la columna vertebral.¹ La caja torácica es el espacio ubicado entre la columna vertebral, las costillas y el esternón que permite el desarrollo del volumen del tórax, lo que requiere de tres componentes: altura (proporcionada por la columna vertebral), profundidad y anchura (dependientes del esternón y la columna vertebral). La relación adecuada entre estos componentes permite que la función biomecánica del tórax favorezca la habilidad de cambiar el volumen y soportar la ventilación adecuadamente.

Esta función biomecánica requiere de la interacción entre un diafragma estable y el movimiento coordinado y activo de las costillas durante la ventilación, que sucede a partir de la adecuada separación de estas, el funcionamiento normal de los músculos intercostales y de la caja torácica.² Por lo tanto, las alteraciones y/o deformidades de la caja torácica pueden causar disfunción cardiopulmonar variable, cursando en formas sintomáticas o asintomáticas (**figuras 1, 2 y 3**).³



Figura 1. Masculino de 16 años con diagnóstico de Pectum carinatum y atrofia muscular espinal tipo 3.

Fuente: cortesía de las autoras con autorización del paciente y del responsable legal.



Figura 2. Masculino de 9 años con diagnóstico de escoliosis toracolumbar y atrofia muscular espinal tipo 2.

Fuente: cortesía de las autoras con autorización del paciente y del responsable legal.



Figura 3. Femenina de 17 años con diagnóstico de rotoescoliosis toracolumbar, deformidades de arcos costales y basculación pélvica con ataxia de Friedreich.

Fuente: cortesía de las autoras con autorización del paciente y del responsable legal.

Tabla 1. Clasificación de las deformidades de la caja torácica

Alteraciones del desarrollo		Afectan la relación entre la columna vertebral, la caja torácica y los pulmones
Producto del desarrollo anormal de la caja torácica	Síndrome de Poland Displasia espondilotorácica Displasia espondilocostal Síndrome de Jeune Defectos de costillas y esternón	
Congénitas		
Son secundarias a una malformación estructural del pecho, son evidentes desde el nacimiento	<i>Pectum carinatum</i> <i>Pectum excavatum</i>	

Fuente: elaboración propia con información de Ramirez-Llunch et al., 2018.¹

Para confirmar si existe deformidad de la caja torácica se requieren estudios de imagen, una adecuada historia clínica y un examen físico compatible con alteraciones respiratorias (**Tabla 1**).¹

El principal objetivo de la detección y tratamiento oportunos de las deformidades de caja torácica es evitar las condiciones que restringen la capacidad del tórax para mantener la función ventilatoria normal y el crecimiento pulmonar adecuado,^{1,2} como sucede con el síndrome de insuficiencia torácica, cuyo carácter puede ser progresivo y condicionar neupatías de tipo restrictivo (**Tabla 2**).^{1,2}

También debe considerarse el desacondicionamiento y la baja tolerancia al ejercicio, condiciones ambas que se asocian con el miedo a lesionarse o la pobre participación e integración en actividades deportivas, en relación con los problemas de percepción de esquema corporal con los que puede cursar.⁴ El cambio de la morfología y la estructura torácica modifica la alineación de las fibras de los músculos empleados en la ventilación, con lo que se afecta la actividad del paciente; no hay condiciones para que la relación longitud/tensión suceda y esto repercute de manera directa en la capacidad para generar fuerza, de distensibilidad y en la rigidez de la cavidad torácica, lo que predispone a su vez a la presencia de insuficiencia respiratoria global.⁴

La consecuencia funcional es un incremento de la frecuencia respiratoria con la consiguiente disminución del volumen corriente; es decir, una respiración rápida y superficial que disminuye el volumen corriente y aumenta el espacio muerto. El aumento del trabajo

Tabla 2. Etiología del síndrome de insuficiencia torácica

Mecanismo	Estructuras afectadas	Ejemplos
Deformidad de columna	Distorsión de caja torácica que afecta el volumen y la función	Escoliosis o cifosis de desarrollo precoz
Deformidad a nivel global de tórax	Costillas, esternón y columna vertebral	Displasia espondilotorácica Displasia espondilocostal Osteogénesis imperfecta Acondroplasia Síndrome de Jeune
Disfunción neuromuscular	Afectación del funcionamiento normal del tórax	Parálisis cerebral Lesión cerebral adquirida Distrofia muscular Atrofia muscular Defectos de cierre de tubo neural Lesión medular

Fuente: elaboración propia con información de Ramirez-Llunch et al., 2018.¹

respiratorio tiene un costo energético elevado, además de que afecta la respuesta ventilatoria a la hipoxia, lo que puede condicionar limitación del desarrollo del parénquima pulmonar.⁵ Tampoco es rara la presencia de microatelectasias secundarias a la inmovilidad de algunas zonas de la caja torácica.⁶ La capacidad inspiratoria se ve limitada en reposo, lo que reduce significativamente la capacidad y tolerancia al ejercicio y se manifiesta con la aparición de disnea y desaturaciones.⁴

La presencia de alteraciones de la caja torácica tiene un efecto desfavorable en el sueño de los individuos con este abanico de condiciones que predispone a la hipoventilación. La ventilación durante el sueño de los individuos sanos tiene ciertas características que no causan anormalidades del intercambio gaseoso, entre las cuales se incluyen:^{5,6}

- Respuesta disminuida de los quimiorreceptores centrales a la entrada de impulsos mecánicos y químicos, particularmente durante el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), que implica que la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia está disminuida.
- La función de los músculos respiratorios está reducida durante el sueño y aún más durante la fase MOR.

- La posición supina conduce a la disminución del volumen corriente como resultado de que el contenido abdominal empuja al diafragma dentro de la cavidad torácica.

Mientras que en los individuos con alteraciones de caja torácica la hipoventilación alveolar asociada con fatiga muscular progresiva está condicionada por la hipoxemia e hipercapnia crónica, con la consecuente presencia de poliglobulia y con la existencia de estas condiciones no sólo durante la noche, sino con presencia diurna.^{5,6} Todos los anteriores son factores a evaluar para la prescripción del programa de rehabilitación pulmonar y la referencia oportuna para la atención inter- y multidisciplinaria del paciente.

El síndrome de insuficiencia torácica requiere de un protocolo de estudio en pacientes que refieren síntomas respiratorios (taquipnea, disnea, percepción aumentada de esfuerzo tanto para actividades básicas de la vida diaria, como para actividades lúdicas o deportivas e infecciones respiratorias de repetición) o con un examen físico que demuestre deformidad del tórax, el cual puede ser pequeño y rígido, además de hallazgos anormales radiográficos y/o en tomografía computarizada de tórax acompañados de alteración en la función pulmonar o en otros estudios de la función respiratoria² (Tabla 3). Los pacientes también pueden manifestar desórdenes en el sueño como ronquidos, apneas o somnolencia excesiva durante el día a causa directa de la anomalía respiratoria. Conforme las alteraciones ventilatorias progresan, los pacientes pueden llegar a requerir uso de oxígeno suplementario o de ventilación mecánica no invasiva como terapia de sueño.

El grupo de escoliosis requiere una mención particular, ya que es una de las causas más frecuentes de alteraciones de caja torácica. Se refiere a un grupo de patologías heterogéneas con impacto funcional muy variable,⁷ en las que el deterioro de la función respiratoria tiene correlación con la severidad de la escoliosis e hipocifosis.⁸ La escoliosis es la angulación que sucede en sentido lateral, mientras que la cifoescoliosis se refiere a la deformidad de columna en angulación anteroposterior y al desplazamiento o curvatura lateral. Otro

Tabla 3. Estudios de imagen en síndrome de insuficiencia torácica

Modalidad	Proyección / estudio	Estructuras para valorar
Radiografía	Proyecciones anteroposteriores, laterales de tórax y de columna vertebral	Ángulo de Cobb Disminución en el espacio disponible para el pulmón Anomalías en costillas: fusiones, ausencias
Tomografía computarizada	Tórax Abdomen Columna vertebral	Pérdida de volumen en hemitórax (tienen margen de error)

Fuente: elaboración propia con información de Ramírez et al., 2020.²

parámetro importante para pronosticar la severidad es el número de vértebras involucradas y el segmento de la columna a la que pertenecen.⁵

La determinación radiográfica del ángulo de Cobb permite proporcionar el grado de severidad de la curvatura^{4,5} y, con ello, establecer la sintomatología esperada en la persona, así como las áreas de intervención en su tratamiento. Si es $>100^\circ$, desarrollan insuficiencia respiratoria crónica y cor pulmonale, así como restricción torácica, reducción de compliancia torácica y pulmonar; si es $>80^\circ$, desarrollan insuficiencia respiratoria si además se trata de curvaturas largas (torácicas y cervicales altas), además de esperarse la presencia de escoliosis de inicio temprano (en la infancia). Con $60-70^\circ$, hay alteración de la función diafragmática con mayor afectación de músculos accesorios y atelectasias. Aquellos con $25-60^\circ$ muestran disminución de volumen pulmonar y reducción en la capacidad para realizar ejercicio o desacondicionamiento, no propiamente limitación ventilatoria; con $40-60^\circ$ sin involucro de cifosis existe poca probabilidad de ocasionar problemas y si es $<25^\circ$ no disminuye la función respiratoria ni la tolerancia al ejercicio.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

En pacientes con alteraciones en la caja torácica, los resultados de las pruebas de función pulmonar se caracterizan por mostrar reducción en la capacidad funcional residual y en la capacidad vital debido a la disminución del volumen torácico, también por un aumento en el volumen residual debido a la incapacidad de mantener una función exhalatoria adecuada, con lo que se desarrollan mecanismos de una enfermedad pulmonar restrictiva.²

Las pruebas requeridas son: espirometría, pletismografía corporal y baby pletismografía, que permiten clasificar los hallazgos como leves, moderados o severos e implican pérdida progresiva de la función respiratoria con la consecuente alteración en los volúmenes y capacidades. También se cuenta con la forcimetría, que mide las presiones inspiratorias máximas de los músculos espiratorios ($P_{e_{max}}$) o las presiones máximas de los músculos inspiratorios ($P_{i_{max}}$).

Cuando las alteraciones son severas, puede encontrarse hipertensión pulmonar, hipercapnia, alteraciones del patrón respiratorio, trastornos ventilatorios durante el sueño y niveles elevados de hemoglobina, entre otros.

TRATAMIENTO

La severidad en las alteraciones de la caja torácica condiciona que el tratamiento sea conservador o quirúrgico; por lo tanto, hay que considerar que el número de intervenciones podría ser elevado, esto dependiendo de la complejidad de cada paciente.

Ahmad enfatiza la carencia de programas fisioterapéuticos estandarizados para el manejo de los pacientes operados por alteraciones de caja torácica. Además, en experiencia de las auto-

ras, es posible mencionar que esta carencia también abarca el manejo preoperatorio e, incluso, el preventivo. Se han conducido pocos estudios bien diseñados con suficiente evidencia científica para sustentar su utilidad, aunque la rehabilitación pulmonar y la fisioterapia respiratoria han sido recientemente recomendadas por la Sociedad Europea de Cirugía Torácica, la Sociedad Respiratoria Europea y el Colegio Americano de Médicos del Tórax.⁹

Los objetivos principales del tratamiento son:^{1,9,10}

- Restaurar la función ventilatoria: manejo del dolor, higiene bronquial, ejercicios respiratorios, fortalecimiento de músculos respiratorios.
- Restaurar el volumen torácico: drenaje postural, maniobras de expansión torácica, favorecer arcos de movilidad de miembros torácicos, hombros y escápulas, ejercicios de apertura de caja torácica.
- Mantener las correcciones durante todas las etapas del crecimiento: manejo postural, programas en casa.

FISIOTERAPIA RESPIRATORIA Y FÍSICA

El programa de fisioterapia está encaminado a proporcionarle al paciente una mejor adaptación a las condiciones que el tipo de alteración de caja torácica le confiere; por lo tanto, debe estar enfocado en las necesidades particulares de cada paciente. Sin embargo, en términos generales pueden sugerirse ejercicios y actividades para reducir los síntomas que comparten la mayoría de las alteraciones de caja torácica: ventilatorios, dolor musculoesquelético, limitación en la funcionalidad de las actividades de la vida diaria e intolerancia a la actividad física.

EJERCICIOS RESPIRATORIOS

Tienen por objeto mejorar el control y el manejo de los distintos componentes de la caja torácica, que permitirán optimizar o mantener los diferentes volúmenes de aire; en este escenario, la educación del paciente desempeña un papel importante en su motivación y participación constantes. Es importante ejecutar el entrenamiento en las distintas posiciones funcionales que el paciente puede tolerar: decúbito supino, decúbito prono, decúbito laterales, sedestación y posiciones intermedias; por ejemplo, la respiración diafragmática es considerada una de las más importantes ya que se pretende optimizar la acción muscular del diafragma para alcanzar ventilaciones profundas que, se ha sugerido, favorecen la adaptabilidad de la persona a los diferentes volúmenes que le aporten una ventilación adecuada a la situación de actividad o reposo en que se encuentre.

Las respiraciones costo basales, por su parte, favorecerán el control muscular de las paredes laterales del tronco y continuarán con el trabajo respiratorio, buscando favorecer un patrón respiratorio armónico mediante la intervención de los músculos intercostales. La técnica de respiración sumada tendrá impacto en el reclutamiento alveolar, en la compliancia torácica y pulmonar y favorecerá la disminución de zonas de atelectasia pulmonar.

Además, las técnicas de hiperinsuflación pueden utilizarse para la reeducación respiratoria de pacientes que presenten dificultad en el seguimiento de instrucciones, para las técnicas de apilamiento de volumen que favorecen el reclutamiento alveolar y el aumento de volumen inspiratorio, así como para la asistencia de la tos, que si bien es una técnica que puede realizarse de forma manual, la bolsa de reanimación permite realizar la asistencia instrumentada, cuya finalidad es favorecer el volumen inspiratorio para una tos más efectiva y una retracción elástica del diafragma, favoreciendo el aclaramiento de las vías respiratorias.

EJERCICIOS PARA LAS LIMITACIONES FUNCIONALES Y LA TOLERANCIA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

La restricción de la movilidad de la caja torácica y la subsecuente repercusión sobre su biomecánica serán las constantes de la limitación funcional, por lo que favorecer el rango de movimiento es un paso necesario e indispensable. Se sugiere realizar movilizaciones activo-asistidas para las extremidades superiores y para el tronco, atendiendo así los movimientos específicos de la cintura escapular. En este punto es importante mencionar que la combinación de las movilizaciones en diferentes segmentos, más las diversas técnicas respiratorias, favorecerán el trabajo en conjunto con el paciente y le permitirán crear una gama de movimientos que podrá aplicar en sus actividades diarias.^{9,10}

A continuación se exponen algunos ejemplos de ejercicios que se aplican a los pacientes una vez que se ha determinado cuáles son las estructuras más involucradas y cuáles son los objetivos para trabajar a nivel óseo, articular, muscular, propioceptivo y ventilatorio, entre otros, cuya determinación resulta de la evaluación conjunta por el médico especialista en rehabilitación pulmonar y el fisioterapeuta con entrenamiento en fisioterapia respiratoria. Al ser únicamente ejemplos, no pueden aplicarse a todos los pacientes con alteraciones en la caja torácica, ni se consideran los únicos existentes. La prescripción del ejercicio requiere conocimientos anatómicos funcionales y biomecánicos, así como de fisiología del ejercicio y fisiología ventilatoria y cardíaca.

Ejercicio 1. Se le pide al paciente que se siente en un banco sin respaldo y sin descansabrazos con las extremidades superiores en firmes. Al inhalar, levantar el brazo derecho hasta que quede cerca de la cabeza en línea. De inmediato, colocar la mano contraria en la rodilla derecha sin sacar el aire y al inclinar el tronco al lado izquierdo comenzar a soplar el aire lentamente por la boca. Una vez terminado el movimiento, regresar despacio a la posición de inicio. En este ejercicio puede observarse cómo se busca movilizar la caja torácica en combinación con las acciones respiratorias. Es importante mencionar que los alcances realizados con las extremidades superiores son útiles para actividades de alcance por arriba de la cabeza, como vestirse, desvestirse, bañarse o peinarse (**Figura 4**).

Ejercicio 2. En posición sedente con las piernas abiertas y los brazos cruzados a la altura del pecho, el paciente comienza a inhalar lentamente, y al exhalar debe flexionar el tronco hacia el frente, tratando de llevarlo hacia las piernas. Esta posición permite practicar la colocación de los zapatos, el amarre de las agujetas y alcanzar objetos en el suelo (**Figura 5**).



Figura 4. Ejercicio 1: levantar el brazo derecho hasta que quede cerca de la cabeza en línea. De inmediato, colocar la mano contraria en la rodilla derecha sin sacar el aire y al inclinar el tronco al lado izquierdo exhalar lentamente por la boca.
Fuente: imágenes modificadas de Cheun, 2005.¹⁰

Ejercicio 3. Los ejercicios pueden combinarse con actividades de coordinación; por ejemplo, desde la posición de pie identificar la diagonal formada por el brazo derecho con la pierna izquierda. Se colocará la mano derecha en la rodilla izquierda y viceversa.

Prescripción: como meta, se trabajarán de siete a 15 repeticiones de manera constante, lo que podrá ayudar a conservar rangos de movimiento para las actividades de la vida diaria. Las posibilidades de combinaciones y el número de repeticiones dependerán de la valoración del fisioterapeuta, quien debe considerar los principios de sobrecarga y resistencia máxima.



Figura 5. Ejercicio 2: con los brazos cruzados en el pecho, exhalar lentamente mientras se flexiona el tronco hacia delante, llevándolo hacia las piernas.
Fuente: imágenes modificadas de Cheun, 2005.¹⁰

Otro aspecto importante corresponde a los ejercicios de fuerza, que podrán ejecutarse con ayuda del peso del paciente, pelotas o bandas de resistencia. Será necesario abarcar movimientos que incluyan a los músculos pectorales, transverso y recto del abdomen, oblicuos, romboides, dorsal ancho, cuadrado lumbar, serrato anterior y posterior. En caso de que al paciente se le dificulte realizar los ejercicios, se le puede sugerir combinarlos con técnicas de ahorro de energía: el esfuerzo físico mayor se realizará mientras se exhala el aire por la boca con los labios fruncidos. Es decir, si en posición sedente el esfuerzo radica en levantar los brazos por arriba de la cabeza sujetando una banda de resistencia, el paciente espirará con labios fruncidos al levantar los brazos e inhalará cuando regrese los brazos a su posición inicial.

En el apartado de tolerancia a la actividad física puede comenzarse con actividades sencillas, como subir y bajar escaleras durante tres o cuatro minutos o bailar una canción y repetirlo hasta tres veces con su respectiva pausa entre cada serie. Las actividades exteriores, como caminar cerca del domicilio o pasear a la mascota, favorecerán la respuesta al ejercicio. Se busca que el paciente evite el sedentarismo y participe en las actividades de la casa, como ayudar a ordenar la alacena o en la limpieza, además de actividades recreativas como andar en bicicleta o hacer algún deporte.

DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

Para reducir el dolor musculoesquelético resultan útiles los estiramientos de la caja torácica y de los músculos del cuello; estos últimos son importantes porque es donde se realizan algunas de las acciones accesorias de la respiración. Se recomienda practicar estiramientos de flexión-extensión, rotaciones e inclinaciones en combinación con respiraciones lentas y controladas para mejorar el uso de la musculatura. Para comenzar se recomienda, en general, mantener el movimiento durante 10 segundos; por ejemplo, en posición sedente se flexionará el cuello llevando la barbilla hacia el pecho, manteniendo la postura durante 10 segundos mientras se inhala y exhala lentamente. Terminando el tiempo, se regresará a la posición inicial con gentileza y se realizarán cinco repeticiones, cada una atenta a favorecer la relajación y la tolerancia del paciente, sin generarle incomodidad. Otra opción para reducir el dolor musculoesquelético puede ser la aplicación de electroterapia analgésica, la cual deberá ser administrada únicamente por un fisioterapeuta entrenado en esta área.

La propuesta de manejo previo está sometida a cambios en función de las necesidades del paciente, ya que pueden llegar a necesitarse adaptadores de posicionamiento como cuñas, almohadas y rollos. Además, la determinación de las repeticiones y series de cada ejercicio y actividad estarán sometidas a la valoración del fisioterapeuta, siendo las necesidades y preferencias del paciente determinantes para establecer los objetivos de la terapia.

Finalmente, el manejo pre- y postquirúrgico requerirá una combinación de todos los elementos ya mencionados, más la consideración de los tiempos necesarios para la recuperación de los tejidos, sobre todo durante el periodo postquirúrgico.

FUENTES CONSULTADAS

1. Ramírez-Llunch N, Acevedo-Echevarría JM. Deformidad de la caja torácica. *Rev Chil Cir.* 2018;70(4):373-381.
2. Ramírez N, Devaris A, Arroyo S et al. Síndrome de insuficiencia torácica. *Acta Ortop Mex.* 2020;34(4):254-260.
3. Wu HP, Wu TY, Hou CJY, Hou C. Acquired restrictive thoracic dystrophy induced cor pulmonale. *Acta Cardiol Sin.* 2010;26:312-315.
4. Bott J, Blumenthal S, Buxton M et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax.* 2009;64(Suppl1):i1-51.
5. Gómez Mendieta MA, Santiago Recuerda A, Romera Cano D. Enfermedades neuromusculares y de la pared torácica, en XVII Patología respiratoria en las enfermedades sistémicas. Neuromadrid, 2011
6. Pamidi SA, Mokhlesi B. Chapter 20. Nocturnal Ventilation in chronic hypercapnic respiratory diseases. En Barkoukis TJ, Matheson JK, Ferber R, Doghrami K, *Therapy in sleep medicine*, Elsevier, 2012:254-269.
7. Vialle R, Thévenin-Lemoine, Mary P. Neuromuscular scoliosis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013;99(Suppl1): S124-139.
8. Otremski H, Widmann RF, Di Maio MF, Ovadia D. The correlation between spinal and chest wall deformities and pulmonary function in Marfan syndrome. *J Child Orthop.* 2020;14(4):343-348.
9. Ahmad AM. Essentials of Physiotherapy after thoracic surgery: what physiotherapists need to know. A narrative review. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;51(5): 293-307.
10. Cheung SYK. Exercise therapy in the correction of pectus excavatum. *J Paediatr Respirol Crit Care.* 2005;1(2):10-13.

SÍNDROME METABÓLICO EN PEDIATRÍA Y SU ASOCIACIÓN CON RIESGO CARDIOVASCULAR

Iñaki Navarro Castellanos

*Estábamos al comienzo de la vida
pero más cerca de la muerte
y sabíamos que la insignia con el nombre
era una pequeña lápida
que llevábamos alrededor del cuello*

Namdar Nasser

RESUMEN

El síndrome metabólico ha sido, desde su descripción, una enfermedad estudiada y tratada en adultos, sin darle la importancia merecida y necesaria en pediatría. Algunas guías han intentado estandarizar los criterios diagnósticos y su tratamiento en niños, pero los esfuerzos todavía se presentan divididos e insuficientes.

Actualmente, el síndrome metabólico en pediatría se ha incrementado de manera exponencial, estimándose que, en el ámbito mundial, hasta 5% de los niños la padecen, lo que provoca problemas cardiovasculares irreversibles con una alta morbimortalidad a edades cada vez más tempranas. Urge encontrar medidas de prevención eficaces y oportunas, porque todo manejo establecido en nuestros pacientes empieza a surtir efecto hasta dos generaciones posteriores e iniciar el tratamiento después de que el paciente ya nació puede ser demasiado tarde.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que el síndrome metabólico (SM) fue descrito desde los años ochenta del siglo XX, actualmente, en pleno año 2023, aún no existe ningún consenso internacional para su

definición, tratamiento y prevención en pediatría, por lo que los especialistas siguen empleando los criterios de las guías de adultos.¹ Además, las tasas de prevalencia del SM en pediatría son cada vez más escalofriantes, por lo que resulta imperativo comenzar a atender las condiciones prevenibles de este padecimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

A lo largo de los últimos años se ha estimado que 50% de los adultos en Europa tienen sobrepeso,² mientras que el número de niños obesos y con factores de riesgo cardiovascular ha aumentado a niveles dramáticos: en apenas 40 años (media generación), el número de niños de entre 5 y 19 años afectados por el SM se ha multiplicado por 10.

Por otro lado, se ha recabado información que demuestra que desde 1980 se ha incrementado al doble el número de pacientes pediátricos obesos en más de 70 países. Esto significa que la obesidad en población pediátrica ha aumentado de 2.5 a 5%, estimándose que, hoy, existen alrededor de 115 millones de niños obesos, y si se incluye a los niños con sobrepeso, el porcentaje de afectados se incrementa hasta 23%, es decir, uno de cada cuatro niños afectados!¹

México es un país en desarrollo y lastimado económicamente, con extensas zonas de pobreza y marginación, en donde la población pediátrica presenta mayores tasas de obesidad que de desnutrición.³ Esto, aunado a la falta de estadísticas precisas, dificulta el conocer, en términos reales, el número de niños con SM, además de que la ausencia de concientización en los pediatras promueve el subdiagnóstico. Sin embargo, se estima que la prevalencia del SM en pediatría oscila entre 6 y 39%, siendo la causa de esta amplitud en el cálculo de los casos la variabilidad de los criterios clínicos actuales.¹

ETIOLOGÍA

Como en muchas otras enfermedades, el SM es de etiología multifactorial, lo que lo convierte en un problema de difícil control.⁴ En primera instancia, podría dividirse en dos grandes grupos: uno con base monogénica u oligogénica, con más de 50 síndromes genéticos descritos y asociados con obesidad;² el otro incluye a más de 95% de los casos y está asociado con múltiples factores, entre los que destacan el ambiente (contaminación, dieta y sedentarismo), epigenética, microbiota e higiene del sueño (estos dos últimos se han vuelto relevantes en los últimos años). Este segundo grupo también está relacionado con factores genéticos, con una tasa de heredabilidad de 40 a 70%.^{2,5}

También se ha descrito que la desnutrición puede ser una causa importante de obesidad, tal y como Zhou y colaboradores describieron al mostrar, mediante un metaanálisis, que la desnutrición en la primera etapa de la vida aumenta el riesgo de obesidad en etapas posteriores; así que los países del tercer mundo y en vías de desarrollo, después de lograr superar los problemas de la desnutrición, se enfrentarán a los problemas contra las secuelas del SM.⁶

DIAGNÓSTICO

Como ya se mencionó, la mayor parte del conocimiento de esta patología se extrapola de los estudios de investigación en población adulta (ONU 1998, EGIR 1999, NCEP ATP III 2005, IDF 2005), con ciertas variaciones en algunos puntos de corte para volverlos “pediátricos”.^{1,4,7}

Hoy en día, los consensos más utilizados para definir el síndrome metabólico en un paciente pediátrico son: Cook 2003, IDF para niños y adolescentes, ATR III para adolescentes, Weiz y colaboradores 2004, De Ferranti y colaboradores 2004, Zimmet y colaboradores 2007, Ahrens y colaboradores 2014,^{1,4,8,9} sin embargo, suelen tener criterios similares o iguales,^{1,8,9} como “adiposidad” o grasa corporal, alteración en el metabolismo de glucosa, hipertensión arterial y alteraciones en el metabolismo de los lípidos^{1,7} (**Tabla 1**).

Para definir la obesidad abdominal se han utilizado dos criterios:

1. Una circunferencia abdominal por arriba del percentil 90 (criterio más aceptado en pediatría),
o
2. Un índice cintura-talla (IC-T) <0.5 (más utilizado en adultos).⁸

Lo que evalúa la circunferencia de la cintura (IC-T) es la obesidad central o grasa visceral, que ha sido considerada un criterio indispensable debido a la evidencia que vincula a la cantidad de grasa visceral con la enfermedad cardiovascular. Esto se debe a dos factores: el primero como elemento de detección, ya que el abdomen es una de las principales localizaciones de los adipocitos en donde se acumulan cantidades importantes de grasa y, segundo, como una posible etiología en etapa temprana, ya que la grasa abdominal parece actuar como una glándula secretora de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) y adipocinas, que conducen por sí mismas a un SM.¹

Es importante mencionar que dentro de los criterios para definir a la obesidad no se ha incluido al estándar de oro: el índice de masa corporal (IMC), pues tiene el defecto de no lograr distinguir si es secundario a un exceso de grasa o de masa muscular.¹ En cuanto al hiperinsulinismo, este ha sido uno de los criterios más complejos de establecer en pediatría, ya que existe una gran variabilidad de niveles en las primeras etapas de la vida. En adultos, uno de los criterios utilizados de manera recurrente es el HOMA-IR (*homeostatic model assessment of insulin resistance*), el cual no ha sido estandarizado en pediatría debido a la disminución de la sensibilidad a la insulina asociada con el inicio de la pubertad,² por lo que la Asociación Americana de Diabetes (ADA) aprobó la prueba de tolerancia oral a la glucosa a partir de los 10 años.¹⁰

Para la hipertensión arterial sistémica, a diferencia de los criterios basados en riesgos de morbilidad y mortalidad utilizados en adultos, en pediatría se usan las distribuciones, por lo que deben aplicarse curvas percentiles específicas de edad, sexo y talla en niños y

Tabla 1. Criterios diagnósticos para pacientes de 10 a 16 años

	Criterios para medir el síndrome metabólico en niños y adolescentes					Criterios necesarios
	Adiposidad	Metabolismo de glucosa	Dislipidemia HDL	Dislipidemia TAG	Hipertensión arterial	
Cook et al.	CA \geq p 90	Glucemia basal Ayuno \geq 110 mg/dl	\leq 40	\geq 110	\geq p 90	CA alterada más dos de los otros tres criterios
De Ferranti et al.	CA \geq p 75	Glucemia basal Ayuno \geq 110 mg/dl	< 50 (niñas) < 45 (niños)	\geq 100	\geq p 90	Tres de los otros cinco criterios
Weiss et al.	IMC z score \geq 2	Prueba de tolerancia a glucosa 2 horas post 140-200	< p 5	> p 95	> p 95	Tres de los otros cinco criterios
IDF	CA > p 90	Glucemia basal ayuno > 100 mg/dl	TAG > 150 mg/dl o HDL < 40 mg/dl o LDL > 190 mg/dl o tomen tratamiento hipolipemiante		PS \geq 130 o PD \geq 85 mmHg o tomen manejo antihipertensivo	Tres de los otros cuatro criterios
ATP III	CA > p 90	Glucemia basal ayuno > 100 mg/dl o Prueba de tolerancia a glucosa 2 horas post > 140 mg/dl	TAG > 110 mg/dl o > p 95	HDL < 40 mg/dl o < p 5	\geq p 90	Tres de cinco criterios

CA: circunferencia abdominal; TAG: triglicéridos; PD: presión diastólica; PS: presión sistólica; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; IMC: índice de masa corporal.

Fuente: elaborado con información de Weihe et al., 2019;¹ Cook et al., 2003⁸ y de Mancini et al., 2009.⁹

adolescentes hasta los 16 años; sin embargo, se recomienda considerar a las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH), que la definen como la presencia de al menos dos mediciones de presión arterial sistólica o diastólica mayor al percentil 95, confirmando el diagnóstico (sugerentemente) con el uso de la medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA) por 24 horas, aunque aún existen discrepancias en los puntos de corte.^{1,11}

Respecto a la dislipidemia, algunos criterios se basan en percentiles y otros en cifras totales, y aunque algunos separan el criterio en dos, lo que se vigila, en general, son los niveles de triglicéridos y de colesterol HDL y LDL (este último es el menos utilizado).

Debe recordarse que, además de los criterios previamente descritos, hay datos clínicos que ayudan a sospechar un SM, como la acantosis nigricans, hirsutismo y estrías por distensión, sin olvidar los trastornos psiquiátricos asociados como la depresión y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

En resumen, en todo paciente con sospecha de SM deben completarse los cinco pasos:²

1. Elaborar un interrogatorio detallado enfocado en historia familiar de síndrome metabólico y clínica actual del paciente.
2. Realizar una antropometría completa, de preferencia por un licenciado en nutrición, con bioimpedancia.
3. Cuantificación de glucosa e insulina en ayuno, hemoglobina glucosilada, perfil de lípidos completo, transaminasas, ácido úrico, cortisol, perfil tiroideo y gonadotropinas. Además, realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa en mayores de 10 años.
4. Dentro de los estudios paraclínicos es importante realizar un ultrasonido (USG) de hígado a los pacientes con obesidad, ya que la esteatosis hepática o hígado graso no alcohólico es la manifestación hepática del SM, además de USG de genitales y carotídeo.
5. Medición de bioimpedancia.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Cada vez de manera más temprana, aparecen factores de riesgo cardiovascular como: dislipidemia, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, hiperuricemia e hipertensión arterial sistémica, entre otros.¹ Tan sólo en 2015, se detectaron más de cuatro millones de muertes atribuidas a enfermedades cardiovasculares, y aunque la cifra se refiere a pacientes adultos, estos padecimientos ocurren cada vez más en pacientes jóvenes, debido a que la tendencia de la medicina actual es continuar enfocándose en el tratamiento médico y no en las medidas de prevención.¹

Se ha demostrado que la morbilidad y mortalidad a mediano plazo aumenta desproporcionadamente cuando hay un SM desde la infancia. Además, es clara la relación directa entre el IMC y el riesgo de presentar isquemia o infartos al miocardio,¹² tal y como lo describen Baker y colaboradores, quienes observaron que la duración de la obesidad se asocia con un mayor riesgo de diabetes tipo 2, y por cada año de obesidad (sobre todo si comenzó durante la adolescencia) aumenta el riesgo de diabetes hasta en 14%.

Adicionalmente, se ha demostrado que el incremento del IMC antes de los 7 años está asociado con un riesgo significativamente mayor de mortalidad por enfermedad cardiovascular

en la edad adulta,^{2,12} y que el riesgo de presentar problemas metabólicos se incrementa con la presencia de obesidad, tal y como se observó en una cohorte de más de 90 mil enfermeras metabólicamente sanas, quienes, en presencia de obesidad, desarrollaron de manera temprana problemas metabólicos, en comparación con aquellas con un peso normal.¹³

TRATAMIENTO

Las acciones de los grupos que se dedican a investigar, difundir y/o aplicar medidas enfocadas en la prevención del SM en pacientes preescolares e, incluso, desde el embarazo, han sido poco eficientes. Este pobre resultado es secundario, entre muchas cosas, a que son muy pocos los grupos interesados en la prevención, a pesar de que cada vez hay más estudios que muestran que la obesidad que aparece antes de la adolescencia implica una mayor morbilidad y mortalidad a mediano plazo; o sea, en la tercera década de vida.

Por ahora, los grupos que intervienen para reducir la obesidad en edades tempranas siguen la misma estrategia para el control de sobrepeso: el cambio en el estilo de vida; es decir, implementar una dieta equilibrada y realizar ejercicio regularmente, pero con programas de supervisión y apoyo constante de seis a 18 meses. En este manejo se ha determinado que dos de los factores con mejores resultados son el nivel de supervisión y la edad de inicio de los programas, esto es, que entre más estrecha es la supervisión, mejores son los resultados (se ha observado que los pacientes hospitalizados obtienen mejores resultados que los pacientes de consulta externa que siguen el mismo programa) y que mientras a menor edad inicie el programa, mejores son los resultados.^{1,8}

El manejo farmacológico, y más aún la cirugía bariátrica, deben aplicarse a un grupo reducido y selecto de pacientes pediátricos. El único fármaco aprobado para el manejo del SM en pediatría es la metformina, autorizada para mayores de 10 años con resistencia a la insulina comprobada, con el propósito de reducir de peso, aunque no se ha demostrado su utilidad en la mayoría de los casos. Hay otros fármacos pendientes de resultados de más estudios clínicos, como las hormonas incretinas (péptido similar al glucagón - 1) y estatinas. Por otro lado, para el manejo de la hipertensión, si no hay respuesta a cambios en el estilo de vida, el grupo de fármacos de elección son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), evitando los β -bloqueadores por su efecto en la disminución del metabolismo de la glucosa.^{11,14}

¿QUÉ NOS FALTA?

Se requiere una estrategia eficiente para corregir el sobrepeso y la obesidad, ya que por ahora todos los esfuerzos suelen tener un impacto muy bajo y de corta duración, lo que puede deberse a que el inicio de las estrategias de manejo se da de manera tardía, pues la mayoría de los pacientes que buscan atención para el manejo de su obesidad lo hacen una vez que la enfermedad ya está instaurada. Aunado a esto, es importante que en la prevención de la obesidad

infantil se consideren ciertos factores incluso antes del nacimiento, como la inactividad física materna,¹⁵ el tabaquismo durante el embarazo,¹⁶ el aumento excesivo de peso gestacional, la obesidad materna, la diabetes gestacional, el alto peso al nacer y el contenido de proteínas de la dieta materna.¹⁷

También deben considerarse otros factores de riesgo durante los primeros días o semanas de vida, como el nacer por cesárea,¹⁸ el consumo de alimentos complementarios altos en carbohidratos antes de los 4 meses de edad,¹⁹ dar una dieta altamente proteica a niños sin lactancia materna²⁰ y la exposición a antibióticos en pacientes menores de 2 años (lo que refuerza la teoría de la influencia en la microbiota intestinal).²¹ Además, es importante prevenir la hambruna en los primeros meses de vida, pues puede aumentar el riesgo de obesidad⁶ y, por si fuera poco, la contaminación ambiental, la cual ha sido descrita como un factor asociado positivamente con el aumento del IMC en escolares.²²

Por lo tanto, prescribir únicamente ejercicio y dietas a los adolescentes resulta tardío y poco efectivo, por lo que se necesita pensar en las generaciones que aún no nacen, encontrando y aplicando estrategias que encaminen a las generaciones actuales a no pensar sólo en los resultados inmediatos, sino en enfocarse en los resultados para sus hijos o nietos. Adicionalmente, es necesaria la inclusión de políticas públicas que regulen a las empresas que producen alimentos, pues, aunque suene a una actitud patológica paternalista, en un país en donde no exista comida nociva, no será necesario invertir en tratamientos posteriores.

FUENTES CONSULTADAS

1. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic syndrome in children and adolescents: diagnostic criteria, therapeutic options, and perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019;8(4):472-479.
2. Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann JH. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism*. 2019;92:147-152.
3. Asociación Mexicana de Miembros de Facultades y Escuelas de Nutrición (AMMFEN). En 2022 habrá más población infantil y adolescente con obesidad que con insuficiencia ponderal. Obtenido de: <<https://www.ammfen.mx/biblioteca/noticias/67/aviso-de-privacidad.aspx>>, consultado el 4 de noviembre de 2022.
4. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-1062.
5. Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299-306.
6. Zhou J, Zhang L, Xuan P et al. The relationship between famine exposure during early life and body mass index in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192212.
7. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):231-237.
8. Cook S, Weitzman M, Auinger P et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(8):821-827.
9. Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents – criteria for diagnosis. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1(1):20.
10. American Diabetes Association (ADA). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes –2018. *Diabetes Care*. 2018;41(suppl1):S13-S27.
11. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-1920.
12. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood body mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *Ugeskr Laeger*. 2008;170(33):2434-2437.
13. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories

in 90 257 women (the Nurse's Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):714-724.

14. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904.

15. Mudd LM, Pivarnik JM, Pfeiffer KA et al. Maternal physical activity during pregnancy, child leisure-time activity and child weight status at 3 to 9 years. *J Phys Act Health.* 2015;12(4):506-514.

16. Rayfield S, Plugge E. Systematic review, and meta-analysis of the association between maternal smoking in pregnancy and childhood overweight and obesity. *J Epidemiol Community Health.* 2017;71(2):162-173.

17. Tie HT, Xia YY, Zeng YS et al. Risk of childhood overweight or obesity associated with excessive weight gain during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(2):247-257.

18. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(4):295-303.

19. Wang J, Wu Y, Xiong G et al. Introduction of complementary feeding before 4 months of age increases the risk of childhood overweight or obesity: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Res.* 2016;36(8):759-770.

20. Lifschitz C. Early life factors influencing the risk of obesity. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18(4):217-223.

21. Miller SA, Wu RKS, Oremus M. The association between antibiotic use in infancy and childhood overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2018;19(11):1463-1475.

22. Jerrett M, McConnell R, Wolch J et al. Traffic-related air pollution and obesity formation in children: a longitudinal, multilevel analysis. *Environ Health.* 2014;13:49.

EVALUACIÓN POR IMAGEN DE LAS INFECCIONES PULMONARES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Aloisia Paloma Hernández Morales

*¿Te ríes...? Algún día
sabrás niña, por qué.
Mientras tú sientes mucho y nada sabes,
yo, que no siento ya, todo lo sé.*

Gustavo Adolfo Bécquer

RESUMEN

El presente capítulo es la puerta hacia el abordaje profundo de un tema que, en salud, es poco debatido: la imagen radiológica torácica en el paciente pediátrico con competencia inmunológica, por lo que se busca ofrecer al lector el proceso fisiológico en los primeros años de vida con trascendencia radiológica y el proceso patológico plasmado en la imagen de los procesos infecciosos más comunes en este grupo etario, poniendo el énfasis en las infecciones virales y bacterianas.

Primero se discute la importancia epidemiológica de saber abordar en conjunto multidisciplinario al paciente pediátrico, con el objetivo de ofrecer las herramientas cognoscitivas que permitan establecer un diagnóstico, seguimiento y pronóstico por imagen, de una forma amigable y poco invasiva.

Finalmente se muestra un espacio del diagnóstico diferencial en el paciente con infecciones de repetición. Este es el comienzo de un continuo caminar aprendiendo el arte de la imagen en un grupo vulnerable.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto respiratorio inferior en niños son un espectro de enfermedades que puede afectar la vía aérea periférica (bronquiolitis) o el alveolo (neumonía); estos padecimientos pueden ocurrir secuencial o simultáneamente.

BRONQUIOLITIS

La bronquiolitis es la enfermedad más frecuente del tracto respiratorio inferior en lactantes y niños pequeños, su causa más común es el virus sincitial respiratorio. En 1850, John Eberle publicó la primera descripción médica de la bronquiolitis, como un “efecto catarral” en niños menores de un año, acompañado de dificultad respiratoria, tos y sibilancias, similar a una “crisis asmática”. A finales de 1930, Estados Unidos presenció varios brotes de esta enfermedad respiratoria en lactantes, publicados en varios reportes por John Adams, quien describió la variedad estacional, así como las manifestaciones clínicas de la enfermedad relacionada con la infección.¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el virus sincitial respiratorio causa más de 60% de las infecciones virales en niños de todo el mundo, y más de 80% de esas infecciones aparecen en menores de 1 año. Se considera que, anualmente, uno de cada 200 niños es hospitalizado por bronquiolitis debida a este virus, con una mortalidad de 5 a 25%.¹

La infección tiene un amplio rango de morbilidad, especialmente en recién nacidos pretérmino (menores a 35 semanas de gestación), niños con enfermedad pulmonar crónica (por ejemplo, displasia broncopulmonar o fibrosis quística) y niños con enfermedad cardíaca congénita significativa.¹

Recientemente, se ha reconocido al metaneumovirus como un patógeno pulmonar cuya ubicuidad sugiere que es tan importante como el virus sincitial respiratorio, ambos con una incidencia similarmente alta; sin embargo, se sabe que cerca de 100% de los niños de entre 5 y 10 años son seropositivos para metaneumovirus.²

La incidencia máxima de la enfermedad viral aparece entre los 2 y 3 meses de edad, cuando el lactante alcanza el punto más bajo de inmunoglobulina materna.¹ Otros factores de riesgo para la enfermedad incluyen género masculino, hacinamiento, ausencia de alimentación materna y otros tipos de inmunodeficiencia. La reinfección es muy común y la enfermedad puede repetirse por sí misma en todos los grupos etarios. La primera y segunda infección puede aparecer, usualmente, durante los dos primeros años de vida y tienden a ser más serias.¹

NEUMONÍA

La neumonía es definida como una enfermedad aguda o crónica que causa un proceso inflamatorio del pulmón. La vasta mayoría de las neumonías en lactantes y preescolares son de origen viral y representan 50% de las neumonías en menores de 5 años.² Aunque se ha observado una considerable disminución en la incidencia y mortalidad por infecciones del tracto respiratorio a lo largo de los últimos 20 años, la neumonía sigue siendo la principal causa de mortalidad en este grupo etario en el mundo, pues tan sólo en 2017, aproximadamente 15% de la mortalidad en menores de 5 años se debió a neumonía; además, puede causar morbilidad sustancial, con potencial desarrollo de complicaciones agudas y crónicas. Es importante mencionar que esta enfermedad es más frecuente en países con bajos ingresos económicos, representando 90% de las muertes.³

En niños hospitalizados por neumonía, aproximadamente de 26 a 35% presentan distintas combinaciones de patógenos; se cree que funcionan sinérgicamente y propician una enfermedad clínicamente más severa y radiológicamente más compleja.³ La combinación más frecuente es virus sincitial respiratorio + *Streptococcus pneumoniae*, con 30% de los casos, seguido de *Mycoplasma pneumoniae* + *Streptococcus pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*, presente en 15% de los casos.¹

Aunque la mayoría de los niños se recuperan de neumonía, algunos llegan a desarrollar complicaciones locales (pulmonares) o sistémicas. Las primeras se caracterizan por enfermedad severa, así como hospitalización y curso prolongados; por fortuna, la mayoría de los pacientes se recupera por completo. Por su parte, las complicaciones sistémicas incluyen sepsis y choque séptico, diseminación de la infección, falla orgánica múltiple, síndrome de distrés respiratorio y coagulación intravascular diseminada, por mencionar algunos signos.⁵

La neumonía adquirida en la comunidad ocurre con una incidencia anual aproximada de 14.4 a 15.7 por cada diez mil niños menores de 16 años, aunque la incidencia es mayor en niños más pequeños, con una frecuencia cercana a 33.8 por cada diez mil menores de 5 años y a 62.2 por cada diez mil menores de 2 años.⁴ Alrededor de 3% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad se complica por formación de abscesos, necrosis pulmonar parenquimatosa, empiema y derrame pleural paraneumónico.⁵ Este último puede afectar a 12.6 de cada diez mil niños que son hospitalizados con neumonía, sobre todo lactantes y preescolares.

La introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7v) redujo la incidencia de la neumonía; sin embargo, se asoció con un incremento en la incidencia de empiema debido a los serotipos no incluidos en la vacuna, por lo que la VNC7v fue reemplazada por la 13-valente y tanto la incidencia como la frecuencia de hospitalización por empiema se redujo sustancialmente.⁵

Por su parte, la neumonía necrotizante fue descrita en 1994, sobre todo en lactantes, y desde entonces se ha incrementado su reporte; la frecuencia de los pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad que llegan a presentar esta complicación se estima entre 0.8 y 7%.⁴ Este aumento se explica, al menos parcialmente, por un mayor acceso y uso de técnicas de imagen más sensibles para su diagnóstico.

IMAGENOLÓGIA EN MEDICINA

La imagenología médica se ha utilizado para confirmar o excluir la presencia de neumonía u otros procesos patológicos, pero también resulta de utilidad en la evaluación de anomalías recurrentes o persistentes, así como de complicaciones agudas o crónicas.

La radiología es la modalidad de imagenología de primera línea en la evaluación del pulmón pediátrico; se usa para confirmar un diagnóstico clínico de infección y determinar el manejo terapéutico. En caso de sospecha de complicaciones, el ultrasonido resulta de utilidad para identificar derrame pleural paraneumónico y como guía para procedimientos terapéuticos. La tomografía, por su parte, se reserva para la evaluación quirúrgica o si las evaluaciones previamente mencionadas no fueran concluyentes.

A la fecha, no se han reportado diferencias significativas entre la tomografía y la imagen de resonancia magnética para la evaluación de la neumonía; sin embargo, esta última es superior a la primera y a la radiografía convencional para la detección de afectación bilateral, ganglios linfáticos y derrame pleural.⁶ Por ejemplo, Attenberg y colaboradores compararon los hallazgos tanto en tomografía como en resonancia de pacientes inmunocomprometidos con neumonía, reportando un promedio de certeza de diagnóstico de 88% para la imagen de resonancia magnética; las excepciones fueron los hallazgos de vidrio esmerilado y presencia de nódulos.⁶

De cualquier forma, previo a la interpretación radiológica debe valorarse y determinar la calidad diagnóstica de diversos parámetros, entre los que se incluyen posición, esfuerzo respiratorio adecuado y exposición radiológica correcta; también es importante considerar los parámetros fisiológicos con repercusión en la imagen.

PARÁMETROS CON REPERCUSIÓN EN LA IMAGEN

Tanto el radiólogo, como el médico pediatra y en general todo el personal de salud que tenga una relación estrecha con el paciente necesitan conocer su desarrollo pulmonar, su efecto en la fisiología y su repercusión en la imagen radiológica, pues los mecanismos pulmonares, y en particular aquellos relacionados con los cambios en el volumen son de crucial relevancia.

Los volúmenes pulmonares en la radiografía pediátrica (asumiendo una respiración tranquila) reflejan el rango de volumen de la capacidad residual funcional (CRF) (el volumen al final de la espiración) al pico del volumen corriente (el volumen al final de la inspiración). Entonces, por definición, el volumen de la radiografía pediátrica está casi siempre muy por debajo del volumen pulmonar del paciente cooperador, con todas las implicaciones que esto tiene en la calidad radiográfica.⁷

La proliferación alveolar representa el elemento predominante del pulmón en crecimiento después de nacer; durante los dos primeros años de vida se encuentra en su máximo y posteriormente va disminuyendo. Los cambios estructurales asociados con la transición al alveolo maduro a través del estadio alveolar y la siguiente proliferación alveolar representan ganancias subsecuentes en el volumen pulmonar. Fisiológicamente, esta maduración no afecta al intercambio de gas, pero junto con los cambios en la pared del tórax, modifican las características radiológicas.⁷

CAMBIOS EN EL VOLUMEN PULMONAR

Cálculos realizados por Langston y colaboradores revelaron que el total del volumen pulmonar es sometido a cambios rápidos en el último trimestre de gestación. El volumen pulmonar a las 30 semanas de gestación (SDG) es apenas del 34% del volumen pulmonar de un recién nacido a término, y a las 35 SDG sólo alcanza 47% del volumen final de la madurez. Por otro lado, la pared del espacio aéreo disminuye en grosor: a las 30 SDG es 164% (28 mm) y a las 34 SDG es 135% (23 mm) más grueso en relación con el tamaño final al nacer (17 mm). En conjunto, ocurre un incremento dinámico del espacio y de la superficie aéreas de 1-2 m² a las 30-32 SDG y de 3-4 m² al término de la gestación. La maduración alveolar también aumenta, así como la elastancia parenquimatosa y, por tanto, el anclaje de la vía aérea.⁷

CRF BAJA E INESTABLE EN EL NEONATO

La capacidad residual funcional (CRF) es determinada por el balance entre la fuerza de la pared torácica y la función directa de sus propiedades mecánicas respectivas. Al inicio, una pared torácica complaciente (tiene menos elastancia), ofreciendo poca resistencia al sistema respiratorio. El pulmón en prematuros y neonatos es complaciente, y se vuelve aún más complaciente conforme incrementa la alveolización y la red intersticial se hace más intrincada.⁷ La compliancia de la pared torácica, en este sentido, es extremadamente alta en prematuros, y se ve sometida a una mayor rigidez en la vida intrauterina tardía, pero esta rigidez (o decline de la complacencia) continúa durante los dos primeros años de vida. Por tanto, la pared torácica tiende a establecer un equilibrio pulmón-pared torácica que termina en una CRF mecánicamente determinada, que es relativamente más baja en lactantes.⁷

La CRF base en lactantes tiende a dirigirse por sí misma a volúmenes bajos debido a las características mecánicas referidas previamente. Para evitar esta limitación, los lactantes (a diferencia de los preescolares) elevan activamente su volumen espiratorio final a un nivel que es mayor al mecánicamente determinado por la propia CRF. Al menos tres mecanismos están involucrados en la protección de un volumen alto al final de la espiración:

- a) Un mecanismo sincronizado que inicia con la inspiración a un volumen espiratorio final superior, determinado por las propiedades mecánicas de la pared torácica y el pulmón;
- b) Reposo laríngeo durante la espiración corriente, un mecanismo de resistencia variable, y
- c) Persistencia de la actividad de los músculos inspiratorios en la fase espiratoria.⁷

La edad en la que se da la transición a un patrón adulto y el cese de esta serie de mecanismos protectores no se ha establecido del todo, pero estos persisten al final del tercer trimestre y durante el segundo año de vida; sin embargo, en lactantes prematuros, es muy probable que la transición sea tardía. La interferencia con esos mecanismos protectores activos, como la apnea y la sedación, dirige de inmediato al sistema hacia niveles pulmonares bajos, así como la posición al dormir, la posición supina y el sueño REM (predominante en la lactancia): todos reducen sustancialmente el volumen pulmonar.⁷

ANCLAJE DE LA VÍA AÉREA

El anclaje es el mecanismo que acopla el volumen pulmonar a la permeabilidad de la vía aérea, y es mediado por los componentes elásticos en las paredes alveolares alrededor del bronquio. Estas fibras elásticas se anclan unas con otras para crear una extensa red que ejerce tracción circunferencial de la vía aérea intraparenquimatosa. Esta compleja red elástica (que refleja en su totalidad el recubrimiento elástico del pulmón) transmite tensión de la superficie pleural y a cada bronquio individual; entonces, las uniones de anclaje (pareadas) pulmonar cambian el volumen al calibre pulmonar. La tensión oscila con el ciclo respiratorio e incrementa durante la inspiración, aumentando el calibre de la vía aérea.

El área seccional transversal de la vía aérea disminuye con el decline del volumen pulmonar y la vía aérea cierra al caer el volumen pulmonar en rangos críticamente bajos de la CRF. El efecto de la reducción del anclaje de la vía aérea disminuye su estabilidad, incrementando tanto la tendencia al cierre como la resistencia; por último, tiende al colapso alveolar en la periferia pulmonar.⁷

De acuerdo con los cambios fisiológicos expuestos previamente, las radiografías y las tomografías de tórax obtenidas con volúmenes pulmonares bajos presentan “artefactos” en el pulmón que pueden ser resultado del cierre de la vía aérea y atelectasias. Esto ocurre en particular en la periferia del pulmón y en áreas dependientes de este y que están sujetas a efectos gravitacionales.

La necesidad de proteger los volúmenes pulmonares a través de los mecanismos previamente descritos resulta en una frecuencia respiratoria elevada, un tiempo espiratorio corto y pausas espiratorias ausentes (una transición rápida de espiración a inspiración). En tales circunstancias, cuando incrementa la frecuencia respiratoria (por razones tales como hipoxia, fiebre o infección), puede haber un tiempo insuficiente para el vaciamiento pulmonar completo, lo que puede resultar en atrapamiento aéreo y una interpretación radiológica de hiperinsuflación. No deben confundirse las características normales visibles en estos pacientes de las que pueden aparecer en un proceso inflamatorio infeccioso parenquimatoso pulmonar o de la vía aérea.

Por tanto, la interpretación correcta de una imagen radiológica comprende el conjunto fisiológico y adaptativo de los tres principales mecanismos de madurez pulmonar: cambios relacionados con el volumen por proliferación y maduración alveolar, estabilidad de los mecanismos protectores de un volumen pulmonar bajo por una capacidad residual baja e inestable y anclaje de la vía aérea.

INFECCIONES VIRALES

La neumonía viral es rara en neonatos, debido a la protección de los anticuerpos maternos, siendo más frecuente en lactantes mayores de cuatro meses y en prescolares (95%).³ En escolares, además, aumenta la incidencia de infección bacteriana. En países desarrollados, los lactantes y preescolares experimentan un promedio de seis a 10 infecciones anualmente, en tanto que

los escolares y adolescentes presentan de tres a cinco.³ La coinfección de dos o más agentes microbianos puede ocurrir y es, en su mayoría, una mezcla de infecciones virales-bacterianas.

Se sabe que los virus representan aproximadamente 65% de todas las neumonías ocurridas en la etapa pediátrica, de las cuales la mitad está ocasionada por el virus sincitial respiratorio y junto con el metaneumovirus, son responsables de la mayor parte de los brotes endémicos anuales durante el invierno. En el ámbito mundial, el rinovirus es el principal agente etiológico de infección respiratoria superior (18 a 27%),³ que afecta al tracto inferior con menor frecuencia, originando, en estos casos, bronquiolitis y neumonía.³

Por su parte, el adenovirus representa de 5 a 17% de todas las infecciones respiratorias, el pico de incidencia de esta infección son pacientes de 6 meses a 5 años. Puede causar bronquiolitis necrotizante, bronconeumonía y síndrome de distrés respiratorio severo en cerca de 20% de los niños, con una mortalidad de 5 a 12%. Las secuelas se observan en 20 a 30%, como bronquiolitis obliterante postinfecciosa, bronquiectasias y síndrome de Swyer-James-MacLeod.

La neumonía por varicela es una complicación seria de la enfermedad cutánea, con una incidencia de 5.6 a 30.3%. El citomegalovirus es el principal y más complejo miembro de la familia de los virus del herpes y puede mantenerse latente y con potencial de reactivación, siendo esta la principal causa de morbimortalidad en el paciente pediátrico inmunocomprometido.

En cuanto al virus de la influenza, este se divide en tres grupos: A, B y C. El A y en ocasiones el B pueden causar neumonía. El subtipo H5N1 de la influenza tipo A causa gripe aviar; la infección ocurre después de entrar en contacto con aves infectadas o sus productos; se aisló por primera vez en Hong Kong en 1997 y se diseminó a otros países. El subtipo H1N1, también de la influenza A, es un virus zoonótico de origen porcino descubierto en México en 2009. Por lo común, la infección se presenta con síntomas inespecíficos, pero puede haber neumonía y complicaciones pulmonares severas, como síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) debido a una respuesta inflamatoria exagerada. La progresión fatal y rápida del SDRA resulta en muerte, y podría exceder 60%.³

Por su parte, los coronavirus causan infección leve-moderada del tracto respiratorio inferior. El SARS-CoV-1 fue detectado en la provincia de Guangdong, China, en 2002, durante ese año y a lo largo de 2003, la infección se diseminó a 29 países. En pacientes pediátricos, esta infección puede llegar a desarrollar neumonía y linfopenia; los menores de 10 años presentan un curso clínico leve, pero los adultos pueden desarrollar complicaciones severas.

En 2019, en la provincia de Wuhan, China, fue detectado otro coronavirus, al que se le denominó SARS-CoV-2, causante de la enfermedad conocida como COVID-19, que en marzo de 2020 fue declarada pandemia por la OMS. Los adultos se ven severamente afectados por este virus: 18.5% de ellos desarrolla enfermedad severa y pueden presentar síndrome inflamatorio sistémico; en cambio, los niños infectados tienen una carga viral baja: 45% suele ser asintomático o presentar síntomas leves a moderados, siendo la fiebre el síntoma más común (95 a 98% de los casos), seguido por la tos (86 a 95%) y una hospitalización general de 4%, aunque el síndrome inflamatorio sistémico también fue reportado en población pediátrica.⁸

IMAGEN DE LAS INFECCIONES VIRALES

El patrón radiográfico de neumonía viral (**Figura 1**) puede ser diverso e inespecífico, debido a que llega a observarse en neumonías no virales y otras enfermedades como el asma. Por lo regular, las neumonías virales muestran patrones radiológicos difusos, algunas veces bilaterales, representados por radiopacidades mal definidas, que afectan uno o más lóbulos pulmonares, localizadas inicialmente en situación central perihiliar.

En los niños con enfermedad leve, la radiografía de tórax puede ser normal, pero la inflamación peribronquial puede manifestarse como radiopacidades simétricas y bilaterales, distribuidas del hilio hacia la periferia, con áreas segmentarias y subsegmentarias de atelectasia. También puede observarse radiolucidez parenquimatosa debido a la estrechez del lumen de la vía aérea distal por edema de la pared bronquial e impactación de moco que resulta en atrapamiento de aire y posterior hiperinsuflación. Esta última se demuestra como hiperlucencia, un incremento en el diámetro transversal y anteroposterior torácico y, en ocasiones, también se identifica morfología plana de los hemidiafragmas.

Las infecciones virales pueden simular hallazgos radiológicos de infección bacteriana, con áreas bilaterales de consolidación; esto puede ocurrir en infecciones pandémicas como la influenza A H1N1, la influenza A H5N1 y las causadas por coronavirus. Pueden aparecer

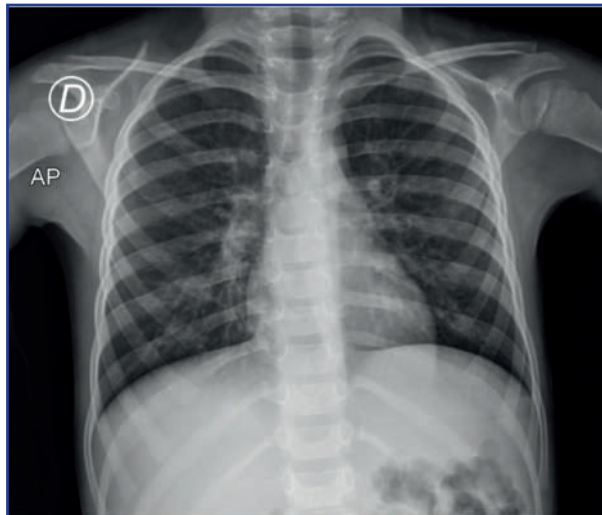


Figura 1. Paciente masculino con fiebre y disnea. Radiografía anteroposterior en la que se observan los hallazgos sutiles en región perihiliar bilateral, caracterizados por algunas radiopacidades reticulares y mayor densidad de ambos hilios, algunos describen este patrón como “pulmón sucio”. Fuente: Archivo radiológico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

opacidades reticulares focales o difusas con progresión rápida a áreas bilaterales de consolidación.

En varicela e infección por citomegalovirus (**Figura 2**), los hallazgos de imagen son densidades de vidrio esmerilado o nódulos que pueden progresar hacia áreas segmentarias de enfermedad del espacio aéreo de distribución parcheada. Se espera el aclaramiento total, pero pueden verse calcificaciones puntiformes después de la neumonía por varicela.

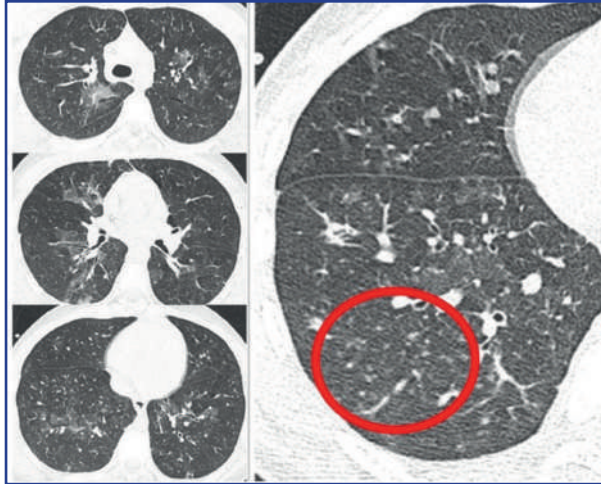


Figura 2. Masculino de 15 años con lesiones cutáneas asociadas con varicela. En la tomografía se observan zonas parcheadas de vidrio esmerilado, bilaterales, de distribución predominantemente peribroncovascular y en la magnificación se identifican nódulos hiperdensos de localización centribulillar (círculo rojo).
Fuente: Archivo radiológico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

SÍNDROME MULTISISTÉMICO INFLAMATORIO PEDIÁTRICO

El síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado con SARS-CoV-2 puede observarse radiológicamente con cardiomegalia, derrame pleural y atelectasias pasivas; las diferencias en la incidencia de estos hallazgos dependerán de la técnica de imagen utilizada.

Si los hallazgos son analizados en la radiografía de tórax, pueden observarse: cardiomegalia (43-62%); signos de falla cardíaca congestiva, como engrosamiento peribronquial y patrón intersticial perihiliar (34-56%) con aparición rápida de consolidación perihiliar debido a edema pulmonar cardiogénico (31-56%); opacidades basales lineales debidas a atelectasias pasivas

(20-56%) y derrame pleural (11-44%).⁸ Con menor frecuencia, llegan a identificarse áreas confluentes de opacidades en vidrio esmerilado y consolidaciones debidas a síndrome de distrés respiratorio, que puede ser asimétrico, mientras que las consolidaciones bibasales corresponden a neumonía.

Debido a que la radiografía inicial de tórax puede ser normal en 44-46% de los casos,⁸ no se recomienda en forma rutinaria. En diversos estudios, este estudio fue realizado con protocolo de angiotomografía por sospecha de tromboembolismo pulmonar o, menos común, por sepsis o fiebre de origen desconocido. El tromboembolismo pulmonar se ha identificado en 25% de los niños, sin signos de sobrecarga ventricular derecha o infarto pulmonar.⁸

En la tomografía, los hallazgos más frecuentemente observados por infección de COVID-19 son: atelectasia lobar inferior (50%), asociación de consolidación y atelectasia (39%), opacidades en vidrio esmerilado relacionadas con consolidaciones parcheadas (9%) y focos pequeños de consolidación con halo en vidrio esmerilado periférico (**Figura 3**). En 17-30% de los casos se observó derrame pleural. Por otra parte, la presencia de adenopatías hiliares de tamaño significativo detectadas por tomografía va de 0-15%, de acuerdo con varios estudios.⁸

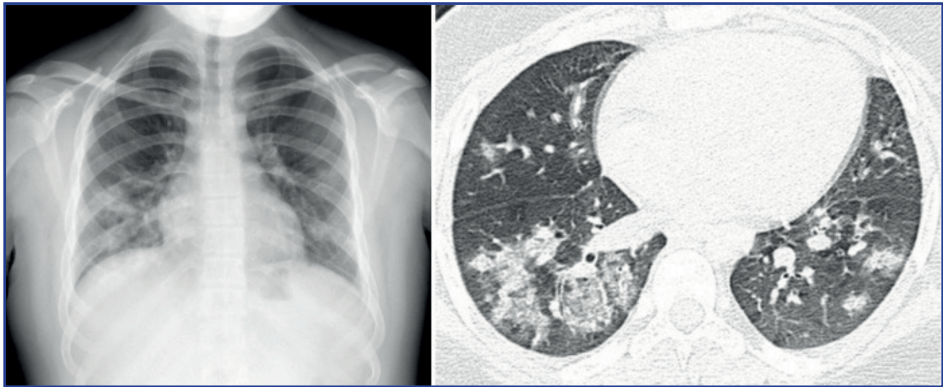


Figura 3. Paciente de 13 años, positivo a COVID-19. Proyección PA tórax (izq.) y tomografía axial en ventana para parénquima pulmonar (der.), en las que se observan zonas parcheadas de vidrio esmerilado, así como algunas áreas de consolidación, sin distribución en lóbulos inferiores y central. Fuente: Archivo radiológico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

La neumonía viral puede presentar diversas apariencias en las radiografías, dependiendo del agente infeccioso y la respuesta del huésped, también dependen de la edad, el estado inmunológico y la existencia de comorbilidad subyacente. Por sí misma, la radiografía de tórax es un pobre indicador de agente causal específico de neumonía; sin embargo, con la inclusión de la clínica y los análisis de laboratorio puede incrementarse su sensibilidad.

Existe un amplio espectro de hallazgos tomográficos de las neumonías virales, en donde se incluyen: patrón en mosaico de parches (**Figura 4**), vidrio esmerilado, consolidación, micronódulos y árbol en gemación, engrosamiento septal interlobular y engrosamiento bronquial (**Figura 5**), así como de la pared peribronquiolar con áreas de hiperareación y atelectasia. El hallazgo predominante en neumonía viral es el vidrio esmerilado con y sin consolidación.

En el ultrasonido, la neumonía viral se caracteriza por la presencia de consolidaciones subpleurales menores a 5 mm de diámetro, únicas y focales con artefactos múltiples y líneas B difusas (signo del pulmón blanco), derrame pleural focal y anomalías pleurales.⁹

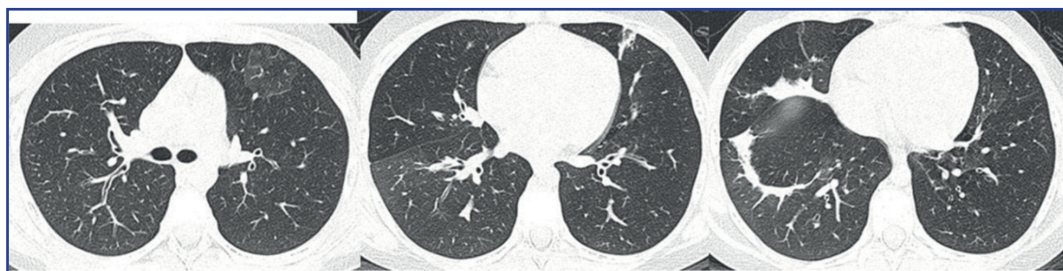


Figura 4. Paciente femenino con PCR positivo a enterovirus/rinovirus y bronquiolitis. En los tres cortes tomográficos en plano axial se observa el patrón predominante en mosaico, con zonas de vidrio esmerilado y en lóbulos inferiores algunas atelectasias.

Fuente: Archivo radiológico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

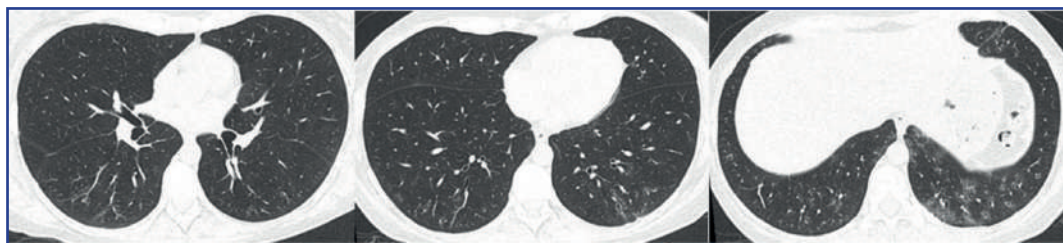


Figura 5. Paciente positivo para rinovirus con bronquiolitis. En los hallazgos tomográficos se observan zonas pequeñas de vidrio esmerilado en lóbulos inferiores acompañadas de ectasia de la vía aérea más distal y engrosamiento de la pared.

Fuente: Archivo radiológico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

COMPLICACIONES DE LAS NEUMONÍAS VIRALES

Entre los factores que han sido asociados con una complicación de neumonía adquirida en niños previamente sanos se incluyen: edad menor a 2 años, fiebre con una duración prehospitalaria larga, dolor torácico asimétrico, elevación de los reactantes de fase aguda, bajo conteo de células blancas, anemia por deficiencia de hierro y pretratamiento con ibuprofeno y acetaminofén,⁵ condiciones crónicas como inmunodeficiencias, desnutrición, enfermedad pulmonar crónica y malformación torácica congénita quística, así como desórdenes subagudos como ingestión de cuerpos extraños deben ser considerados como factores de riesgo para complicaciones.⁵

La complicación más común de una neumonía viral es una neumonía bacteriana secundaria. El daño de la mucosa respiratoria lesiona a los mecanismos de defensa local y origina un pulmón vulnerable a la sobreinfección bacteriana.

La bronquiolitis obliterante postinfecciosa (**Figura 6**) es una causa rara de morbilidad y potencialmente irreversible en niños, es frecuente después de una infección de vía aérea inferior, especialmente en la infección por adenovirus. En infecciones por otros virus respiratorios, como el sincitial respiratorio, parainfluenza y otras etiologías, entre las que se incluyen *Mycoplasma pneumoniae* y sarampión, se ha observado bronquiolitis obliterante, así como citomegalovirus en pulmones postrasplantados. Las características histopatológicas incluyen estrechez concéntrica y obliteración de la vía aérea pequeña debido a un proceso inflamatorio que rodea el lumen bronquiolar.¹⁰ Los signos y síntomas, así como el pronóstico de la enfermedad, varían; los hallazgos del examen físico son inespecíficos y debe sospecharse bronquiolitis obliterante en todo paciente con bronquiolitis que no mejora después de tres semanas.

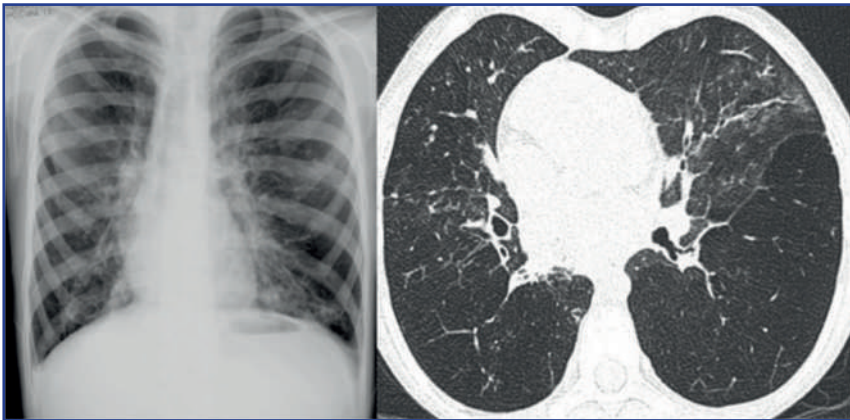


Figura 6. Masculino de 10 años con bronquiolitis obliterante y antecedente de neumonía reciente. En la radiografía y el corte axial de tomografía se aprecian amplias zonas hipodensas, asociadas con perfusión en mosaico, así como algunos nódulos centrilobulares más visibles en segmento lingular, coexiste engrosamiento de la pared de la vía aérea.

Fuente: Archivo radiológico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

El diagnóstico está basado en las características clínicas y los hallazgos de la tomografía computarizada. La severidad de la enfermedad y su curso clínico deberán ser monitorizados por pruebas de función pulmonar; sin embargo, la confiabilidad de estas pruebas depende de la complacencia del paciente y algunas veces son difíciles de evaluar en pacientes muy pequeños.

Aunque la tomografía axial computarizada convencional es incapaz de evaluar directamente la vía aérea pequeña, los hallazgos revelan obstrucción. Las características de la tomografía en bronquiolitis obliterante incluyen patrón en mosaico, atrapamiento aéreo, bronquiectasias y atelectasias con distribución heterogénea.¹⁰

INFECCIÓN BACTERIANA

Por lo general, la infección bacteriana se caracteriza por consolidación y llenado alveolar con exudado, células inflamatorias y fibrina. La primera fase se distingue por hiperemia activa y aumento en el grosor de los vasos sanguíneos arteriales. El líquido de edema, el cual puede verse en el alveolo, contiene pocas células exudativas. En el siguiente estadio, los neutrófilos y el material fibrinoide llenan el alveolo, en tanto que la extravasación masiva ocurre a través de los poros alveolares (poros de Kohn) produciendo una radiopacidad homogénea. Si el proceso se extiende al espacio pleural, se asocia con derrame pleural.²

La neumonía bacteriana tiende a presentar una apariencia unilateral segmentaria, con un patrón de llenado alveolar. Este patrón de llenado alveolar o consolidación (**Figura 7**), categorizado por la OMS como definición radiográfica para la identificación de neumonía, tiene una alta sensibilidad (93%) y alto valor predictivo negativo (92%) en el diagnóstico de neumonía bacteriana con buena concordancia en la interpretación de imagen.³ Sin embargo, la radiografía de tórax no permite diferenciar el agente causal.

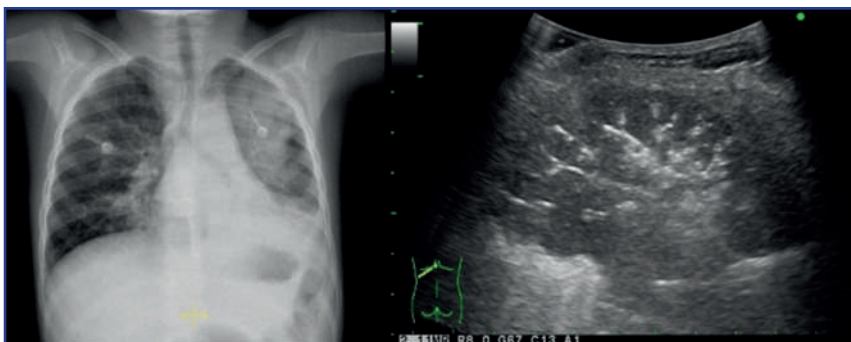


Figura 7. Consolidación pulmonar. Se observa el broncograma aéreo estático, se identifican como imágenes lineales hiperecoicas de aspecto ramificante.

Fuente: Archivo radiológico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

La bronconeumonía es una forma de neumonía bacteriana que inicia como un proceso inflamatorio peribronquiolar que afecta muchos lóbulos y se disemina hacia el parénquima adyacente, causando parches de consolidación y nódulos de llenado alveolar. Entre los agentes infecciosos comunes destaca el *Streptococcus pneumoniae*, pero patógenos como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y algunas enterobacterias gram negativas pueden causar síndromes clínicos similares. En la radiografía de tórax se revela consolidación homogénea y opacidades heterogéneas bilaterales con extensión periférica, con y sin derrame pleural asociado. En particular, *S. pneumoniae* causa comúnmente neumonía lobar y segmentaria.²

Por su parte, la neumonía redonda, con apariencia radiológica atípica de infección bacteriana, es causada por *S. pneumoniae*; rara vez se ve en adultos, afecta al 1% de los niños y es más frecuente en jóvenes debido al pobre desarrollo de los poros de Kohn y a la ausencia de canales de Lambert, lo que es característico de este grupo etario. Los hallazgos radiológicos ocurren por lo general al inicio de la enfermedad, por lo que la tos y los síntomas respiratorios suelen estar ausentes al principio de la presentación. Lo común es un área de consolidación nodular focal, con frecuencia solitaria, con bordes bien definidos y efecto de masa que ocurre en lóbulos inferiores posteriores (más de 80%) e inferiores anteriores (más de 70%).² El seguimiento radiológico debe reservarse para aquellos pacientes con síntomas persistentes o recurrentes, así como con inmunodeficiencias.

CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS

En el metaanálisis de Pereda y colaboradores se encontró que el ultrasonido tiene sensibilidad de 96%, especificidad de 93%, razón de verosimilitud positiva y negativa de 15.3 y 0.06, respectivamente. El ultrasonido ha mostrado más precisión en la detección de neumonía en comparación con la auscultación, en especial cuando las consolidaciones son mayores de 30 mm. Esto indica la limitación del diagnóstico físico en cambios neumónicos tempranos.¹²

La consolidación pulmonar es un término no específico referido como una región hipocóica subpleural (**Figura 7**) (o región con ecotextura similar al tejido, ocasionalmente similar al hígado o bazo) causado por el proceso (inflamatorio o no) generado por el líquido que reemplaza el aire contenido en el alveolo. Grandes consolidaciones tienen una apariencia característica similar al hígado, referida como hepatización.¹¹ Por lo regular, es definida pobremente, con márgenes irregulares y características asociadas como:

1. Pérdida de la ecogenicidad de la línea pleural sobre el área de consolidación y ausencia de líneas A.
2. Las líneas B se originan desde el margen profundo de la consolidación, más que de la pleura.
3. Incremento de las líneas B rodeando el área de consolidación.
4. Broncograma aéreo dentro del área de consolidación, en donde se observan como múltiples ecos hiperecóticos puntiformes, lenticulares o estructuras ramificantes. El broncograma aéreo puede ser:

a) Dinámico: los puntos y ramas tienen un movimiento intrínseco consensual con la respiración.

b) Estático: los puntos y ramas no se mueven con el movimiento respiratorio.

5. Broncograma líquido dentro del área de consolidación, observándose como ramas anecoicas o hipoeicoicas tubulares a lo largo de la vía aérea, con frecuencia con paredes hipereicoicas. Esto puede diferenciarse de las estructuras vasculares usando Doppler color.

6. Patrón vascular en Doppler color, observándose como estructuras ramificantes dentro del flujo sanguíneo.

COMPLICACIONES DE NEUMONÍAS BACTERIANAS

Las tres complicaciones más comunes de las neumonías bacterianas son necrosis pulmonar, absceso y empiema.² Los niños que muestran una complicación requieren una evaluación de imagen por ultrasonido o tomografía.

NECROSIS PULMONAR

Las lesiones lobares necrotizantes resultan de oclusión trombótica de capilares alveolares asociada con inflamación adyacente, que resulta en isquemia y, eventualmente, necrosis. Los hallazgos tomográficos típicos de neumonía necrotizante son áreas heterogéneas hipodensas dentro de zonas de consolidación sin realce.

ABSCESO PULMONAR

Los abscesos pulmonares son cavidades parenquimatosas llenas de contenido purulento. Los hallazgos tomográficos muestran un área hipodensa dentro del parénquima pulmonar consolidado, pero con realce anular del parénquima circundante. La tomografía de tórax con administración de contraste intravenoso puede resultar útil en presentaciones atípicas y es mejor que la radiografía para detectar lesiones lobares con necrosis cavitaria, absceso temprano, colocación de tubos endopleurales, loculación de líquido, empiema, fístulas broncopleurales y derrame pericárdico; también permite definir lesiones que podrían requerir intervención quirúrgica. Mientras que, en la radiografía de tórax, los abscesos pulmonares se observan dentro de una zona de consolidación radiopaca como zonas heterogéneas en densidad, generalmente menor, o como áreas de nivel aire líquido; en la tomografía computarizada se muestran con realce anular postcontraste, delimitadas del resto del parénquima pulmonar consolidado. Por su parte, el Doppler color muestra vascularidad perilesional (**Figura 8**), la cual es crítica en la diferenciación entre un absceso pulmonar y un empiema.¹³

EMPIEMA

La frecuencia estimada en la que las neumonías bacterianas progresan a derrame paraneumónico o exudado no complicado, es de entre 0.6 y 5%. El empiema se ha estimado en

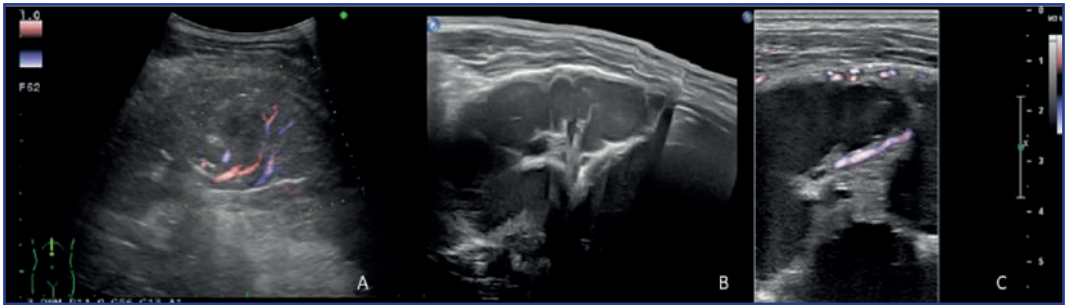


Figura 8. (A): Absceso pulmonar. A la derecha, ecografía en donde se identifica una zona de consolidación heterogénea con áreas centrales de menor ecogenicidad, la vascularidad periférica es clave en el diagnóstico. (B y C): Neumonía necrotizante. A la izquierda se observa barrido extendido sobre una zona de consolidación heterogénea con amplias zonas hipoecoicas en su interior y septos; a la derecha la aplicación Doppler color facilita el diagnóstico, al observarse vascularidad lineal en su interior.

Fuente: Archivo radiológico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

un aproximado de 3.3 por cada cien mil niños con neumonía adquirida en la comunidad¹ y es la principal complicación supurativa. Alrededor de 40% de los niños con neumonía que llegan a requerir hospitalización tienen derrame pleural y, de estos, cerca de 2% presenta empiema.

NEUMATOCELES Y BRONQUIECTASIAS

El neumatocele y las bronquiectasias son secuelas postinfecciosas de neumonías bacterianas. El neumatocele se observa como lucencias de pared delgada con o sin septos que se desarrollan dentro del parénquima pulmonar y ocurren después de una neumonía aguda, ocasionada, con frecuencia, por *S. aureus*;² por su parte, las bronquiectasias son una dilatación anormal irreversible de la vía aérea proximal, de tamaño medio causada por debilidad y destrucción de la pared muscular y elástica de la pared bronquial. Las formas adquiridas más comunes ocurren después de infecciones pulmonares destructivas o en casos de infección bacteriana superpuesta en niños con condiciones previas, como la fibrosis quística. Las bronquiectasias se asocian con aumento en el grosor de la pared y marcada dilatación del bronquio.

NEUMONÍA ATÍPICA

La clasificación de las neumonías atípicas se basa principalmente en la observación clínica (conteo bajo de células blancas, mínima o nada de fiebre) y hallazgos de imagen desproporcionados con la condición clínica. Las especies de *Legionella* spp. y *Mycoplasma* spp., así como *Chlamydia pneumoniae* son los agentes etiológicos más comunes de las neumonías atípicas.

picas.² El patrón reticular en un lóbulo es una presentación común de *Mycoplasma*; en tanto que otras características radiológicas son consolidación y pseudoconsolidación, atelectasia, radiopacidades parahiliares bilaterales que recuerdan “alas de mariposa”, patrón reticular bilobar, derrame pleural y pericárdico y linfadenopatía hilar. Muchas de esas características pueden observarse también en neumonías virales, por lo que para distinguirlas se necesita reconocer las características clínicas que no son compatibles con los hallazgos radiológicos, entre ellas el grado de distrés respiratorio y los hallazgos de laboratorio inusuales.²

Adicionalmente, *Mycoplasma* puede causar síntomas extrapulmonares como miocarditis, artritis, meningoencefalitis y manifestaciones cutáneas como rash. Por su parte, *Legionella* es rara en niños, los factores de riesgo incluyen: inmunodeficiencia, trasplante de órganos, enfermedad pulmonar crónica subyacente, uso de corticoesteroides, edad neonatal, prematuridad e inhalación de aerosoles contaminados. La presentación clínica varía desde síntomas leves a falla orgánica múltiple, con una mortalidad de 23 a 41% en edad pediátrica.³ Imagen de neumonía atípica

Los hallazgos radiológicos son inespecíficos, incluyendo opacidades parcheadas o patrón de llenado alveolar sementario/subsegmentario y, usualmente, más de una consolidación. También pueden observarse patrones reticulonodular o reticular bilobar, atelectasias y opacidades parahiliares bilaterales que simulan una neumonía viral.

IMAGEN DE NEUMONÍA ATÍPICA

En la tomografía se observan nódulos centrilobulares y engrosamiento del haz peribroncovascular. Si se trata de *Mycoplasma*, puede haber presencia de linfadenopatía hilar, derrame pleural y pericárdico; en infecciones por *Chlamydia pneumoniae* se ha reportado neumonía redonda y con *Legionella* se presentan nódulos unilaterales o bilaterales, derrame pleural y, raramente, cavitación.

TUBERCULOSIS

La tuberculosis pediátrica está relacionada estrechamente con la tuberculosis en adultos: cuando un niño tiene esta enfermedad, es que un adulto se la contagió.¹ En 2019, 1.2 millones de niños fueron infectados de tuberculosis en todo el mundo.³ La infección inicia cuando las partículas inhaladas se depositan en la vía aérea terminal, seguida de inflamación parenquimatosa localizada, lo que se denomina foco primario (foco de Ghon). La diseminación del proceso inflamatorio se hace vía drenaje linfático, usualmente hacia los ganglios linfáticos centrales o regionales, que en respuesta muestran un aumento de tamaño. El foco primario parenquimatoso y los ganglios linfáticos aumentados en tamaño se denominan complejo primario (Ranke).

Alrededor de 60% de las nuevas infecciones en el paciente pediátrico ocurren en niños menores de 5 años. En lactantes y preescolares, la enfermedad está relacionada clásicamente con el inóculo inhalado.² Si el niño es inmunocompetente, las lesiones se mantienen inactivas mientras se causa una estimulación antigénica continua para mantener la hipersensibilidad de antígeno

tuberculoso. Esto se ha referido como infección latente. La necrosis caseosa dentro del foco de Ghon y los ganglios linfáticos infectados frecuentemente calcifican. Si el huésped no es capaz de contener la infección y ocurre progresión de la enfermedad, esta resulta en enfermedad primaria progresiva. La progresión de la tuberculosis primaria pulmonar puede manifestarse en pulmón, ganglios linfáticos, espacio pleural y estructuras torácicas adyacentes; sin embargo, la diseminación hematogena puede infectar a órganos distantes.

La expresión radiológica más común de la tuberculosis primaria es la linfadenopatía mediastinal e hilar (**Figura 9**), que es vista en 83-96% de los casos, y debido al patrón normal de circulación linfática, se observa predominio del lado derecho. Estos ganglios linfáticos pueden calcificar en 15% de los casos.³ Durante la exploración, la adenopatía es móvil, dolorosa y sin eritema; si no es tratada, aumenta en tamaño y aparece necrosis caseosa. En este estadio, la adenopatía adquiere un tono eritematoso típico, con una textura líquida en el centro que, si se rompe, puede causar una fístula a piel o escrófula, que fuga crónicamente. El compromiso pulmonar debe descartarse en estos pacientes. El diagnóstico diferencial incluye linfoma y ciertas infecciones, por lo que se vuelve indispensable una biopsia para establecer el diagnóstico definitivo.¹

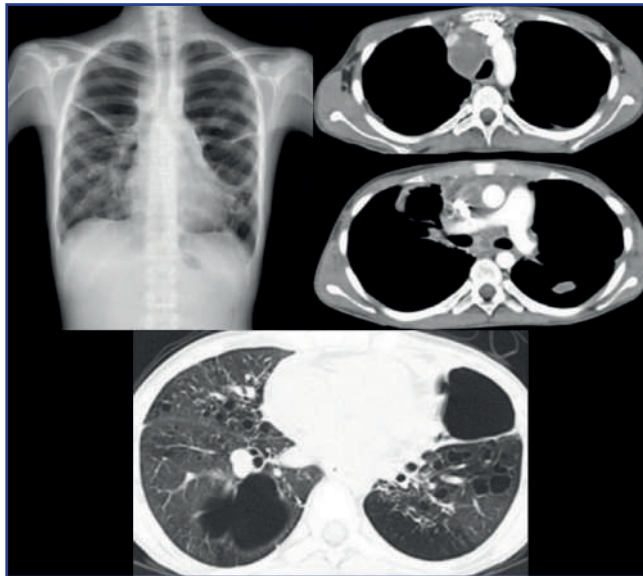


Figura 9. Tuberculosis gangliolar MDR. La linfadenopatía mediastinal e hilar es la manifestación radiológica más frecuente en 83-96% de los casos. Se observa engrosamiento de las bandas paratraqueales derecha e izquierda, zonas hipodensas de atenuación de aire, bronquiectasias quísticas y nódulos centrolobulillares.

Fuente: Archivo radiológico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

La tomografía y la resonancia magnética con medio de contraste demuestran linfadenopatía con realce en anillo secundario a la inflamación granulomatosa periférica y baja densidad central debido a necrosis caseosa. La linfadenopatía tuberculosa en resonancia magnética puede tener una baja señal en T2, probablemente relacionada con la liberación de radicales libres, que son paramagnéticos y se asocian con necrosis caseosa.

En niños con tuberculosis es frecuente la afectación de la vía aérea. La compresión extrínseca del bronquio adyacente por los ganglios linfáticos puede causar síntomas relacionados con compresión de la vía aérea o neumonía postobstructiva.

La enfermedad parenquimatosa pulmonar se manifiesta por lo regular como consolidación con una fuerte predilección lobar. Las características radiológicas son similares a la neumonía bacteriana; sin embargo, la presencia de linfadenopatía puede ser clave en el diagnóstico de tuberculosis. La cavitación, por su parte, se ha reportado en 29% de los casos y, cuando esto ocurre, se conoce como enfermedad primaria progresiva.³ Al progresar hacia cavitación, la neumonía caseosa o tisis primaria puede observarse con síntomas como: astenia, adinamia, diaforesis nocturna, pérdida de peso y hemoptisis.¹

La bronconeumonía puede ser resultado de la diseminación de una cavidad parenquimatosa o de la disrupción de un ganglio linfático caseoso dentro del árbol bronquial. Las radiografías demuestran distribución parcheada, irregular, que afecta a más de un lóbulo de un pulmón. En aproximadamente 95% de los casos, la tomografía muestra nódulos pobremente definidos, de 2 a 10 mm de diámetro, en opacidades centrilobulares o ramificantes con apariencia de árbol en gemación.³

La diseminación hematogena (miliar) se observa usualmente en pacientes inmunocomprometidos. Se manifiesta como patrón nodular múltiple, por lo general de 1 a 2 mm de diámetro con distribución difusa bilateral. La necrosis caseosa, licuefacción o calcificación pueden verse dentro de una consolidación y pueden progresar a daño pulmonar extenso. La fibrosis y la destrucción del parénquima pulmonar resultan en bronquiectasias de tracción y formación de cavidades, conocidas como foco de Ghon progresivo.

El derrame pleural tuberculoso suele ser resultado de hipersensibilidad a una proteína tuberculosa, que aparece en 6-11% de los casos pediátricos³ y la prevalencia aumenta con la edad. Los empiemas tuberculosos están típicamente loculados y asociados con engrosamiento pleural y realce en la tomografía con contraste. La respuesta inmune a la micobacteria tiene implicaciones importantes en la apariencia clínica y radiológica, particularmente en pacientes inmunocomprometidos.

INFECCIONES FÚNGICAS

Las infecciones fúngicas son relativamente comunes y comprometen potencialmente la vida del paciente pediátrico inmunocomprometido. En niños con inmunodeficiencias, las infecciones fúngicas están representadas, sobre todo, por neumonía asociada con *Pneumocystis jirovecii*, en deficiencias de células T o aspergilosis pulmonar en pacientes con deficiencia de la función granulocítica.¹⁴

El papel que desempeña la imagen para el diagnóstico de las infecciones fúngicas en niños con micosis pulmonares es delimitar la extensión de la lesión pulmonar, evaluar la respuesta a la terapia y monitorizar las secuelas de las bronquiectasias y la cavitación.¹⁴ Las cinco infecciones fúngicas oportunistas, relativa y clínicamente más importantes en población pediátrica son aspergilosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis y neumonía por neumocistis.³

ASPERGILOSIS

La aspergilosis pulmonar invasiva es una causa importante de morbimortalidad en niños, con un bajo recuento de granulocitos o su disfunción y usualmente se observa en pacientes neutropénicos. La aspergilosis pulmonar invasiva se divide en angioinvasiva y en invasión de la vía aérea; las manifestaciones clínicas pueden incluir fiebre, tos, dolor torácico y hemoptisis o neumotórax. Resulta interesante que estas dos últimas complicaciones son más frecuentes cuando el conteo de granulocitos se normaliza.

La radiografía puede mostrar un patrón nodular único o múltiple, consolidación, patrón de vidrio esmerilado y cavitación; sin embargo, en pacientes con lavado broncoalveolar y/o infección pulmonar fúngica comprobada su sensibilidad es limitada, de 30-46 vs. 90% en la tomografía computarizada.¹⁴

El patrón de aspergilosis pulmonar invasiva parece ser altamente dependiente de la respuesta inmune del paciente. En pacientes neutropénicos, una imagen frecuente de aspergilosis angioinvasiva en la tomografía es el signo del halo, el cual es, como su nombre indica, un halo de vidrio esmerilado rodeando un nódulo o consolidación en el pulmón. Este halo es una imagen temprana de infección, que aparece dentro de los cinco días de iniciada la fiebre y dura otros cinco días. A pesar de la terapia antifúngica eficaz, el incremento en el número y el tamaño de las lesiones se observa de siete a 10 días después, seguido de una meseta de pocos días y puede no considerarse una progresión de la enfermedad.

Durante la recuperación de la neutropenia, el signo de aire creciente puede observarse durante dos o tres semanas en el 48% de los pacientes y representa la retracción del pulmón necrótico del parénquima viable, debido a la liberación de proteasas que originan una media luna de aire rodeada de un área necrótica. La infección refractaria puede ser considerada en caso de no disminuir el número o el tamaño de las lesiones, o de la ausencia del desarrollo de un signo de aire creciente o cavitación después de dos o tres semanas. La cavitación puede desarrollarse con una media de 21 días de instalados los síntomas y, usualmente, aparece en áreas grandes de consolidación, debido a la liberación de enzimas proteolíticas por neutrófilos durante la fase de recuperación.¹⁴

Con la remisión clínica, la normalización de la imagen tomográfica existe en la mitad de los casos, mientras que en la otra mitad se muestra remanente cavitario;¹⁴ sin embargo, otros autores mencionan que los signos del halo, del aire creciente y la cavitación son menos comunes en niños con nódulos. Con esas limitaciones, los hallazgos tomográficos desempeñan un papel importante en la evaluación de la respuesta a la terapia y en el pronóstico. Iniciar la terapia antifúngica sobre la base del signo del halo se asocia con una mejor respuesta al tratamiento y mejor supervivencia, mientras que el tamaño máximo y el número de

las lesiones no parecen estar relacionados con el resultado. La enfermedad refractaria con un peor resultado es sugestiva de ausencia de desarrollo de cavitación o no disminución en el tamaño de las lesiones dos semanas después de haber iniciado el tratamiento. La reaparición del signo del halo y de nuevas lesiones, así como el incremento del grosor de la pared cavitaria después de dos semanas, sugiere recaída o reinfección.¹⁴

La aspergilosis de la vía aérea es definida como la presencia de *Aspergillus* en la membrana basal del árbol bronquial y se caracteriza por bronquiolitis exudativa e invasión del espacio aéreo. Los hallazgos radiológicos incluyen consolidación parcheada, usualmente en lóbulos inferiores, nódulos bien delimitados e, incluso, hallazgos normales. En la tomografía pueden ser visibles la consolidación peribronquiolar, la consolidación lobar, los nódulos centrolobulillares y la atenuación en vidrio esmerilado. De forma extraordinaria, puede observarse necrosis pseudomembranosa de la tráquea.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (**Figura 10**) suele presentarse en niños con fibrosis quística y asma, debido principalmente a la respuesta de hipersensibilidad al hongo. En la radiografía se observan densidades tubulares que representan impactación de moco, imágenes lineales paralelas y en anillo que representan bronquiectasias y adenopatías hiliares debido a la impactación de moco en bronquios centrales. La tomografía computarizada demuestra engrosamiento de la pared bronquial, bronquiectasias, patrón de árbol en gemación, broncoceles y consolidación parenquimatosa.



Figura 10. Infecciones fúngicas. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. En la imagen se observa ectasia de la vía aérea, acompañada de engrosamiento de la pared bronquial y llena de material en su interior, lo que genera broncoceles y distalmente nódulos centrolobulillares pequeños.

Fuente: Archivo radiológico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Los micetomas, por su parte, se definen como una masa de hifas con moco, fibrina y debris celulares colonizando una cavidad pulmonar preexistente. Además de *Aspergillus*, son causados por otros hongos como los de los géneros *Streptomyces* spp. y *Coccidioides* spp., además de la clase *Phycomycetes*. Los aspergilomas suelen observarse en cavidades tuberculosas residuales, aunque cualquier cavidad dentro del pulmón es una condición predisponente. Los hallazgos radiológicos típicos son una maza móvil y redondeada dentro de una cavidad, con un anillo de aire (signo del aire creciente).

La aspergilosis invasiva de la vía aérea es una forma rara de infección por *Aspergillus*, que puede ocurrir en niños con aspergilosis broncopulmonar alérgica, infección micobacteriana atípica y algunas inmunodeficiencias. Los síntomas son variables y pueden incluir fiebre, producción de esputo, hemoptisis y pérdida de peso. Inicia como un foco de consolidación (usualmente en lóbulos superiores) que en unos cuantos meses progresa a cavitación, seguida por formación de aspergiloma asociada con engrosamiento pleural adyacente. La invasión de la vía aérea crónica debe considerarse en cualquier paciente con infección micobacteriana atípica que no responda a la terapia.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* está asociada con una deficiencia primaria o secundaria de linfocitos T; sin embargo, en los últimos años, sobre todo en países desarrollados, se ha observado una disminución en la incidencia de esta infección, muy probablemente derivada de la introducción de terapia antirretroviral activa. La radiografía muestra, por lo común, un incremento en densidad asociada con vidrio esmerilado bilateral y progresivo o patrón reticular con distribución perihiliar o central; los hallazgos unilaterales, nódulos y cavidades se han observado raramente. El neumotórax y el neumomediastino pueden ser vistos durante el curso de la enfermedad. En tomografía, los hallazgos de imagen incluyen vidrio esmerilado difuso o parcheado y engrosamiento septal interlobular, en tanto que los quistes, linfadenopatías, derrame pleural y nódulos pulmonares son poco comunes. El diagnóstico diferencial incluye neumonías virales, micobacteriosis y neumonía intersticial linfocítica.

NEUMONÍA POR PARÁSITOS

Ascaris lumbricoides puede originar un proceso pulmonar agudo inflamatorio causado por una respuesta inmunológica del hospedero a la migración del parásito, llamado síndrome de Loeffler o neumonía eosinofílica alérgica. La radiografía y la tomografía de tórax muestran opacificación del espacio aéreo no segmentario y transitorio, el cual puede ser unilateral o bilateral, usualmente con distribución periférica predominantemente.²

La equinococosis, causada por *Echinococcus granulosus*, ocurre en pacientes pediátricos a través del contacto con animales domésticos infectados; la enfermedad consiste en el desarrollo de quistes esféricos u ovalados en el pulmón, mientras que el hígado es el lugar de primoinfección en 75% de los pacientes. La tomografía puede revelar quistes únicos o múltiples (**Figura 11**), con quistes hijos o flotantes dentro de membranas internas (signo del lirio de agua).²

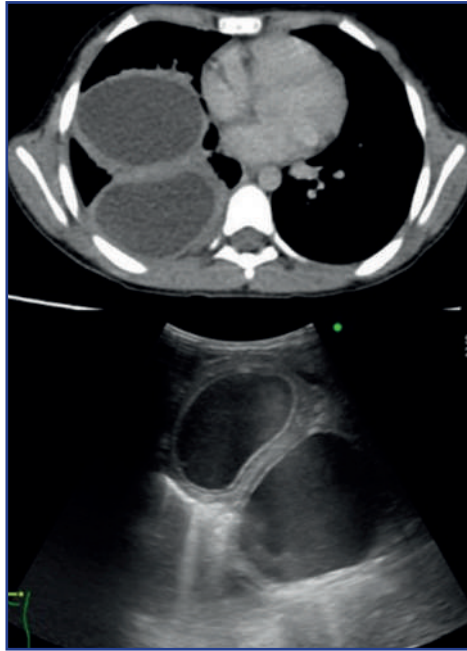


Figura 11. Hidatidosis pulmonar. Arriba, corte tomográfico en ventana para mediastino: se identifican dos imágenes quísticas, con halo hiperdenso, abajo su correlación ecográfica, en la que se identifica halo ecogénico y refuerzo acústico posterior. Fuente: Archivo radiológico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

INFECCIÓN PULMONAR RECURRENTE

La definición aceptada de infección pulmonar recurrente es la aparición de al menos dos neumonías en un año o, al menos, tres episodios de infección respiratoria de bajo nivel a lo largo de la vida, con una limpieza de imagen radiológica entre eventos. Otra definición de infección pulmonar recurrente se basa en la necesidad de tomar antibiótico dos veces al año por enfermedad respiratoria o la existencia de tos crónica que dure más de cuatro semanas o más de tres meses al año.¹⁶ Para un mejor análisis radiológico y etiológico, deben tomarse en cuenta las neumonías en un mismo territorio y en territorio diferente (**Cuadro 1**).

NEUMONÍA RECURRENTE EN UN MISMO TERRITORIO

En primer lugar, debe considerarse a la obstrucción intraluminal por un cuerpo extraño, que puede representar 4-18% de las etiologías de dilatación bronquial. La radiografía de tórax muestra el

Tabla 1. Diagnóstico etiológico de la infección pulmonar recurrente

Infección recurrente en localización pulmonar idéntica	Infección recurrente en localización pulmonar variable
Obstrucción intraluminal <ul style="list-style-type: none"> • Cuerpo extraño intrabronquial, tumor endobronquial 	Asma, displasia broncopulmonar, inmunodeficiencia primaria o adquirida, cardiopatía congénita
Obstrucción extraluminal <ul style="list-style-type: none"> • Adenopatías infecciosas, tuberculosis, histoplasmosis, etc. • Adenopatías no infecciosas: sarcoidosis, hematólogicas • Arcos vasculares anormales 	Anomalías estructurales <ul style="list-style-type: none"> • Traqueobroncomalacia • Secuela de virus • Dilatación bronquial primaria o secundaria
Anomalías estructurales <ul style="list-style-type: none"> • Segmentación bronquial • Estenosis bronquial/atresia • Broncomalacia • Dilataciones bronquiales localizadas • Secuestro, malformación quística de la vía aérea, quiste broncogénico 	Broncoaspiración <ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades anatómicas orofaríngeas • Trastornos de la deglución • Fístula esofagotraqueal • Microaspiración intratraqueal
Síndrome del lóbulo medio	Entorno <ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo • Contaminación interior: química, fúngica • Contaminación externa

Fuente: elaboración de la autora.

objeto si es radiopaco, la atelectasia o el atrapamiento de aire. El síndrome del lóbulo medio es bastante común en los niños, las características anatómicas que lo favorecen son: diámetro bronquial reducido, ángulo de conexión con el tronco intermedio, adenopatías cercanas, poca ventilación colateral y representa un amplio espectro etiológico de las atelectasias y las dilataciones bronquiales localizadas, así como de las secuelas de infecciones (*Mycoplasma pneumoniae*, adenovirus, sarampión); a veces es revelador de una patología más general (fibrosis quística, inmunodeficiencia, discinesia ciliar), pero la ausencia de etiología se observa en el 40% de los pacientes.¹⁵ Por otra parte, una anomalía parenquimatosa unilateral es a veces la causa de infecciones recurrente: secuestro pulmonar, malformación quística adenomatoidea pulmonar, neumoblastoma y enfisema lobar gigante.

NEUMONÍA QUE APARECE EN TERRITORIOS DIFERENTES

El enfoque etiológico puede guiarse por factores de riesgo identificados, como enfermedades respiratorias crónicas (fibrosis quística, discinesia ciliar, etcétera), cardíacas (malformaciones),

neurológicas o musculares. La neumonitis por inhalación (fístula, reflujo gastroesofágico, trastorno de la deglución) inicia una inflamación pulmonar ligada al paso del contenido gástrico o de los alimentos a los pulmones y favorece las sobreinfecciones de localización variable. En el estudio ambiental pueden encontrarse factores de agresión al sistema respiratorio que favorecen las infecciones de forma directa o indirecta: exposición al tabaco, contaminación interior, exposición a alérgenos fúngicos. La atopia acentúa las lesiones infecciosas al reducir la inmunidad innata antiviral y aumentar los fenómenos inflamatorios deletéreos.¹⁵

CONCLUSIONES

Las características radiológicas de las infecciones del tracto respiratorio inferior en pacientes pediátricos dependen del grupo etario, el estatus inmunológico y las comorbilidades; sin embargo, también deben tomarse en cuenta los factores de riesgo y las características fisiológicas del paciente al momento del estudio, así como la calidad radiológica de las imágenes.

Los hallazgos radiológicos no predicen el agente etiológico, pero es posible descartar posibilidades diagnósticas, además de darle seguimiento, pronóstico y respuesta al tratamiento, así como complicaciones en el curso de la enfermedad.

En la actualidad, el uso de ultrasonido de tórax permite darle seguimiento al paciente pediátrico sin necesidad de radiación hasta la resolución del cuadro clínico. Por otra parte, en este tipo de pacientes, la toma de decisiones para la realización de una tomografía es la evaluación de una probable complicación.

FUENTES CONSULTADAS

1. Bertrand P, Sánchez I. (eds.). Pediatric respiratory diseases. Springerlink: 2020, pp. 283-298 y 299-307.
2. Daltro P, Santos EN, Gasparetto TD et al. Pulmonary infections. *Pediatr Radiol.* 2011;41(Suppl1):S69-S82.
3. Laya BF, Concepcion NDP, Garcia-Peña P, Naidoo J et al. Pediatric lower respiratory tract infections: imaging guidelines and recommendations. *Radiol Clin North Am.* 2022;60(1):15-40.
4. Rafailidis V, Andronikou S, Mentzel HJ et al. Contrast-enhanced ultrasound of pediatric lungs. *Pediatr Radiol.* 2021;51(12):2340-2350.
5. De Benedictis FM, Kerem E, Chang AB et al. Complicated pneumonia in children. *Lancet.* 2020;396(10253):786-798.
6. Yucel S, Aycicek T, Bilgici MC et al. 3 Tesla MRI in diagnosis and follow-up of children with pneumonia. *Clin Imaging.* 2021;79:213-218.
7. Johnson MK, Sagar P, Cleveland RH. Normal pediatric chest and role of advanced imaging. En Cleveland RH, Lee EY (eds.). *Imaging in Pediatric Pulmonology*, 2da edición, Springer International Publishing; 2020, pp 13-31.
8. Sanchez-Oro R, Fatahi Bandpey ML, García Martínez E et al. Clinical and radiological findings for the new multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Radiologia (Engl Ed).* 2021;63(4):334-344.
9. Dietrich CF, Buda N, Ciuca IM et al. Lung ultrasound in children, WFUMB review paper (part 2). *Med Ultrason.* 2021; 23(4):443-452.
10. Kim J, Kim MJ, Sol IS et al. Quantitative CT and pulmonary function in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214647.
11. Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele C et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;135(4):714-722.
12. Lovrenski J. Pediatric lung ultrasound – pros and potentials. *Pediatr Radiol.* 2020;50(3):306-313.
13. Babcock DS. Pediatric ultrasound. (book review). *Radiology.* 1981;141(3).
14. Toma P, Bertaina A, Castagnola E et al. Fungal infections of the lung in children. *Pediatr Radiol.* 2016;46(13):1856-1865.
15. Brouard J, Vallet C, Marie J, Faucon C. Infección pulmonar recurrente. *EMC Pediatría.* 2021;56(3):1-10.

MANEJO INTEGRAL DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UNIDADES DE COVID-19 MEDIANTE LA APLICACIÓN DE MONITOREO REMOTO DE VARIABLES FISIOLÓGICAS DEL DOLOR: I-CARE

Verónica Miriam Guzmán Sandoval

*Encantada por el grito desgarrador
que descuartizó la noche,
la niña asomó desde la ventana
su cara pálida y redonda.
Y el hombre lobo cayó traspasado
por un rayo de aquella inocente luna.*

Rita Mazzocco

RESUMEN

En todo el mundo, una significativa cantidad de niños que enfermaron de COVID-19 experimentaron dolor, principalmente de garganta, cabeza, abdominal y de pecho, así como malestar general, entre otros síntomas. La complicación de los cuadros clínicos de COVID-19 se asoció a comorbilidad, nutrición, respuesta inmunitaria, etnia y vulnerabilidad social. Además, factores circundantes, como estrés, ansiedad y depresión, exacerbaron el dolor e impactaron en la calidad de vida de los pacientes pediátricos.

La International Association for the Study of Pain (IASP, 2020) ha puesto el énfasis en el dolor que experimentan los niños y su manejo integral, porque es una experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con daño tisular real o potencial y que en muchas ocasiones está influenciada por factores biológicos, psicológicos y sociales. Una manera

para expresar dolor es mediante la verbalización; sin embargo, el que un ser humano no pueda comunicarse no niega la posibilidad de que experimente dolor, al contrario de lo que se pensaba en la población infantil.

Durante la pandemia, la tecnología en las unidades de COVID-19 permitió monitorear en tiempo real parámetros fisiológicos del dolor, realizar biorretroalimentación y elaborar registros del dolor de los niños para compartirlos con el personal de salud y que este pudiera brindarles mejor atención. La aplicación i-CARE es un sistema de monitoreo remoto e inocuo de variables fisiológicas del dolor, enfocada en pacientes de 7 a 12 años. Fue diseñada para ser amigable, eficaz y no invasiva, pero capaz de cumplir con la evaluación y manejo del dolor, disminuyendo costos y tiempos de intervención.

INTRODUCCIÓN

Alrededor del mundo, una significativa cantidad de niños ha experimentado dolor a causa de los síntomas de la COVID-19. La International Association for the Study of Pain (IASP, 2020) señala que es fundamental estudiar el dolor en niños, al cual define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial que pondera las siguientes consideraciones:

- a) El dolor es influenciado por factores biológicos, psicológicos y sociales.
- b) El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes.
- c) Las personas aprenden el concepto de dolor a través de las experiencias de vida.
- d) Si una persona manifiesta una experiencia dolorosa, esta debe ser respetada.
- e) Aunque el dolor cumple usualmente una función adaptativa, puede tener efectos adversos sobre la funcionalidad y el bienestar social y psicológico.
- f) Una de las maneras para expresar dolor es mediante la descripción verbal; la incapacidad para comunicarse no niega la posibilidad de que un ser humano experimente dolor.

Las estructuras del sistema nervioso central que procesan el dolor durante la niñez se encuentran inmaduras; es decir, están en proceso de especialización y diferenciación, lo que hace que un estímulo doloroso se viva con mayor intensidad. A esto se suma la necesidad de un cuidador primario con determinadas habilidades para proveerlos de seguridad y calidez, además de atenderlos durante su estancia hospitalaria.¹ Cabe señalar que, en 2021, 1.5 millones de niños, niñas y adolescentes en la región de América y el Caribe enfermaron de COVID-19,² por lo que la necesidad de la atención en salud es fundamental, así como una mayor cantidad de estudios que garanticen la atención oportuna e integral de la niñez mexicana.

EL DOLOR Y LOS SÍNTOMAS EN LA COVID-19

Por lo general, los niños con COVID-19 suelen presentar síntomas de leves a moderados y, en muchos casos, son asintomáticos;² sin embargo, pueden llegar a desarrollar una enfermedad grave. En el estudio de Mishra y colaboradores,³ los síntomas de dolor más reportados en los niños son mialgia (10-40%), dolor de garganta (5-30%), de cabeza (14-40%) y abdominal (10%). Además, existen factores circundantes que exacerban el dolor como el estrés, la ansiedad y la depresión, producto de la pandemia o el efecto postpandemia, como pueden ser el deterioro de la vida diaria y la actividad física.⁴

De acuerdo con Patel, los síntomas más comunes que ocurren en la población pediátrica incluyen: tos, fiebre, malestar general, dolor de garganta, de cabeza, de pecho y abdominal, diarrea, vómito, cansancio, congestión nasal, ojos rojos y faringitis,⁵ mientras que, según Pascarella y colaboradores, la gravedad del cuadro clínico dependerá de la etnia, la edad, las comorbilidades (disnea, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares) y la vulnerabilidad⁶ (Figura 1).



Figura 1. Síntomas y variables moduladoras del impacto de la de la COVID-19. Fuente: tomada de Guzmán-Sandoval et al., 2022.⁷

EL DOLOR Y SU IMPACTO EN EL SISTEMA SIMPÁTICO Y VARIABLES FISIOLÓGICAS

La actividad del sistema nervioso simpático aumenta con el dolor y otros eventos fisiológicos, entre ellos la frecuencia cardíaca, la cual es un parámetro no invasivo de amplia utilidad

en el análisis del dolor, debido a la liberación de adrenalina y noradrenalina,⁸ aunque también pueden usarse otros parámetros como la saturación de oxígeno.

TRATAMIENTO DEL DOLOR

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico de la COVID-19 en niños se centra en antivirales, antiinflamatorios e inmunomoduladores, terapia celular y antioxidantes, entre otros.⁹ Aunque el tratamiento farmacológico del dolor se basa en medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opiáceos de primer nivel como el tramadol, resulta fundamental aplicar las escalas analgésicas del dolor establecidas por la Organización Mundial de la Salud. Al respecto, Stephenson (2020)¹⁰ menciona que los opioides deben ser regulados y prescritos de manera secundaria a la opción de un manejo integral oportuno del dolor. Incorporar estrategias multidisciplinarias, como la música, la pedagogía o la psicología permite atender el dolor desde diferentes perspectivas para contrarrestar la parte subjetiva y la respuesta emocional, ya que en muchas ocasiones un fármaco no alcanza a cubrir todas las necesidades de los niños.

TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO

Las estrategias psicoterapéuticas más eficientes para el manejo del dolor se centran en la terapia cognitivo-conductual como hipnosis (imágenes), relajación, psicoeducación, respiración diafragmática y control del pensamiento, entre otras. Estas estrategias son fundamentales para el manejo del dolor y deben ser administradas en conjunto para que puedan desarrollarse habilidades en los niños. El *biofeedback* es una técnica que permite al paciente entrar en contacto con aspectos específicos de su funcionamiento orgánico y su objetivo es fomentar habilidades en la persona para modificar parámetros fisiológicos.¹¹

Por su parte, Andrasik y colaboradores¹² definen al *biofeedback* como un proceso en el que la persona aprende la influencia fisiológica de respuestas involuntarias y respuestas voluntarias del sistema autónomo (SA) que son fáciles de manejar, pero que fueron activadas por un trauma o desastre en la vida de la persona. Una sesión típica de *biofeedback* incluye los siguientes pasos:

- 1) Colocación del sensor o interfaz y un periodo de adaptación para comenzar el registro.
- 2) Revisión de los datos, adaptación del paciente al sensor y verificar que la colocación sea la adecuada.
- 3) Línea base.
- 4) Autocontrol durante el cual el paciente encuentra una forma personal de autorregulación.
- 5) *Feedback* por 20-40 minutos ininterrumpidos.

- 6) Registro final del autocontrol.
- 7) Revisión del registro y tareas.

TRATAMIENTO DEL DOLOR MEDIANTE TIC Y TELEMEDICINA

El acompañamiento preventivo del dolor es fundamental y puede otorgarse mediante la telemedicina, ya que remueve las barreras en la atención de la salud mental, incorpora de manera sistemática todas las técnicas sugeridas en la atención emocional y promueve la atención multidisciplinaria en tiempo real.¹³⁻¹⁵ Con la telemedicina y el paradigma del internet de las cosas aplicado a la medicina (IoT, por sus siglas en inglés) puede reducirse la brecha de atención en la salud mental.

El IoT alude a un conjunto de dispositivos conectados entre sí con el fin de sistematizar datos de variables fisiológicas o clínicas de un paciente que son emitidas en tiempo real,¹⁶ y representa una posibilidad de atención en salud integral para niños en diversos cuadros clínicos, así como en su salud mental. La incorporación del IoT requiere identificar prioridades para la inversión en tecnología e investigación en salud digital, así como fortalecer el sistema de salud, incorporar a las organizaciones civiles y privadas, así como a la comunidad con el fin de trabajar, en conjunto, las metas del sector salud en los tiempos de la COVID-19, además de incorporar dispositivos digitales de emergencia para la atención de la salud mental.¹⁷

DESARROLLO DE UNA APLICACIÓN DE MONITOREO REMOTO PARA VARIABLES FISIOLÓGICAS DEL DOLOR EN NIÑOS

Con el propósito de sistematizar la evaluación y el manejo del dolor en un dispositivo móvil, se desarrolló una aplicación llamada i-CARE, un sistema de monitoreo remoto e inocuo de variables fisiológicas del dolor y enfocado a la población pediátrica de 7 a 12 años, mediante el uso de tecnologías emergentes. La aplicación fue diseñada para ser amigable, eficaz y no invasiva. El sistema está programado para funcionar bajo el sistema operativo móvil Android, con una versión mínima 4.0.3. La arquitectura i-CARE se basa en el paradigma IoT, caracterizado por el uso de un conjunto de sensores corporales muy pequeños para uso exclusivo en el área clínica y que pueden estar dentro o fuera del organismo, y cuenta con tres capas:

- 1) Capa de percepción: está compuesta por un conjunto de sensores que ayuda a obtener la información de las variables fisiológicas ya mencionadas; su función es comunicar la información entre los sensores y el dispositivo móvil de manera amigable e inocua.
- 2) Capa de red: especifica las diferentes tecnologías y protocolos utilizados para la transmisión de toda la información capturada por la capa de percepción.

3) Capa de presentación: es la responsable del procesamiento y visualización de la información a través de las diferentes plataformas utilizadas en i-CARE (tableta y PC) (**Figura 2**).

PLANOS DE I-CARE

El sistema i-CARE considera una serie de planos para un funcionamiento adecuado:

1) Plano de usuario: está conformado por las aplicaciones móviles requeridas por los pacientes, así como el conjunto de sensores responsables de recolectar la información de las variables fisiológicas. En este plano también se define el mecanismo de comunicación para la transmisión de dicha información al plano de almacenamiento, desde el cual todos los actores involucrados pueden consultar la información de cada paciente. Cada niño cuenta con un perfil de usuario, lo que permite registrar su historial clínico electrónico.

2) Plano de almacenamiento: es el responsable de almacenar la información recolectada y procesada por el primer plano. Para fines de uso hospitalario se plantearon dos propuestas: la primera consistió en un plano de almacenamiento intranet, en el que se usa un servidor dentro del hospital que contiene las diferentes bases de datos que conforman i-CARE, y la segunda propuesta fue el almacenamiento centrado en el paradigma *cloud* o “nube” del internet como un mecanismo para tener siempre disponible la información y en caso de que uno de los pacientes sea trasladado a otro hospital, su expediente clínico pueda ser consultado.



Figura 2. Arquitectura de i-CARE.

Fuente: elaboración del autor.

3) Plano de consulta: está conformado por una serie de aplicaciones que facilitan la consulta de la información a los diferentes actores que participan activamente en i-CARE. Se definió una serie de módulos para cada actor con el objetivo de mostrar la información relevante, dependiendo del perfil (**Figura 3**).

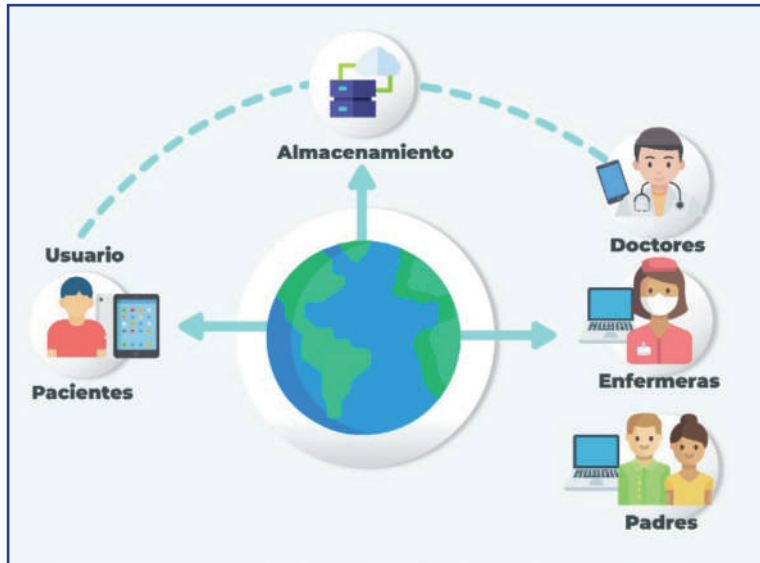


Figura 3. Planos de la aplicación de i-CARE.
Fuente: elaboración del autor.

FUNCIONAMIENTO DE I-CARE

El funcionamiento general de i-CARE comienza cuando se registra al usuario para monitorear sus diferentes variables fisiológicas. Dicha información se lee mediante los sensores instalados en el paciente y se grafican en tiempo real. Las variables fisiológicas que se monitorean en los niños son la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno. Estas variables fisiológicas son importantes, ya que mediante estas puede conocerse la capacidad de regulación del dolor que tiene el paciente, además de que permite definir una línea base y obtener correlaciones entre el dolor y la activación del sistema nervioso autónomo.

i-CARE es una aplicación pedagógica para entrenar a la población pediátrica en la regulación del dolor, porque emplea retroalimentación visual y auditiva en sus diferentes fases y aspectos lúdicos acordes a la edad de los niños. Cuando los niños se perciben capaces de cambiar los parámetros del dolor, aparece la autoeficacia, habilidad cognitiva-conductual

que promueve la búsqueda de soluciones y la adherencia terapéutica a tratamientos clínicos para afrontar la enfermedad. i-CARE tiene varias funciones para mejorar la intervención psicoterapéutica del dolor, el tiempo de evaluación y la sistematización de los datos:

Registro o búsqueda del paciente

El médico o enfermera accede al sistema i-CARE mediante un usuario y contraseña previamente establecidos. En la siguiente pantalla se le muestra al usuario las opciones para agregar un nuevo paciente o elegir uno previamente registrado. También se visualiza un botón de sincronización para la transferencia de datos. Para agregar un paciente, se le pide al usuario capturar los datos clínicos (número de expediente, nombre, edad, peso, diagnóstico) y anexar la posología del paciente (terapia farmacológica); posteriormente se realiza el registro de datos sociodemográficos en una pantalla alterna. Si el paciente estaba registrado previamente, aparece una lista para buscarlo por número de registro o nombre.

Fases de la aplicación

Fase 1. Línea base

Terminado el registro del usuario, aparece una lista con los dispositivos Bluetooth disponibles que fueron buscados automáticamente al iniciar la aplicación i-CARE. El usuario sólo debe seleccionar el oxímetro para establecer la conexión. Después aparece la Escala Visual Análoga del dolor (EVA), en la cual el paciente elige un elemento numérico del 0 al 10 para graduar su dolor y, luego, se inicia la transferencia de datos de frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno, los cuales se visualizan en la pantalla de manera gráfica. El dato de la saturación de oxígeno aparece al lado de una imagen animada de un pulmón y el de la frecuencia cardiaca al lado de un corazón animado. De forma paralela, en la parte inferior de la pantalla se grafica cada uno de los datos obtenidos. Esta fase dura tres minutos y se detiene automáticamente.

Fase 2. Entrenamiento en relajación y biofeedback

Así como en la primera fase, en esta se muestran los datos obtenidos del oxímetro y los grafica en tiempo real; la diferencia radica en que esta fase tiene una duración de 10 minutos, con opción de detener la lectura en caso necesario. En esta fase, el terapeuta entrena al paciente en respiración diafragmática y emplea los parámetros fisiológicos para el *biofeedback*.

Fase 3. Entrenamiento en regulación del dolor

En esta fase se emplea una pantalla con imagen y sonido para realizar fantasía guiada por 10 minutos, con opción de detener la lectura en caso de que así se requiera.

Fase 4. Actividad lúdica

En esta fase aparecen dos pantallas con imágenes de una doctora y un doctor, de las que el niño puede elegir el personaje para jugar. Esta fase tiene la finalidad de crear un espacio

lúdico virtual y promover habilidades de atención, clasificación y autoeficacia en la población pediátrica. La actividad dura cinco minutos con opción de saltar entre actividades. Al finalizar se realiza un registro de la EVA y se evalúan los parámetros fisiológicos, pero sin aparecer en la pantalla para no interrumpir el juego.

Fase 5. Evaluación de variables

En esta fase se obtiene un resumen de los promedios de saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca y EVA a lo largo de las actividades 1 a 4 y se realiza comparativo pretest y postest. También se contrasta la eficacia en la regulación del dolor entre la actividad de relajación y la lúdica (**Figura 4**).

Almacenamiento de datos

Los datos se guardan en tres archivos diferentes en formato Excel (.xls), uno de estos archivos contiene los datos del paciente, otro el identificador único del paciente y las lecturas del oxímetro en las cuatro fases, y el tercer archivo contiene los promedios de las lecturas en las fases 1 a 4. Se emplea un servidor FTP (*file transfer protocol*) para trasladarlos a la nube. Los datos son encriptados y enviados con una clave. La aplicación usa un sistema protegido de almacenamiento a una nube o una intranet, en caso de que el hospital cuente con una. Los datos se guardan en el dispositivo y, posteriormente, cuando se cuente con acceso a internet se envían a través a un servidor por medio de un botón que está en la pantalla de buscar o agregar un paciente con la leyenda “sincronizar”.



Figura 4. Entrenamiento en biofeedback.

Fuente: tomada de Jaramillo-Quintanar et al., 2020.¹⁸

CONCLUSIONES

Es urgente redefinir el concepto de salud mental y considerar que todos hemos sentido dolor en algún momento de nuestras vidas, ya sea físico, social o emocional y se requieren acciones multidisciplinarias que garanticen la calidad de vida de los más vulnerables, como son los niños de los centros hospitalarios, pues sus estructuras en el sistema nervioso central aún no han alcanzado la madurez y se encuentran en proceso de especialización y diferenciación; además, requieren de un cuidador y de su habilidad, ya que el dolor mal manejado prolonga los días de estancia, el sufrimiento y la complicación de un cuadro clínico, lo cual se traduce en costos al sector salud.

Durante la pandemia, el uso de la tecnología permitió proporcionar soporte emocional y continuar con las acciones de atención psicoterapéutica y del manejo del dolor mediante diversos dispositivos y metodologías como la telemedicina y el IoTM, que atenuaron las barreras de salud. Las aplicaciones hechas a la medida de las necesidades de los niños ayudan a lograr un manejo eficiente del dolor, a trabajar de manera multidisciplinaria y a acceder a una vida sin dolor desde una perspectiva integral.

AGRADECIMIENTOS

Esta aplicación fue creada con financiamiento de Estancias Nacionales Posdoctorales del Conacyt 2014-2016 y mejorada con el Fondo Federal PRODEP con clave UCOL-PTC-263 "Efecto del manejo psicológico del dolor a través de nuevas tecnologías y su correlato fisiológico. Estudio piloto" 2017-2019.

FUENTES CONSULTADAS

1. Guzmán-Sandoval VM, González-Pérez O. Dolor en el paciente pediátrico. En Guzmán-Sandoval VM (ed.), *Manejo integral del dolor. El alivio del dolor como un derecho humano*. Aguascalientes/San Luis Potosí: CE-NEJUS-UALSP, 2020:29-48.
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Los niños, niñas y adolescentes están profundamente afectados por la pandemia de COVID-19, afirma la directora de la OPS, 2021. Obtenido de <<https://www.paho.org/es/noticias/15-9-2021-ninos-ninas-adolescentes-estan-profundamente-afectados-por-pandemia-covid-19#:~:text=La%20doctora%20Etienne%20dijo%20que,m%C3%A1s%20de%201%2C9%20millones>>, consultado el 1 de diciembre de 2022.
3. Mishra P, Tomar A, Kumar A et al. Pain management in COVID-19 pediatric patients -an evidence-based review. *Saud J Anaesth*. 2021;15(1):33-39.
4. Richardson PA, Kundu A. Pain management in children during the COVID-19 pandemic. *Curr Anesthesiol Rep*. 2021;11(3):214-222.
5. Patel NA. Pediatric COVID-19: systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(5):102573.
6. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192-206.
7. Guzmán-Sandoval VM, Márquez-Cabellos NG. *Niñez confinada. Una mirada desde la salud y la educación*. Sonora: Qartuppi, 2022.
8. Porges SW. El tono vagal: un indicador fisiológico de la vulnerabilidad al estrés. *Pediatrics*. 1992;90(3):498-504.
9. Zhang T, He y, Xu W et al. Clinical trials for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rapid response to urgent need. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):774-776.
10. Stephenson J. Drug overdose deaths head toward record number in 2020, CDC warns. *JAMA Health Forum*. 2020;1(10):e201318.

11. Domínguez Trejo B, Olvera López Y, Cruz Martínez A, Cortés Sostre JF. Monitoreo no invasivo de la temperatura periférica bilateral en la evaluación y tratamiento psicológico. *Psicología y salud*. 2001;11(2):61-71.
12. Andrasik F, Flor H. Biofeedback. En Breivik H, Campbell WI, Nicholas MK (eds.). *Clinical pain management. Practices and procedures*. 2a edición, Londres: Hodder Arnold, 2008:153-166.
13. Tauben DJ, Langford DJ, Sturgeon JA et al. Optimizing telehealth pain care after COVID-19. *Pain*. 2020;161(11):2437-2445.
14. Chen JA, Chung WJ, Young SK et al. COVID-19 and telepsychiatry: early outpatient experiences and implications for the future. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;66:89-95.
15. Sharma A, Sasser T, Schoenfelder Gonzalez E et al. Implementation of home-based telemental health in a large child psychiatry department during the COVID-19 crisis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2020;30(7):404-413.
16. García Michel E, Santana-Mancilla PC, Fajardo-Flores SB et al. An IoMT system for health monitoring in athletes. *Avances en Interacción Humano-Computadora*. 2020;5(1):62-67.
17. Tullio V, Perrone G, Bilotta C et al. Psychological support and psychotherapy via digital devices in COVID-19 emergency time: some critical issues. *Med Leg J*. 2020;88(2):73-76.
18. Jaramillo-Quintanar D, Cruz-Albarrán IA, Guzmán-Sandoval VM, Morales-Hernández LA. Smart sensor based on biofeedback to measure child relaxation in out-of-home care. *Sensors (Basel)*. 2020;20(15):4194.

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL Y COVID-19: ¿MITO O REALIDAD?

Alejandra Loeza Román, Martha Patricia Sierra Vargas,
Yazmín Debray García, Julio Santiago Cruz, Octavio
Gamaliel Aztatzi Aguilar

*Un poco más,
y a lo mejor respiramos luego.
Un poco más, que tengo ganas
de más aire pleno.*

Álvaro Carrillo (modificado)

RESUMEN

Cada año se producen en el mundo alrededor de siete millones de defunciones prematuras atribuibles a la contaminación atmosférica. Se estima que nueve de cada diez personas respiran aire de mala calidad, siendo este un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas. Por añadidura, las personas expuestas a los contaminantes son más vulnerables a los patógenos, entre ellos los virus.

La pandemia originada por el virus SARS-CoV-2 ha originado investigaciones sobre la asociación de contaminantes atmosféricos, en especial las partículas, y el riesgo de padecer COVID-19, pero también sobre el riesgo de dispersión aérea del virus mediante las partículas en el aire. En el ámbito mundial se ha observado que las acciones tomadas por los diferentes gobiernos han tenido un impacto positivo en la disminución general de los contaminantes, con excepción del ozono. Sin embargo, otros contaminantes, como el dióxido de nitrógeno y las partículas con diámetro mayor a 10 μm se relacionan con el incremento del riesgo de morir por COVID-19. Pero la pregunta que más inquietud generó es si las partículas podían o

no transportar al SARS-CoV-2. En esta breve revisión se abordan aspectos relacionados con la pandemia, que parece ser interminable, y la contaminación atmosférica: el mito o la realidad de la dispersión del SARS-CoV-2 mediante las partículas, si el virus conserva su viabilidad y capacidad infectiva y cómo las variables meteorológicas influyen en este proceso.

INTRODUCCIÓN

La contaminación del aire es una de las mayores amenazas ambientales para la salud. De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), nueve de cada diez personas respiran aire de mala calidad, cuyos niveles de contaminantes superan los límites recomendados por dicha organización y, según sus estimaciones, cada año se producen en el mundo unos siete millones de defunciones prematuras atribuibles a la contaminación atmosférica.¹

Los contaminantes presentes en el aire son muy diversos, por lo que, para evaluar la calidad del aire, las ciudades de varios países miden las concentraciones atmosféricas de diversos gases presentes en el aire, como el dióxido de nitrógeno (NO₂), ozono (O₃), dióxido de azufre (SO₂) y monóxido de carbono (CO), así como plomo (Pb) y material particulado (PM). Este último es clasificado a partir del diámetro aerodinámico de las partículas: PM₁₀ cuando su diámetro es igual o menor a 10 µm; PM_{2.5} o fracción fina cuando el diámetro es menor o igual a 2.5 µm y PM_{0.1} o fracción ultrafina cuando el diámetro es menor o igual a 0.1 µm. A todos los anteriores se les considera contaminantes de acuerdo con las normas ambientales establecidas para cada país.²

La mala calidad del aire es un factor de riesgo para presentar enfermedades respiratorias, cardiovasculares, neurológicas, inmunes, renales, reproductivas y metabólicas, por lo que las personas expuestas a estos contaminantes son más vulnerables a diversos patógenos.³⁻⁷ Se ha observado que la exposición aguda y crónica a la contaminación atmosférica favorece las infecciones virales respiratorias, como las causadas por el virus de la influenza (A, B, C y D) y la enfermedad tipo influenza (ETI). Además, la exposición a partículas, en especial a PM_{2.5}, se asocia con un aumento en la incidencia y mortalidad por COVID-19 (*coronavirus disease 19*), la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2.^{8,9}

IMPACTO DE LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2 SOBRE LA CONTAMINACIÓN DEL AIRE

Las medidas emergentes de confinamiento que tomaron diversas ciudades durante la pandemia de SARS-CoV-2 redujeron considerablemente las emisiones de contaminantes atmosféricos y, por tanto, también su concentración en el aire. La reducción del tránsito vehicular, tanto particular como industrial, así como de las actividades laborales y comerciales en ciudades como Madrid, París, Nueva York, Londres, Hong Kong y la Ciudad de México (por mencionar unas cuantas) se reflejó en una notable disminución de óxidos de nitrógeno (NO_x).¹⁰⁻¹²

El efecto del confinamiento sobre la calidad del aire se observó, en primer lugar, en Wuhan, China, con una disminución de NO₂ de hasta 56%, comparado con el periodo 2015-2019.¹³ En la Ciudad de México se observó que, durante la fase 2 de la pandemia, el NO₂ descendió significativamente, entre 10-23%, comparado con el periodo 2016-2019, y durante la fase 3 se redujo 43%. En cuanto a las PM₁₀, se encontró una reducción de 20%, mientras que para las PM_{2.5} la disminución fue de 32%. Para las concentraciones de O₃, se observó un aumento durante la fase 2 de 16-43%, que descendió durante la fase 3.¹⁴

Cooper y colaboradores cuantificaron la concentración de NO₂ observada en la columna atmosférica mediante imágenes satelitales en más de 200 ciudades, incluidas 65 que no cuentan con monitoreo terrestre, principalmente en regiones de bajos ingresos. Los resultados arrojaron concentraciones menores a 29±3% en los países con condiciones estrictas de confinamiento en comparación con aquellos que no las tenían. Estas disminuciones se atribuyeron a las condiciones de la pandemia por SARS-CoV-2, que superaron las reducciones reportadas a nivel mundial observadas año tras año en un periodo de 15±4 años previos a la pandemia.¹⁵

Con base en esta evidencia, es importante subrayar que las medidas de restricción adoptadas ante la pandemia por SARS-CoV-2 han demostrado que puede generarse una reducción importante de los contaminantes, tomando como criterio la calidad del aire. Por lo tanto, es necesario considerar la implementación de políticas relacionadas con la movilización vehicular, así como con las modalidades de trabajo (*home office*), que podrían contribuir a mejorar la calidad del aire y a definir acciones a futuro. No obstante, es importante señalar que, a pesar de la disminución de las concentraciones de estos contaminantes atmosféricos en varios países, los niveles aún permanecen por arriba de las recomendaciones de la OMS.

EFFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN DEL AIRE SOBRE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Los contaminantes *per se* tienen un efecto deletéreo en la salud; sin embargo, todavía se desconoce el umbral para evitar los efectos adversos de los contaminantes y proteger la salud. La pandemia abrió oportunidades de estudio sobre la calidad del aire y la salud, no sólo sobre la asociación de contaminantes con el riesgo de padecer COVID-19, sino también sobre el riesgo que representa la dispersión aérea del SARS-CoV-2.

En China, las altas concentraciones de NO₂ se han relacionado con el aumento de casos de COVID-19. Yao y colaboradores sugieren que es debido a una menor dispersión del virus y, por tanto, una mayor acumulación de este, incluso en espacios abiertos.¹⁶ En este sentido, algunos reportes indican que el aumento de 10 µg/m³ de NO₂ con un rezago de hasta 14 días se asoció con un aumento de 6.94% (CI 95%: 2.38-11.51) en los recuentos diarios de casos confirmados¹¹ e, incluso, con un incremento en la mortalidad por COVID-19.

Un estudio¹⁷ realizado en 66 regiones de diferentes países, entre los que se incluyeron Italia, España, Francia y Alemania, registró 4,443 muertes por esta enfermedad, de las cuales 83%

(3,701 casos) ocurrió en las regiones con las más altas concentraciones de NO₂, con niveles mayores a 100 µg/m³; 15.5% (691 casos) sucedió a concentraciones de entre 50 y 100 µg/m³; y solamente 1.5% de las muertes (51 casos) en lugares en donde la concentración de NO₂ fue menor a 50 µg/m³. En Inglaterra, por ejemplo, se encontró un aumento de 0.5% en el riesgo de mortalidad por la COVID-19 (IC 95%: 0.2-1.2) por cada aumento de 1 µg/m³ de NO₂.¹⁸

El efecto de las altas concentraciones de NO₂ y su asociación con la morbimortalidad por COVID-19 podría relacionarse con el incremento de la respuesta inflamatoria y la desregulación inmunológica, que provocan broncoconstricción e hiperreactividad bronquial.^{19,20} Además, se ha observado que posterior a la exposición a NO₂, se irrumpen las proteínas de la unión celular estrecha pulmonar, aumentando la permeabilidad y generando disfunción de las células epiteliales bronquiales.¹⁹

Simultáneamente, otro de los efectos de la contaminación atmosférica que tiene gran relevancia en la infección por SARS-CoV-2 se asocia a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), que funge como receptor del virus al reconocer la proteína espiga (proteína S).²⁰ Se ha reportado que esta proteína se sobreexpresa tras la exposición crónica a NO₂ y PM_{2.5},²¹ promoviendo la probabilidad de infección,²² por lo que el NO₂ favorece que el sistema respiratorio sea más susceptible para contraer la infección por el SARS-CoV-2.

Por otro lado, las PM_{2.5} representan un factor de riesgo para la infección por el SARS-CoV-2, pues algunos estudios realizados en China muestran una asociación entre la exposición aguda a la concentración promedio diaria de PM_{2.5} y PM₁₀ con casos confirmados de COVID-19, en los que el incremento de 10 µg/m³ se relacionó con el aumento de casos en 2.24% (IC 95%: 1.02-3.46) y en 1.76% (IC 95%: 0.89-2.63), respectivamente.¹¹ Sin embargo, otros autores refieren el efecto contrario en relación con la exposición a PM₁₀, disminuyendo la incidencia diaria de COVID-19, riesgo relativo de 0.964 (IC 95%: 0.961-0.967).²³

En cuanto al riesgo de hospitalización, en Estados Unidos se siguió una cohorte de 169,102 personas desde marzo de 2020 hasta febrero de 2021, encontrando que, por cada aumento de 1 µg/m³ de PM_{2.5}, el riesgo de hospitalización de un paciente con COVID-19 se incrementaba en 10% (IC 95%: 8-12%), y este riesgo estaba aún presente a concentraciones por debajo de la norma de 12 µg/m³.²⁴ Adicionalmente, se reportó una relación entre la exposición a largo plazo de PM_{2.5} y la tasa de mortalidad, en la que el aumento de 1 µg/m³ se asoció con un aumento de 15% en la tasa de mortalidad.²⁵

Otro estudio evaluó los casos diarios de muerte por COVID-19 en 25 ciudades de la República Mexicana, entre los meses de febrero a junio de 2020, y observó que las concentraciones promedio de contaminantes durante ese periodo fueron: PM₁₀, 42.3 µg/m³; PM_{2.5}, 18.6 µg/m³ y NO₂, 24.79 µg/m³, encontrando que por cada aumento de 1 µg/m³ de NO₂, el riesgo de morir se incrementaba en 3.5% (IC 95%: 2.3-4.7); sin embargo, la asociación con PM_{2.5} no fue significativa.²⁶ En contraste, López Feldman y colaboradores reportaron un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de morir por COVID-19 de 7.4% por cada incremento de 1 µg/m³ de PM_{2.5}.²⁷

Se ha informado que el contenido de metales/metaloideos e hidrocarburos aromáticos policíclicos en el PM contribuyen al daño pulmonar al incrementar el estrés oxidativo y la

citotoxicidad.²⁸ Estudios *in vitro* indican que el PM incrementa la susceptibilidad a las infecciones virales al aumentar la permeabilidad epitelial a los receptores virales y reducir la producción de surfactante. El PM reduce la depuración de las partículas virales debido a la alteración en procesos como la fagocitosis, la presentación de antígeno, la expresión de células T citotóxicas y de células asesinas (NK), alterando de esta manera la respuesta inmunológica adecuada en contra del estímulo viral.²⁹ Además, incrementa la producción de citocinas como interleucinas (IL) 6, IL-8 y TNF α , provocando un estado proinflamatorio.³⁰

Con respecto al O₃, los resultados son contradictorios, por ejemplo, se ha observado, mediante el método de regresión discontinua, un efecto positivo de altas concentraciones de O₃ sobre la infección por el SARS-CoV-2 en regiones de China, Japón, Corea, Canadá, Estados Unidos, Rusia, Alemania y Francia;³¹ pero en Milán, Italia, se encontró una asociación negativa entre el O₃ y el número de individuos afectados. Sin embargo, los autores no ajustaron por factores que intervienen en el resultado, como variables meteorológicas y/o socioeconómicas.³² En cuanto a mortalidad, en Inglaterra se reportó un incremento en las muertes por COVID-19 debido a altas concentraciones de O₃, lo que no se vio reflejado en Estados Unidos.³³

Al llegar al sistema respiratorio, el O₃ reacciona directamente con ácidos grasos insaturados en las membranas celulares, ocasionando la producción de especies reactivas de oxígeno y radicales libres, como el peróxido de hidrógeno y productos ozonizados como peróxidos de lípidos y aldehídos reactivos.³⁴ Se sugiere que el O₃ participa en la vía de señalización del factor nuclear eritroide tipo 2 (Nrf2) y del factor nuclear κ B (NF- κ B),³⁵ favoreciendo el aumento de inflamación relacionado con las complicaciones de la COVID-19.

Por otro lado, el CO mostró una correlación positiva con la incidencia diaria en Wuhan, pero negativa en ciudades como Xiaogan y Huanggang.²³ El CO y el SO₂ mostraron un aumento en la velocidad de propagación de la infección por SARS-CoV-2, especialmente en China y Corea.³¹ En un estudio realizado en San Francisco, Estados Unidos, se reportó un incremento de los casos y muertes acumulados por el incremento en las concentraciones de CO, debido a que las altas concentraciones de este contaminante dañan las unidades alveolo-capilares, generando distrés respiratorio grave que impacta negativamente en el pronóstico de los pacientes con COVID-19.³⁶

La evidencia indica que la exposición aguda y crónica a los contaminantes atmosféricos se asocia con un aumento en la incidencia, gravedad y riesgo de morir por COVID-19; los mecanismos mediados por la contaminación del aire podrían estar relacionados con el daño de las vías respiratorias, permeabilidad epitelial pulmonar, desregularización inflamatoria y del sistema inmune y sobreexpresión del receptor ACE-2, por mencionar algunos.

INTERACCIÓN DEL SARS-CoV-2 CON LAS PARTÍCULAS CONTAMINANTES DEL AIRE

Las partículas atmosféricas son complejas por su composición química, forma, tamaño y propiedades fisicoquímicas, por lo que se les ha considerado como vehículos para transportar

agentes patógenos y aerobiológicos como virus, conidios, levaduras, bacterias y endotoxinas, por mencionar algunos,³⁷ y que, por su tamaño, podrían adsorber o formar complejos con el PM; por ejemplo, el SARS-CoV-2 corresponde, por su tamaño, a una nanopartícula de 60 a 140 μm de diámetro.³⁸

En relación con las fuentes de propagación del virus, estas pueden ser indirectas, mediante el contacto con superficies y objetos contaminados, o directas, por el aire;³⁸ otra fuente de infección es a través de las pequeñas partículas de saliva de una persona infectada, lo que se conoce como transmisión por contacto cercano. En este sentido, todas las personas al respirar, hablar, toser o estornudar expiden partículas de saliva de diferentes tamaños que pueden interactuar con los contaminantes presentes en el aire. A las partículas que tienen un diámetro de entre 0.001 y 100 μm se les conoce como aerosoles y tienen la propiedad de sedimentarse lentamente, por lo que son transportadas fácilmente por las corrientes de aire, y se han asociado con la transmisión del SARS-CoV-2.

Según su diámetro, los aerosoles corporales pueden depositarse en el piso en apenas unos segundos, o mantenerse suspendidos en el aire durante horas. El tiempo estimado para que las partículas mayores a 100 μm sean depositadas en el suelo es de cinco segundos; las de 5 μm tardan unos 33 minutos y, finalmente, las de 1 μm pueden quedar suspendidas hasta 12 horas.^{39,40} Existe una relación inversa entre el tiempo de suspensión y el tamaño, así como entre la carga de viriones y el tamaño y se ha demostrado que entre más pequeña la partícula, mayor carga viral.⁴¹

Un reporte encontró que las partículas exhaladas contenían el virus activo; también determinó la dinámica en suspensión de aerosoles con SARS-CoV-2. Para esto, se le pidió a una persona positiva a SARS-CoV-2 y asintomática que condujera su auto. En el interior de este se colocó un impactador en cascada para captar partículas de 0.25 a 0.5 μm . El voluntario viajó durante 25 minutos y, posteriormente, el impactador en cascada se dejó durante dos horas más en el auto vacío. Una vez cumplido el tiempo de muestreo, se recolectaron los filtros y se extrajo el sobrenadante, el cual fue cultivado en células Vero de riñón. Al tercer día de la inoculación, se observaron efectos citopatológicos y en la secuenciación se confirmó la presencia del virus, lo que demuestra el riesgo de transmisión del virus por personas con enfermedad leve y asintomáticos en espacios cerrados.⁴² Este estudio aporta evidencia a la propuesta de que el PM, especialmente las partículas menores a 2.5 μm , desempeña un papel muy importante en la propagación del SARS-CoV-2 al favorecer tanto un microambiente adecuado para su persistencia, como la posibilidad de que la respuesta del huésped sea más severa.

La propagación del virus mediante el PM puede verse afectada por variables meteorológicas como temperatura, humedad, ventilación, flujo de aire y radiación ultravioleta,⁴³ también se sabe que el virus se inactiva rápidamente en superficies expuestas a la luz solar; sin embargo, se ha reportado que la capacidad infecciosa del SARS-CoV-2 después de su aerolización es de aproximadamente tres horas a una temperatura de entre 21 y 23° C, con una vida media estimada de 1.1 horas y puede ser transportado por el aire a cierta distancia sin perder virulencia.⁴⁴ En consecuencia, un ambiente interior mal ventilado aumenta la posibilidad de contagio.

Como ya se mencionó en el reporte de caso, el PM del aire contiene viriones capaces de infectar, por lo que es necesario continuar con las investigaciones sobre el papel que desempeña este PM en la transmisión del SARS-CoV-2.

CONCLUSIÓN

Los contaminantes se correlacionan positivamente con el número de casos y mortalidad por la COVID-19. El efecto del confinamiento domiciliario en las zonas metropolitanas en todo el mundo reitera que el cambio en el estilo de vida y la implementación de estrategias ambientales son relevantes en el impacto de la pandemia y la contaminación atmosférica. Es indispensable adaptar las estrategias de control de la contaminación atmosférica y acelerar su implementación mediante políticas ambientales eficientes y efectivas en las que la investigación ambiental y toxicológica desempeña un papel muy importante para comprender la interacción microorganismos-contaminación y su impacto en la salud de la población mundial.

FUENTES CONSULTADAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Contaminación atmosférica. Tomado de <https://www.who.int/es/health-topics/air-pollution#tab=tab_1>, consultado el 2 de diciembre de 2022.
2. Lee YG, Lee PH, Choi SM et al. Effects of air pollution on airway diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18):9905.
3. Lee KK, Bing R, Kiang J et al. Adverse health effects associated with household air pollution: a systematic review, meta-analysis, and burden estimation study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(11):e1427-e1434.
4. Kim H, Kim WH, Kim YY, Park HY. Air pollution and central nervous system disease: a review of the impact of fine particulate matter on neurological disorders. *Front Public Health*. 2020;8:57330.
5. Kuźma Ł, Małyżko J, Bachórzewska-Gajewska H et al. Exposure to air pollution and renal function. *Sci Rep*. 2021;11(1):11419.
6. Carré J, Gatime N, Moreau J et al. Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. *Environ Health*. 2017;16(1):82.
7. Zhang JS, Gui ZH, Zou ZY et al. Long-term exposure to ambient air pollution and metabolic syndrome in children and adolescents: a national cross-sectional study in China. *Environ Int*. 2021;148:106383.
8. Domingo JL, Rovira J. Effects of air pollutants on the transmission and severity of respiratory viral infections. *Environ Res*. 2020;187:109650.
9. Comunian S, Dongo D, Milani C, Palestini P. Air pollution and COVID-19: the role of particulate matter in the spread and increase of COVID-19's morbidity and mortality. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4487.
10. Copat C, Cristaldi A, Fiore M et al. The role of air pollution (PM and NO₂) in COVID-19 spread and lethality: a systematic review. *Environ Res*. 2020;191:110129.
11. Zhy Y, Xie J, Huang F, Cao L. Association between short-term exposure to air pollution and COVID-19 infection: evidence from China. *Sci Total Environ*. 2020;727:138704.
12. Sánchez-Piedra C, Cruz-Cruz C, Gamiño-Arroyo AE, Prado-Galbarro FJ. Effects of air pollution and climatology on COVID-19 mortality in Spain. *Air Qual Atmos Health*. 2021;14(11):1869-1875.
13. Yin H, Liu C, Hu Q et al. Opposite impact of emission reduction during the COVID-19 lockdown period on the surface concentrations of PM_{2.5} and O₃ in Wuhan, China. *Environ Pollut*. 2021;289:117899.
14. Hernández-Paniagua IY, Valdez SI, Almanza V et al. Impact of the COVID-19 lockdown on air quality and resulting public health benefits in the Mexico City Metropolitan Area. *Front Public Health*. 2021;9:642630.
15. Cooper MJ, Martin RV, Hammer MS et al. Global fine-scale changes in ambient NO₂ during COVID-19 lockdowns. *Nature*. 2022;601(7893):380-387.
16. Yao Y, Pan J, Liu Z et al. Ambient nitrogen dioxide pollution and spreadability of COVID-19 in Chinese cities. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;208:111421.

17. Ogen Y. Assessing nitrogen dioxide (NO₂) levels as a contributing factor to coronavirus (COVID-19) fatality. *Sci Total Environ.* 2020;726:138605.
18. Konstantinou G, Padellini T, Bennett J et al. Long-term exposure to air-pollution and COVID-19 mortality in England: a hierarchical spatial analysis. *Environ Int.* 2021;146:106316.
19. Bayram H, Rusznak C, Khair OA et al. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the permeability of bronchial epithelial cell cultures of non-asthmatic and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(9):1285-1292.
20. Wan Y, Shang J, Graham R et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20.
21. Paital B, Agrawal PK. Air pollution by NO₂ and PM_{2.5} explains COVID-19 infection severity by overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in respiratory cells: a review. *Environ Chem Lett.* 2021;19(1):25-42.
22. Wrapp D, Wang N, Corbett KS et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263.
23. Jiang Y, Wu XJ, Guan YJ. Effect of ambient air pollutants and meteorological variables on COVID-19 incidence. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(9):1011-1015.
24. Bowe B, Xie Y, Gibson A et al. Ambient fine particulate matter air pollution and the risk of hospitalization among COVID-19 positive individuals: cohort study. *Environ Int.* 2021;154:106564.
25. Wu X, Nethery RC, Sabath BM et al. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: a nationwide cross-sectional study. *medRxiv.* 2020;2020.04.05.20054502.
26. Cabrera-Cano AA, Cruz-de la Cruz JC, Gloria-Alvarado AB et al. Asociación entre mortalidad por COVID-19 y contaminación atmosférica en ciudades mexicanas. *Salud Publica Mex.* 2021;63(4):470-477.
27. López-Feldman A, Heres D, Marquez-Padilla F. Air pollution exposure and COVID-19: a look at mortality in Mexico City using individual-level data. *Sci Total Environ.* 2021;756:143929.
28. Liu K, Hua S, Song L. PM_{2.5} exposure and asthma development: the key role of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:3618806.
29. Shahbaz MA, Martikainen MV, Rönkkö T et al. Urban air PM modifies differently immune defense responses against bacterial and viral infections *in vitro*. *Environ Res.* 2021;192:110244.
30. Zou W, Wang X, Hong W et al. PM_{2.5} induces the expression of inflammatory cytokines via the Wnt5a/Ror2 pathway in human bronchial epithelial cells. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2653-2662.
31. Liu Q, Xu S, Lu X. Association between air pollution and COVID-19 infection: evidence from data at national and municipal levels. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(28):37231-37243.
32. Zoran MA, Savastru RS, Savastru DM, Tautan MN. Assessing the relationship between ground levels of ozone (O₃) and nitrogen dioxide (NO₂) with coronavirus (COVID-19) in Milan, Italy. *Sci Total Environ.* 2020;740:140005.
33. Liang D, Shi L, Zhao J et al. Urban air pollution may enhance COVID-19 case-fatality and mortality rates in the United States. *Innovation (Camb).* 2020;1(3):100047.
34. Woodby B, Arnold MM, Valacchi G. SARS-CoV-2 infection, COVID-19 pathogenesis, and exposure to air pollution: what is the connection? *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1486(1):15-38.
35. Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florin MJ, Peñá-Lora D et al. Ozone (O₃) and SARS-CoV-2: physiological bases and their therapeutic possibilities according to COVID-19 evolutionary stage. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(8):1094-1102.
36. Meo SA, Abukhalaf AA, Alomar AA, Alessa OM. Wildfire and COVID-19 pandemic: effect of environmental pollution PM_{2.5} and carbon monoxide on the dynamics of daily cases and deaths due to SARS-CoV-2 infection in San Francisco USA. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(19):10286-10292.
37. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and health impacts of air pollution: a review. *Front Public Health.* 2020;8:14.
38. Valsamatzi-Panagiotou A, Penchovsky R. Environmental factors influencing the transmission of the coronavirus 23019: a review. *Environ Chem Lett.* 2022;20(3):1603-1610.
39. Rezaei M, Netz RR. Airborne virus transmission via respiratory droplets: effects of droplet evaporation and sedimentation. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 2021;55:101471.
40. Wang CC, Prather KA, Sznitman J et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science.* 2021;373(6558):eabd9149.
41. Lee BU. Why does the SARS-CoV-2 Delta VOC spread so rapidly? Universal conditions for the rapid spread of respiratory viruses, minimum viral loads for viral aerosol generation, effects of vaccination on viral aerosol generation, and viral aerosol clouds. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(18):9804.
42. Lednicky JA, Lauzardo M, Alam MM et al. Isolation of SARS-CoV-2 from the air in a car driven by a COVID patient with mild illness. *Int J Infect Dis.* 2021;108:212-216.
43. Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(8):528-545.
44. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567.
45. Azuma K, Yanagi U, Kagi N et al. Environmental factors involved in SARS-CoV-2 transmission: effect and role of indoor environmental quality in the strategy for COVID-19 infection control. *Environ Health Prev Med.* 2020;25(1):66.

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y SU RELACIÓN CON EL SUEÑO

Matilde Valencia Flores, Montserrat Reséndiz García, Victoria Santiago Ayala, Gabriela Gaytán Cervantes, Carlos Olivera López, Raúl Aguilar Roblero, Donald Linn Bliwise

*Reconoció que padecía graves desequilibrios en
la presión sanguínea cuando ella lo tocaba,
aunque fuera por error.
Que padecía mareos...
se le aflojaban las rodillas,
que lo desvelaba el insomnio.*

Eduardo Galeano (fragmentos)

RESUMEN

El comportamiento de la presión arterial tiene un ritmo circadiano que varía dentro del periodo de 24 horas; en condiciones normales, disminuye entre un 10 y un 20% durante el sueño y alcanza su punto máximo un poco después de despertar, durante la vigilia. La anomalía en el patrón circadiano de la presión arterial se asocia con un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular. La variación circadiana de la presión arterial se atribuye a trastornos en el funcionamiento del reloj circadiano (mutaciones o supresiones) y a un desalineamiento del ritmo circadiano.

Diversas alteraciones del sueño, como su privación, el insomnio, la apnea obstructiva del sueño, el sueño no reparador, el bruxismo y otros trastornos del movimiento relacionados con el sueño, entre ellos el síndrome de piernas inquietas y los movimientos periódicos de las extremidades, se han asociado con el aumento de la prevalencia, incidencia y riesgo de la hipertensión arterial.

INTRODUCCIÓN

El comportamiento de la presión arterial (PA) tiene un ritmo circadiano que varía dentro del periodo de 24 horas. En condiciones normales, la PA disminuye aproximadamente entre 10 y 20% durante el periodo de sueño y alcanza su punto máximo un poco después de despertar, ya en vigilia. La disminución de la PA durante el sueño se denomina “inmersión” o “descenso” y el aumento al despertar se conoce como “elevación” o “emersión matutina”.¹

Existen algunas circunstancias (dentro del consultorio o en la clínica) que podrían influir en las cifras o valores de la PA y dar lugar a una elevación transitoria, el denominado efecto de “bata blanca”.

La PA es la medida de la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de los vasos sanguíneos. En un sentido simple, los determinantes de la PA son, de acuerdo con la modificación de la ley de Ohm, para la dinámica de fluidos: presión = flujo x resistencia. El flujo sanguíneo depende del gasto cardíaco (GC) y del volumen sanguíneo, mientras que la resistencia está determinada principalmente por el estado contráctil de pequeñas arterias y arteriolas en todo el cuerpo (resistencia vascular periférica, RVP). Así, la PA media depende del GC y de la RVP.

El GC se determina por la diferencia entre el volumen diastólico y el sistólico; es decir, el volumen latido multiplicado por la frecuencia cardíaca. La presión máxima se obtiene durante el periodo de expulsión ventricular y la elasticidad de la aorta y recibe el nombre de presión sistólica (PAS), y la presión mínima se mide en el momento final de la diástole, previo a la contracción ventricular y se llama presión diastólica (PAD). Por su parte, la RVP es la suma de la resistencia de todos los vasos de la circulación.

Los componentes de la PA están sujetos a una serie de influencias reguladoras. Diversos sistemas contribuyen al control de la PA, incluidos la dinámica vascular, el sistema nervioso central, el sistema simpático, el sistema inmunológico y el riñón, junto con diversos reguladores hormonales. Las interacciones entre estos sistemas en la regulación de la PA han sido objeto de un intenso escrutinio, pero sus funciones específicas en la hipertensión no han sido resueltas y esta sigue siendo un área de profunda investigación.²

EL SISTEMA CIRCADIANO

Un área emergente, pero cuya metodología no es fácil de aplicar a la práctica clínica de rutina, se basa en el conocimiento del sistema circadiano, universal en todas las especies, el cual genera ritmos de ~24 horas en prácticamente todos los procesos biológicos, lo que permite a los organismos anticipar y adaptarse al ciclo día/noche, asegurando una función fisiológica óptima.

Muchos aspectos fundamentales de la fisiología humana, del metabolismo y del comportamiento muestran ritmos de 24 horas. Los cambios circadianos se encuentran en todos los niveles, desde el celular, hasta los tejidos y los órganos para abarcar todo el organismo.

El reloj circadiano, maestro que controla los ritmos, reside en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y coordina los ritmos diarios del sueño y la vigilia, la temperatura corporal central y la secreción hormonal.

El reloj circadiano está sincronizado principalmente por los ciclos de luz y oscuridad. Igualmente, cada célula del cuerpo contiene un oscilador circadiano que contribuye al ritmo diario de una gran variedad de funciones fisiológicas y metabólicas, incluidas las respuestas inmunitarias, así como las funciones renal y cardiovascular. Así mismo, al menos 40% de los genes que codifican proteínas muestran diariamente ritmos en su expresión de manera específica.³

En los seres humanos, tanto la PAS como la PAD tienen un ritmo circadiano que se repite cada 24 horas. Las personas que experimentan durante el sueño una disminución de la PA de 10 o 20% de las cifras diurnas o de su periodo de actividad, tienen un patrón dipper; las que no exhiben esta “inmersión” de al menos 10% en reposo, se denominan “no descendedores” (o no dipper) y a las que experimentan un descenso mayor a 20% se les denomina descendedor extremo (dipper extremo). Por el contrario, si la media de los valores de PA durante el sueño superan la media de la PA diurna, se habla de un patrón riser. La hipertensión nocturna se define como un aumento en la PA mayor a 120/75 mmHg (**Figura 1**). La anomalía en el patrón circadiano de la PA se ha asociado con un mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular.^{4,5}

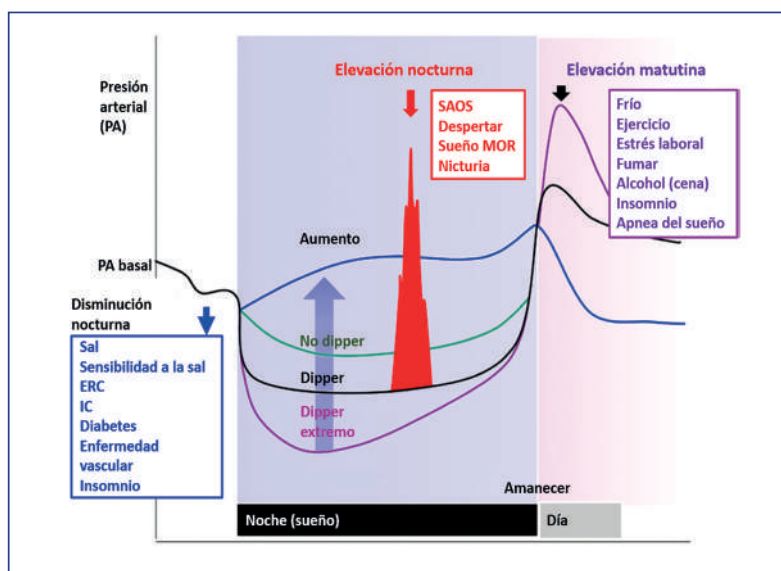


Figura 1. Patrones de variación nocturna de la PA. Se muestran el aumento de la presión nocturna (hipertensión nocturna), el patrón de no descenso (no dipper), el descenso normal (dipper) y el descenso extremo (dipper extremo), así como las variaciones en la presión originadas por las pausas intermitentes en la respiración con sus consecuentes activaciones o microdespertares por la apnea obstructiva del sueño (AOS). ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardíaca.

Fuente: imagen tomada y adaptada de Kario, 2018.¹

MECANISMOS CIRCADIANOS INVOLUCRADOS EN EL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Los mecanismos subyacentes a la variación circadiana de la PA se atribuyen, por un lado, a trastornos en el funcionamiento del reloj circadiano (mutaciones, supresiones) y, por el otro, a un desalineamiento del ritmo circadiano (**Figura 2**).⁶

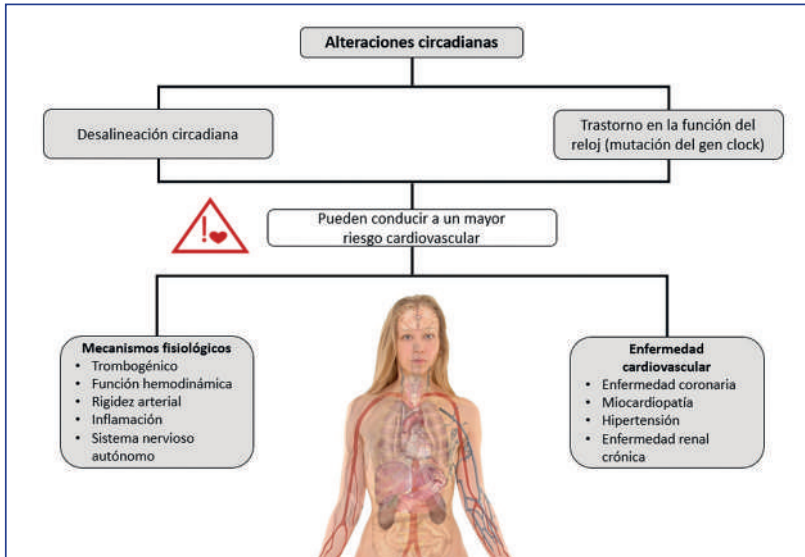


Figura 2. Las alteraciones circadianas pueden tomar la forma de desalineación circadiana o de alteración de la función del reloj circadiano per se. Ambas pueden conducir a un mayor riesgo cardiovascular.

Fuente: información tomada de de Cheellappa et al., 2019⁶ e imagen: <https://www.amazon.com/-/es/24x49in-Femenino-%C3%93rganos-Diagramas-Laminado/dp/B09N-65QL9D?th=1>

El reloj maestro que orchestra la regulación de la PA a lo largo de cada periodo de 24 horas ejerce su influencia, en parte, a través de las preferencias del núcleo supraquiasmático hacia el sistema nervioso simpático y también por acción del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal (HPA). Al parecer, influye sobre la vasculatura al modular tanto la síntesis como la disposición de catecolaminas. Los genes circadianos (*CLOCK*, *BMAL1*, *Per* y *Cry*) que controlan las funciones del reloj molecular regulan diferencialmente las enzimas relevantes para la síntesis y disposición de las catecolaminas. La interrupción o eliminación de esos genes resulta en alteraciones en la variación diurna de la PA y en los niveles plasmáticos de norepinefrina y epinefrina, así como en la respuesta al estrés. El reloj circadiano puede influir en la incidencia de eventos clínicos cardiovasculares, no sólo mediante la regulación de la magnitud del aumento matutino de la PA, sino también en el grado de la respuesta presora al estrés ambiental.⁷

Los modelos experimentales *knockout* de los genes del reloj circadiano han mostrado una reducción y/o eliminación de la variación circadiana de la PA. Además, la administración repetida de melatonina, una hormona implicada en la regulación del ciclo sueño/vigilia, reduce la PA sistólica y diastólica, mejorando la PAS nocturna y el descenso de la PAD en pacientes con hipertensión, lo que se atribuye a la restauración del funcionamiento circadiano.⁸ Por otra parte, las interrupciones circadianas del sueño resultantes de factores ambientales o sociales también se han relacionado con el desarrollo de hipertensión arterial.⁹

Mediante un protocolo de trabajo por turnos rotativos, Morris y colaboradores¹⁰ sometieron a trabajadores sanos, que no laboraban por turnos, a tres días de alineación circadiana (“turno diurno”) o de desalineación circadiana (“turno nocturno”) y observaron que la desalineación circadiana aumentó la PA al despertar, así como la PAS y PAD promedio de las 24 horas, y amortiguó el efecto de disminución de la PAS, condición relacionada con un mayor riesgo cardiovascular y mortalidad.¹¹ Además, la desalineación circadiana disminuyó la modulación cardíaca vagal (parasimpática) durante la vigilia, actividad considerada cardioprotectora,¹² y aumentó los niveles de marcadores inflamatorios (incluidos la interleucina [IL] 6 sérica, la proteína C reactiva de alta sensibilidad [hsCRP] y el factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]).

Cuando trabajadores habituados a turnos rotativos fueron expuestos a dos protocolos de laboratorio de tres días bajo alineación o desalineación circadiana, se observaron profundos efectos de desalineación en los marcadores de riesgo cardiovascular.¹³ Se encontró que la desalineación circadiana aumentó la hsCRP (marcador de inflamación sistémica), la PAS al despertar y la PAD durante el sueño. Estos hallazgos muestran los efectos adversos de la alteración del ritmo circadiano sobre el patrón de la PA.

RELACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO CON LA HIPERTENSIÓN

La evidencia sugiere que los trastornos del sueño, en particular la privación del sueño y la AOS, se asocian con un aumento de la presión arterial y con el riesgo de hipertensión. La AOS es frecuente en pacientes con hipertensión refractaria (70-85% de los pacientes) y su gravedad se correlaciona con la de la hipertensión.^{14,15}

El efecto del tratamiento de la AOS con presión positiva continua en las vías respiratorias (*continuous positive airway pressure*, CPAP) proporciona, por lo general, un beneficio modesto de unos 2 mmHg en la reducción de la PA en pacientes hipertensos con AOS leve/moderada,¹⁶ menor a la observada con monoterapia antihipertensiva, incluso cuando la reducción de la PA con el uso de CPAP es mayor en pacientes con AOS más grave o hipoxemia nocturna de mayor grado.^{16,17} Un estudio comparativo aleatorizado en pacientes con AOS encontró que aquellos que fueron tratados con CPAP redujeron la PA 2.8 mmHg (IC 95%: 0.5-5.1) en comparación con los que fueron tratados con oxígeno suplementario; en ambos grupos la hipoxemia fue controlada.¹⁸

Existen varios mecanismos por los cuales la AOS podría contribuir al desarrollo de la hipertensión: aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, disminución de la sensibilidad

barorrefleja, disminución del endotelio vascular y alteración del metabolismo de sodio y agua.¹⁹ Actualmente, las guías clínicas para el manejo de la hipertensión recomiendan evaluar al paciente y, en caso de que esté presente la AOS, iniciar tratamiento para este padecimiento.²⁰ Este y otros trastornos del sueño como el insomnio, la restricción del sueño, el sueño no reparador, los trastornos del movimiento relacionados con el sueño (síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño) y el bruxismo relacionado con el sueño, se han asociado con la prevalencia e incidencia de la hipertensión.²¹⁻²³

Se ha propuesto una serie de mecanismos para explicar la relación entre el insomnio y la hipertensión. Por ejemplo, se ha planteado que los mecanismos fisiopatológicos subyacentes podrían relacionarse con un aumento en la activación (hiperactivación) de las funciones del sistema de estrés. De acuerdo con esta hipótesis, la pérdida prolongada de sueño o las alteraciones en la calidad de este podrían actuar como factores estresantes neurobiológicos y fisiológicos que deterioren las funciones cerebrales, comprometiendo la resiliencia al estrés y la salud somática.²⁴

Sin embargo, pocos estudios han examinado estos mecanismos y también son pocos los ensayos clínicos en los que se determina si el mejoramiento de la calidad del sueño mejora la PA o revierte el patrón de PA sin caída o inmersión. Los estudios publicados que argumentan una hiperactividad del sistema de estrés presentan limitaciones metodológicas, en particular con respecto al diagnóstico de insomnio que, sin duda, afectan la fuerza de cualquier asociación observada. Además, la gran mayoría de los estudios sólo han analizado la asociación entre los síntomas del insomnio y la PA clínica; por lo tanto, la investigación futura deberá centrarse en la consideración cuidadosa de los criterios de diagnóstico para el insomnio, así como en la inclusión del monitoreo y registro ambulatorio de la PA.

Por otro lado, es bien sabido que factores conductuales, emocionales y cognitivos desempeñan un papel importante en el control del patrón de la PA, por lo que el comportamiento (actividad física, postura, estrés mental) impacta la función cardiovascular tanto directamente, como en sus interacciones con el sistema circadiano.

HIPERTENSIÓN, MEDIOAMBIENTE Y SUEÑO

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud,²⁵ la urbanización es, en este siglo, uno de los principales factores que impactan significativamente en la salud. Más de 55% de la población mundial vive en zonas urbanas, una proporción que, se espera, aumentará a 68% en 2050. La vida urbana trae consigo la exposición al ruido, sobre todo el generado por el transporte (vehículos de emergencia, camiones, trenes, aviones, etcétera), y el aumento de partículas finas (PM_{2.5}) en el aire, imposibles de detectar a simple vista, conocido como contaminación atmosférica. Ambos factores han sido relacionados con enfermedades crónicas, disminución en la calidad de vida y mortalidad.²⁶ Estudios de laboratorio y campo han demostrado una asociación entre estos dos importantes aspectos de la urbanización y la presión arterial.

LOS EFECTOS DEL RUIDO EN LA SALUD

Los efectos de la intensidad del ruido (>70 dB) han sido relacionados con alteraciones cardiovasculares.²⁷ El estudio europeo HYENA, en el que participaron habitantes que vivían cerca de seis aeropuertos importantes, demostró una asociación significativa entre el ruido nocturno diario de las aeronaves y el riesgo de presentar hipertensión.²⁸ Un aumento de 10 dB en la exposición al ruido se relacionó con una mayor probabilidad de hipertensión (razón de momios [RM] de 1.14; IC 95%: 1.01-1.29). La relación fue similar para el ruido generado por el tráfico de los camiones que circulaban cerca de los aeropuertos.

Sørensen y colaboradores²⁹ observaron durante un año los efectos del ruido vehicular, encontrando que un aumento de 10 dB(A) ocasiona el aumento de la PAS en 0.26 mmHg (IC 95%: 0.11-0.63), con asociación más significativa en hombres (0.59 mmHg, IC 95%: 0.13-1.05). El ruido del tráfico vehicular no se asoció con el aumento de la PAD. La exposición al ruido ferroviario superior a 60 dB se relacionó con 8% de riesgo de hipertensión.

En contraste, otros estudios han reportado una carencia de asociación entre el ruido ambiental y la presencia de hipertensión;³⁰ en algunos casos se ha informado que esta relación se da más bien con comorbilidades, por ejemplo, diabetes,³¹ o que depende del tipo de ruido, edad³² o género.³³

LOS EFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL EN LA SALUD

La contaminación ambiental también se ha relacionado con alteraciones cardiovasculares;²⁷ en particular, los parámetros de PM_{2.5} mayores a los recomendados (35 µm/m³ diarios y 15 µm/m³ anuales)³⁴ se han asociado con hipertensión arterial.³⁵

Chuang y colaboradores³⁶ informaron que el nivel de PM_{2.5} se asoció con aumento de la PA (sistólica y diastólica) por la acción de cuatro contaminantes del aire: ozono (O₃), dióxido de nitrógeno (NO₂), dióxido de azufre (SO₂) y monóxido de carbono (CO).

RUIDO, CONTAMINACIÓN AMBIENTAL, SUEÑO E HIPERTENSIÓN

La alteración en el sueño se ha propuesto como un mediador entre los efectos del ruido y la contaminación ambiental sobre la hipertensión y, en general, sobre el estado de salud de las personas. Un estudio transversal mostró asociación estadísticamente significativa entre una mayor exposición a PM₁₀ y los trastornos en el inicio y el mantenimiento del sueño, evaluados mediante una escala de alteración del sueño en niños.³⁷ En general, la exposición a un marcador de contaminación relacionada con el tráfico se asoció con una duración corta del sueño. Por lo tanto, se estima que el ruido nocturno altera significativamente el sueño y esto, a su vez, trastorna la presión arterial.

A pesar de los avances en investigación y en la terapia farmacológica de la hipertensión, esta sigue siendo un factor de riesgo importante para presentar accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y/o renal, aterosclerosis y demencia.

MICROBIOTA Y RITMOS CIRCADIANOS

Los planteamientos recientes que se suman a las teorías previas de la “teoría del mosaico” (la interacción compleja de múltiples factores como alteraciones de la función renal, neural y vascular sobre el control de la PA), incluyen la interacción de factores de inflamación, estrés oxidativo y microbioma (**Figura 3**).³⁸

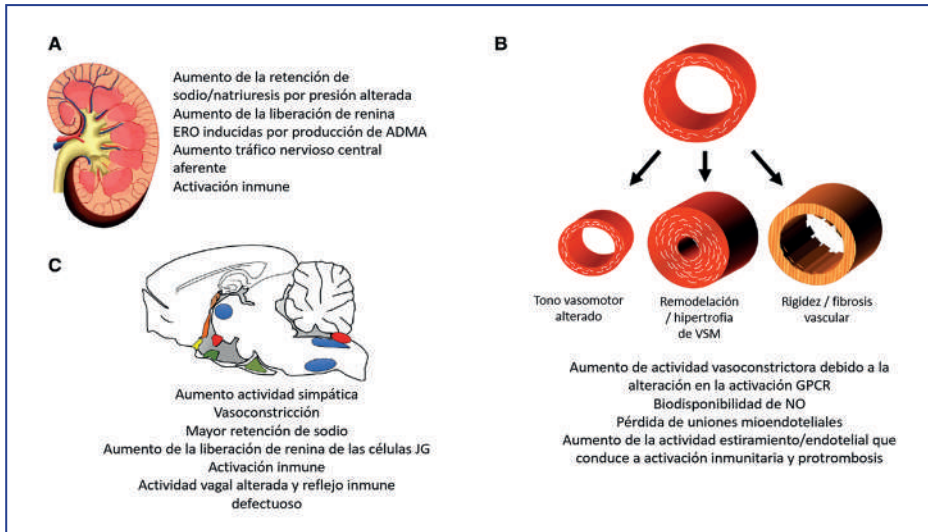


Figura 3. Alteraciones del (A) riñón, (B) vasculatura y (C) sistema nervioso central que contribuyen a la hipertensión. ADMA: dimetilarginina asimétrica; GPCR: receptor acoplado a proteína G; JG: aparato yuxtaglomerular; ERO: especies reactivas de oxígeno; VSM: músculo liso vascular.

Fuente: imagen adaptada de Harrison et al., 2021.³⁸

El grupo de trabajo del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)³⁹ señaló recientemente que existe evidencia convincente de la relación entre la microbiota y la hipertensión arterial. La microbiota contribuye a preservar la integridad de la mucosa de la barra epitelial y a la digestión y absorción de los alimentos, además de producir una serie de hormonas, lo que convierte a la microbiota en un órgano metabólico auxiliar.

La evidencia ha surgido de varios modelos animales de hipertensión, en los que se han encontrado cambios significativos en la microbiota intestinal y alteraciones en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* con PA alta. La microbiota de los animales hipertensos mostró disminuciones considerables en las poblaciones bacterianas productoras de butirato y acetato. En los modelos de ratas con infusión de angiotensina II, el tratamiento con antibiótico antiinflamatorio previno la disbiosis, propagó bacterias productoras de butirato y acetato y redujo la PA alta. Estas observaciones originales han sido validadas con otros modelos

animales de hipertensión. Así, los cambios en la microbiota intestinal de hipertensos se asocian con cambios del estado inflamatorio del intestino.

Otros cambios estructurales informados en el intestino de animales hipertensos incluyen aumento en la fibrosis de la pared intestinal y disminución en la longitud de las vellosidades y en el número de células caliciformes, junto con alteraciones en las proteínas de unión estrecha de las células gastrointestinales. El aumento de la permeabilidad intestinal es un factor importante para mejorar el flujo bidireccional de mediadores biológicos (entre los que se incluyen microbios, productos microbianos, hormonas, células inmunitarias, por mencionar algunos), lo que afecta los mecanismos de control de la PA periférica y central.³⁹

Pero incluso con el conocimiento de la relación microbiota/PA, debe enfatizarse que todos estos planteamientos dejan de lado las investigaciones referentes a la cronobiología, el ciclo vigilia/sueño y la cronoterapia de la PA. En cambio, se ha generado evidencia de la relación entre la microbiota y los ritmos circadianos. En el intestino, los ritmos circadianos regulan la digestión, incluyendo la producción de ácido gástrico, la motilidad intestinal y la absorción de nutrientes. Los ritmos circadianos también afectan la regeneración de las células madre intestinales y la inmunidad de la mucosa intestinal.

Datos emergentes recientes muestran que la microbiota también exhibe variaciones diurnas. Los experimentos *in vitro* han encontrado que las bacterias muestran fluctuaciones diurnas en su comportamiento y que el número de bacterias en la capa mucosa epitelial varía durante los periodos de luz y oscuridad. La evidencia sugiere que los ritmos microbianos están estrechamente relacionados con el ritmo circadiano del huésped.

La dinámica circadiana microbiana está fuertemente asociada con la ingesta de alimentos y, por lo tanto, con la disponibilidad de nutrientes. En respuesta a los glicanos de la dieta, *Firmicutes* prospera; sin embargo, una vez que los glicanos han sido metabolizados, *Firmicutes* disminuye considerablemente, permitiendo que *Bacteroidetes* y *Verrucomicrobia* se expandan. Estas observaciones sugieren que las oscilaciones microbianas no sólo influyen en el desarrollo inmunitario, sino también alteran la amplitud de las respuestas inmunitarias e inflamatorias.

El presente capítulo pretende introducir al lector en el aspecto del control cronobiológico de la PA, lo que, sin duda, pone de manifiesto la complejidad de las interacciones entre los factores implicados y, a su vez, nos acerca más a la realidad del fenómeno. A continuación, se presentan los datos exploratorios de una muestra de pacientes que acuden a una institución de tercer nivel de atención.

Como primer acercamiento a la compleja cuestión de la hipertensión arterial (HA) se estudiaron 211 pacientes que acuden a la Clínica de Trastornos del Dormir INCMNSZ-UNAM. De ellos, 61.6% tiene diagnóstico de HA (presión sistólica sanguínea ≥ 140 mmHg; presión diastólica sanguínea ≥ 90 mmHg). Con el objetivo de determinar, en primera instancia, las diferencias en la estructura de sueño en las variables de respiración y de movimiento durante el sueño, se compararon los grupos con y sin HA y con alteraciones en la respiración. Debido a que se sabe que el uso de diuréticos aumenta el número de despertares nocturnos

después de iniciado el sueño, además de aumentar el índice de alteraciones en la respiración, se excluyeron del estudio 36 pacientes que estaban bajo tratamiento con diurético. El resultado del análisis multivariado ANOVA para dos factores (GH: hipertensión; GA: índice de apnea hipopnea) mostró diferencias significativas entre el grupo que padece HA y el que no en cuanto a edad, índice de masa corporal (IMC), vigilia después de iniciado el sueño (WASO), con la consecuente disminución en la eficiencia del sueño, porcentaje de sueño MOR, SpO₂ % mínima en sueño y en vigilia (Tabla 1). Es de llamar la atención que no hubo diferencias en el índice de apnea e hipopnea del sueño entre los grupos, pero sí en las variables de saturación de oxígeno durante el sueño y la vigilia (Figura 4).

Tabla 1. Comparación de la estructura del sueño y las variables respiratorias y de movimiento entre los grupos con y sin hipertensión arterial (n=175)

Variables	Sin HA n=80 Media (DE)	Con HA n=95 Media (DE)	F	p
Edad años				
IAH <5	39.4 (13.7)	66.8 (9.8)	GH=36.95	0.0001
IAH <30	54.1 (11.3)	63.9 (13.8)	GA=1.66	0.193
IAH ≥30	54.8 (13.5)	61.9 (14.5)	GH*GA=4.86	0.009
Sexo mujer %	55.0 (44)	61.1% (58)	0.654*	0.419
IMC (kg/m²)				
IAH <5	26.4 (4.6)	26.6 (4.2)	GH=0.694	0.41
IAH <30	31.2 (6.8)	34.5 (7.6)	GA=5.58	0.001
IAH ≥30	33.5 (6.5)	33.8 (7.8)	GH*GA=0.799	0.45
Tiempo total sueño (min)				
IAH <5	384.9 (68.8)	302.7 (48.8)	GH=11.81	0.001
IAH <30	384.9 (48.0)	329.8 (66.5)	GA=1.29	0.278
IAH ≥30	333.3 (71.1)	324.0 (71.5)	GH*GA=2.62	0.075
Eficiencia sueño				
IAH <5	87.7 (9.9)	73.9 (13.5)	GH=12.1	0.0006
IAH <30	82.9 (9.1)	76.4 (13.4)	GA=2.03	0.14
IAH ≥30	78.2 (14.5)	73.4 (15.6)	GH*GA=0.95	0.39
Latencia sueño (min)				
IAH <5	9.8 (11.7)	7.1 (6.4)	GH=0.54	0.46
IAH <30	9.9 (12.9)	8.9 (9.4)	GA=0.11	0.90
IAH ≥30	5.5 (4.7)	14.2 (17.1)	GH*GA=3.64	0.03
Núm. total despertares				
IAH <5	27.1 (13.2)	24.4 (13.8)	GH=0.18	0.67
IAH <30	34.8 (16.5)	32.6 (11.9)	GA=8.52	0.0001
IAH ≥30	44.0 (27.1)	44.2 (25.9)	GH*GA=0.08	0.92

WASO (min)				
IAH <5	49.5 (42.9)	93.3 (61.5)	GH=11.21	0.001
IAH <30	71.6 (31.6)	100.2 (55.6)	GA=2.66	0.07
IAH ≥30	93.3 (60.2)	111.7 (65.5)	GH*GA=0.85	0.43
N1 %				
IAH <5	17.2 (9.6)	15.3 (8.5)	GH=0.10	0.75
IAH <30	23.8 (14.3)	18.7 (7.2)	GA=16.6	0.001
IAH ≥30	30.4 (16.8)	34.9 (18.9)	GH*GA=2.01	0.14
N2 %				
IAH <5	57.0 (12.2)	46.1 (15.2)	GH=3.17	0.08
IAH <30	44.6 (13.4)	46.5 (13.9)	GA=15.2	0.0001
IAH ≥30	37.2 (18.5)	31.2 (16.9)	GH*GA=1.93	0.15
N3 %				
IAH <5	2.3 (2.9)	3.8 (4.2)	GH=0.62	0.43
IAH <30	1.5 (2.3)	1.1 (1.9)	GA=4.71	0.01
IAH ≥30	1.1 (3.1)	1.1 (2.4)	GH*GA=1.095	0.34
MOR %				
IAH <5	13.5 (7.7)	10.2 (7.6)	GH=5.69	0.02
IAH <30	15.3 (6.8)	12.1 (7.1)	GA=4.79	0.009
IAH ≥30	11.3 (5.4)	9.18 (6.5)	GH*GA=0.14	0.87
Índice apnea+hipopnea (IAH)				
IAH <5	1.7 (1.5)	3.3 (1.2)	GH=0.03	0.85
IAH <30	14.4 (6.7)	16.2 (7.4)	GA=189.6	0.0001
IAH ≥30	62.5 (25.3)	57.5 (20.9)	GH*GA=0.95	0.39
Índice desaturación de O₂ ≥ 3 % sueño				
IAH <5	18.7 (20.8)	29.0 (36.1)	GH=1.51	0.22
IAH <30	39.2 (22.8)	42.9 (22.1)	GA=70.2	0.0001
IAH ≥30	81.1 (32.1)	84.1 (24.3)	GH*GA=0.17	0.84
SpO₂ % en vigilia mínima				
IAH <5	94.4 (2.7)	87.8 (5.4)	GH=19.54	0.0001
IAH <30	92.0 (4.1)	90.6 (4.2)	GA=0.36	0.701
IAH ≥30	91.6 (3.9)	89.9 (4.1)	GH*GA=3.6	0.029
SpO₂ % mínima en sueño				
IAH <5	90.3 (4.1)	76.1 (17.4)	GH=8.20	0.005
IAH <30	83.0 (8.4)	79.5 (10.3)	GA=15.91	0.0001
IAH ≥30	71.7 (12.7)	69.8 (16.7)	GH*GA=2.04	0.133
Índice movimiento periódico de las extremidades				
IAH <5	6.2 (12.7)	11.1 (17.5)	GH=0.46	0.50
IAH <30	16.5 (25.6)	14.2 (18.1)	GA=6.08	0.003
IAH ≥30	3.8 (7.1)	7.5 (14.0)	GH*GA=0.70	0.50

Los datos corresponden a la media y desviación estándar (DE) y el valor de p a la prueba ANOVA para dos factores. HA: hipertensión arterial; IAH: índice de apnea+hipoapnea; IMC: índice de masa corporal; WASO: vigilia después de iniciado el sueño; MOR: etapa de sueño de movimiento ocular rápido; GH: grupos hipertensión; GA: grupos apnea. *Análisis de Chi cuadrada.

Fuente: elaboración de los autores con información obtenida de la investigación.

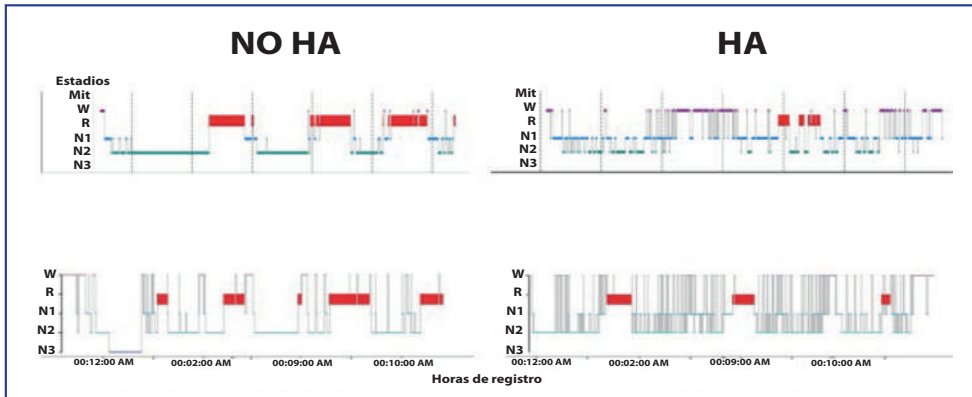


Figura 4. Hipnograma de pacientes con y sin HA en donde se observa que la estructura de sueño presenta mayor fragmentación en los pacientes con HA.

El panel superior representa a los pacientes de 30 años y el inferior a los mayores de 60 años. Mvt: tiempo de movimiento; W: vigilia; R: movimiento ocular rápido (MOR); N1 a N3: etapas de sueño de no MOR (NMOR).

Fuente: elaboración de los autores con información obtenida de la investigación.

También se exploraron varios modelos de regresión logística para determinar las variables que pudieran afectar la probabilidad de HA en la muestra estudiada. Los resultados mostraron que las variables explicativas son: edad (RM=1.057, $p=0.0001$); índice de masa corporal (RM=1.074, $p=0.009$); y el porcentaje de sueño MOR (RM=0.920, $p=0.005$), con una Chi-cuadrada de 39.93 ($p=0.001$) y R cuadrado de Nagelkerke=0.306, sin encontrar significancia estadística para algunas de las variables de saturación de oxígeno en sangre. Es importante destacar que la frecuencia de HA en la población que acude a una institución de tercer nivel de atención médica duplica el porcentaje de HA reportado para la población general estimado en 31.3% de la población adulta de ± 40 años.⁴⁰

Estos datos sugieren que, además del grado de obesidad, la alteración en la estructura del sueño afecta la probabilidad de ocurrencia de la HA y, por supuesto, debe analizarse el tipo, número y horario de medicamentos empleados para el control de la PA. En futuros estudios será necesario valorar el comportamiento de la presión arterial durante el sueño para examinar, e incluso esclarecer con mayor precisión la naturaleza de las relaciones entre la estructura del sueño y la HA.

RECONOCIMIENTOS Y AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado con el apoyo del proyecto UNAM-PAPIIT 32-IN216919. Nuestro agradecimiento a Mariana Vargas R. y Montserrat Memetla A. por su apoyo en la captura parcial de la base de datos y a la doctora Soledad Santiago por sus comentarios.

FUENTES CONSULTADAS

1. Kario K. Nocturnal hypertension: new technology and evidence. *Hypertension*. 2018;71(6):997-1009.
2. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med*. 2011;17(11):1402-1409.
3. Anafi RC, Francey LJ, Hogenesch JB, Kim J. CYCLOPS reveals human transcriptional rhythms in health and disease. *Proc Acad Sci U S A*. 2017;114(20):5312-5317.
4. Cardoso CRL, Salles GF. Associations of the nocturnal blood pressure fall and morning surge with cardiovascular events and mortality in individuals with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2021;39(6):1177-1187.
5. Lo L, Hung SWS, Chan SSW et al. Prognostic value of nocturnal blood pressure dipping on cardiovascular outcomes in Chinese patients with hypertension in primary care. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(7):1291-1299.
6. Chellappa SL, Vujovic N, Williams JS, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30(10):767-779.
7. Curtis AM, Cheng Y, Kapoor S et al. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(9):3450-3455.
8. Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R et al. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):17-30.
9. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(11):4453-4458.
10. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FAJL. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(10):E1402-11.
11. Ingelsson E, Björklund-Bodegård K, Lind L et al. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2006;295(24):2859-2866.
12. Gourine A, Gourine AV. Neural mechanisms of cardioprotection. *Physiology (Bethesda)*. 2014;29(2):133-140.
13. Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J et al. Circadian misalignment increases C-reactive protein and blood pressure in chronic shift workers. *J Biol Rhythms*. 2017;32(2):154-164.
14. Cadaval Gonçalves S, Martinez D, Gus M et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-1862.
15. Cohen DL, Townsend RR. Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(10):703.
16. Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Croshtwaite N et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial. *Lancet*. 2002;359(9302):204-210.
17. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(7):718-726.
18. Gottlieb DJ, Babineau D, Bhatt DL et al. Effect of continuous positive airway pressure and nocturnal supplemental oxygen on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: the HEARTBEAT randomized clinical trial. *Sleep*. 2013;26(abstract suppl 0331):A119.
19. Foster GE, Brugniaux JV, Pialoux V et al. Cardiovascular and cerebrovascular responses to acute hypoxia following exposure to intermittent hypoxia in healthy humans. *J Physiol*. 2009;587(Pt13):3287-3299.
20. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / AHA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
21. Jarrin DC, Alvaro PK, Bouchard MA et al. Insomnia and hypertension: a systematic review. 2018;41:3-38.
22. Gottlieb DJ, Somers VK, Punjabi NM, Winkelman JW. Restless legs syndrome and cardiovascular disease: a research roadmap. *Sleep Med*. 2017;31:10-17.
23. Nashed A, Lanfranchi P, Rompré P et al. Sleep bruxism is associated with a rise in arterial blood pressure. *Sleep*. 2012;35(4):529-536.
24. Palagini L, Bruno RM, Gemignani A et al. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2013;19(13):2409-2419.
25. World Health Organization (WHO). Urban health. Tomado de <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/urban-health>>, consultado el 7 de diciembre de 2022.
26. Akinseye OA, Williams SK, Seixas A et al. Sleep as a mediator in the pathway linking environmental factors to hypertension: a review of the literature. *Int J Hypertens*. 2015;2015:926414.
27. Passchier-Vermeer W, Passchier WF. Noise exposure and public health. *Environ Health Perspect*. 2000;108(Suppl1):123-131.
28. Jarup L, Babisch W, Houthuijs D et al. Hypertension and exposure to noise near airports: the HYENA study. *Environ Health Perspect*. 2008;116(3):329-333.
29. Sørensen M, Hvidberg M, Hoffmann B et al. Exposure to road traffic and railway noise and associations

- with blood pressure and self-reported hypertension: a cohort study. *Environ Health*. 2011;10:92.
- 30.** Eriksson C, Nilsson ME, Willers SM et al. Traffic noise and cardiovascular health in Sweden: the roadside study. *Noise Health*. 2012;14(59):140-147.
- 31.** Dratva J, Phuleria HC, foraster M et al. Transportation noise and blood pressure in a population-based sample of adults. *Environ Health Perspect*. 2012; 120(19):50-55.
- 32.** De Kluisenaar Y, Gansevoort RT, Miedema HME, de Jong P. Hypertension and road traffic noise exposure. *J Occup Environ Med*. 2007;49(5):484-492.
- 33.** Belojević GA, Jakovljević BD, Stojanov VJ et al. Nighttime road-traffic noise and arterial hypertension in an urban population. *Hypertens Res*. 2008;31(4):775-781.
- 34.** United States Environmental Protection Agency (EPA). Air topics. Tomado de <<https://www.epa.gov/environmental-topics/air-topics>>, consultado el 7 de diciembre de 2022.
- 35.** Wu T, Ma Y, Wu X et al. Association between particulate matter air pollution and cardiovascular disease mortality in Lanzhou, China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(15):15262-15272.
- 36.** Chuang KJ, Yan YH, Cheng TJ. Effect of air pollution on blood pressure, blood lipids, and blood sugar: a population-based approach. *J Occup Environ Med*. 2010;52(3):258-262.
- 37.** Abou-Khadra MK. Association between PM10 exposure and sleep of Egyptian school children. *Sleep Breath*. 2013;17(2):653-657.
- 38.** Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of hypertension. The mosaic theory and beyond. *Circ Res*. 2021;128(7):847-863.
- 39.** Raizada MK, Joe B, Bryan NS et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute working group on the role of microbiota in blood pressure regulation: current status, and future directions. *Hypertension*. 2017;HYPER-TENSIONAHA.117.09699.
- 40.** -Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: resultados nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA DIABETES Y SUS EFECTOS CARDIOVASCULARES

Rubén Oswaldo Silva Tinoco, Enedina Teresa
Cuatecontzi Xochitiotzi

*Despacito, muy despacito,
se fue metiendo en mi corazón.
Con glucosa y con mucha grasa
fue destruyendo mi perfusión.*

José Alfredo Jiménez (modificada)

RESUMEN

El tratamiento actual para las personas con diabetes tipo 2 requiere un abordaje oportuno, centrado en el paciente, integral y multifactorial que favorezca no sólo el control de los niveles de glucemia, sino que también reduzca el riesgo de desarrollar complicaciones y, sobre todo, mejore la expectativa y la calidad de vida de las personas.

Al tratarse de una condición crónica, la atención a los pacientes con diabetes requiere de un manejo dinámico y continuo que incluya intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que conduzcan a los objetivos deseados, siempre con un enfoque de protección a los órganos afectados por la diabetes tipo 2.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad metabólica con afectación multiorgánica, cuyo origen se encuentra en la interacción de factores genéticos y ambientales que perturban la homeostasis

metabólica e incrementan el riesgo de desarrollar falla multiorgánica y muerte a largo plazo. La aparición de las complicaciones deteriora la calidad y la expectativa de vida de las personas y generan costos extraordinarios que, en la mayoría de las ocasiones, deben ser enfrentados no sólo por los sistemas de salud, sino por los propios pacientes, por lo que el enfoque contemporáneo en la atención de la diabetes es proteger los órganos que, potencialmente, podrían ser afectados.

Actualmente, diferentes mecanismos fisiopatológicos explican la disfunción multiorgánica progresiva en los pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) más allá de la presencia de hiperglucemia, por lo que el tratamiento exige estrategias que hayan demostrado mejorar los desenlaces, sin limitarse al manejo glucémico.

Cuando la diabetes es detectada y tratada correcta y oportunamente, es posible lograr el control y prevenir sus complicaciones;¹ cuando no es así, este padecimiento se asocia con insuficiencia cardíaca, afectación neuropática, ceguera, amputaciones y enfermedades renal crónica, cardiovascular aterosclerótica y hepática metabólica, por mencionar algunas.²

La atención integral de la diabetes incluye varios elementos (**Figura 1**):

- Educación terapéutica en diabetes estructurada (reducción de riesgos, favorecer conductas de autocuidado en salud y apego, identificación de barreras para el autocuidado)
- Terapia médica nutricional

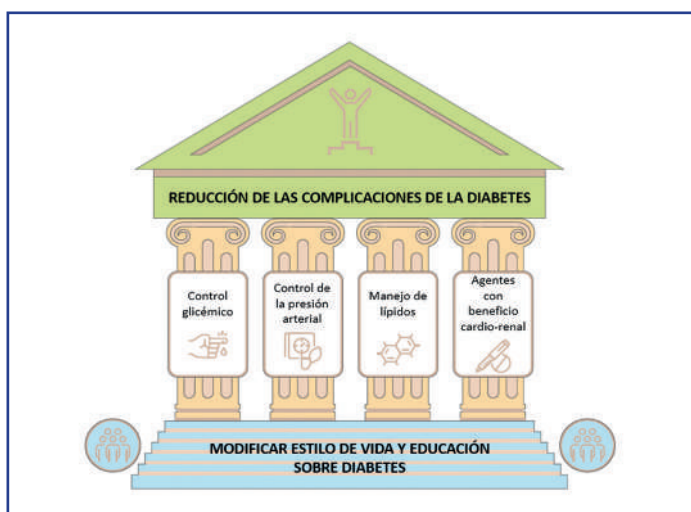


Figura 1. Atención integral a la diabetes.

Fuente: imagen tomada y modificada de ADA, 2022.³

- Prescripción de activación y ejercicio físico
- Control glucémico
- Manejo de riesgo cardiovascular
- Identificación oportuna y manejo de complicaciones crónicas
- Atención a comorbilidades y factores de riesgo (hipertensión, dislipidemia, obesidad, adicciones, trastornos psiquiátricos)

La reciente evidencia sobre los tratamientos farmacológicos que disminuyen la falla o el daño de órganos asociados con daño por DT2 ha impulsado el concepto de “terapias modificadoras de diabetes”,⁴ en alusión a la modificación de la evolución tórpida de la historia natural de la enfermedad y a la disminución de la mortalidad y la protección órgano-específica que algunas terapias han demostrado.⁵

ELECCIÓN DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA

1. La variedad de clases terapéuticas disponibles para atender a los pacientes con diabetes podría dificultar la decisión de tratamiento. A continuación, se enlistan algunos principios que deben ser considerados en la toma de decisiones.
2. Tomar en cuenta las preferencias y posibilidades de acceso del paciente mediante un plan establecido de forma conjunta a partir de decisiones compartidas.
3. Reconocer si el mecanismo de acción farmacológico y la evidencia reportada de las terapias podrían tener un beneficio clínico acorde con el perfil de cada paciente.
4. Evaluar si la terapia considerada podría incrementar los riesgos en la salud del paciente; por ejemplo, hipoglucemia, ganancia de peso, depleción de volumen, retención hídrica, infecciones urogenitales, etc.
5. Identificar si el paciente es candidato a terapias que hayan demostrado modificar positivamente la evolución de las complicaciones de la enfermedad; por ejemplo, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, renal crónica o cerebrovascular, así como insuficiencia cardíaca o riesgo cardiovascular elevado, entre otras.
6. Valorar la presencia de complicaciones o comorbilidades en las que las terapias para diabetes podrían estar contraindicadas, requerir ajuste de dosis o dejar de surtir efecto clínico; por ejemplo, enfermedad renal crónica avanzada o hepática, insuficiencia cardíaca, entre otras.

7. Evitar la inercia terapéutica y, en caso de no lograr los objetivos plantados, intensificar la implementación de terapias no farmacológicas y farmacológicas.
8. Alcanzar, en la medida de lo posible, dosis adecuadas de medicamentos y considerar la combinación de terapias.
9. Vigilar la aparición de efectos adversos y verificar el apego a la terapéutica propuesta. Considerar la incorporación a un programa de educación para el autocuidado en diabetes que favorezca el apego al tratamiento.
10. Tener presentes los objetivos de la terapéutica sugerida para cada paciente (control glucémico, evitar hipoglucemia y ganancia de peso, disminuir el riesgo cardiorenal, promover el apego, etcétera).

Diversos puntajes han intentado cuantificar el nivel de riesgo para desarrollar algún evento cardiovascular adverso, esto con la intención de identificar a los pacientes que podrían ser candidatos a esquemas de atención y tratamiento con enfoque de prevención secundaria. En la siguiente propuesta se incorporan variables sencillas a considerar para precisar el nivel de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes.⁶

METFORMINA

La metformina es un fármaco utilizado desde hace más de 60 años, por lo que sus beneficios y riesgos son bien conocidos. Tiene efectos en el control hepático de la gluconeogénesis,

Tabla 1. Variables para establecer riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes

Riesgo cardiovascular	Variables
Muy alto	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiovascular establecida • Múltiples factores de riesgo cardiovascular no controlados (hipertensión, dislipidemia, obesidad, tabaquismo y/o sedentarismo) • Tasa de filtración glomerular estimada <60 ml/min/1.73m² <ul style="list-style-type: none"> • Albuminuria • Edad de diagnóstico <40 años
Moderado/alto	Todos los pacientes que no presenten las características de muy alto riesgo cardiovascular

Fuente: elaboración de los autores.

en la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos y a nivel intestinal que explican la mejora en el control metabólico. Debe ser considerado en cualquier paciente con diabetes tipo 2, aunque su tolerancia y contraindicaciones deben ser evaluadas.

El beneficio demostrado para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares, sobre todo de infarto al miocardio, así como el de protección microvascular, está mejor sustentado en pacientes de reciente diagnóstico.⁷ Por su adecuada relación costo-efectividad-seguridad sigue siendo recomendada como terapia de primera línea en diabetes tipo 2 (Tabla 2).^{6,8}

Tabla 2. Presentación, riesgos y beneficios de la metformina

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica	Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
Metformina Vía oral 1,500-2,550 mg QD	Menor riesgo de aparición de complicaciones microvasculares Eficacia CV probada en un subgrupo de pacientes con DT2 de poca evolución	Elevada	Peso: neutral (potencial pérdida discreta) Hipoglucemia: riesgo bajo	Contraindicado TFGe<30 ml/min/1.73 m ² Evitar en condiciones con depleción de volumen y bajo gasto cardíaco	Efectos adversos: GI frecuentes (náuseas, diarrea) Considerar titulación gradual y/o presentaciones de liberación prolongada Riesgo de deficiencia de VB12 (uso crónico)

QD: cada día; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; GI: gastrointestinales; VB12: vitamina B12.

Fuente: elaborado con información de Seidu et al., 2022⁶ y ADA, 2021.⁸

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDILPEPTIDASA-4 (GLIPTINAS)

Al inhibir la enzima dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), las gliptinas evitan la degradación de las incretinas (GLP-1 y GIP), extendiendo su vida media y aumentando el efecto en la estimulación de la célula β pancreática y la inhibición de la célula α pancreática para promover la liberación de la insulina y la disminución de glucagón, respectivamente. En estudios de seguridad cardiovascular, la utilización de inhibidores de la DPP4 (IDPP4) no se asoció con un riesgo incrementado de desenlaces cardiovasculares adversos en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular (excepto saxagliptina) y el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, por lo que se consideran seguros en pacientes con este perfil (Tabla 3).⁹

Tabla 3. Presentación, riesgos y beneficios de las gliptinas

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica
Inhibidores DPP-4 (oral) Linagliptina 5 mg QD Sitagliptina 100 mg QD Vildagliptina 50 mg BID Alogliptina 25 mg QD Saxagliptina 5 mg QD	Sin evidencia de protección cardiovascular o renal Potencial protección teórica a partir del principio de control glucémico Riesgo incrementado de insuficiencia cardíaca reportado con saxagliptina	Intermedia

QD: cada día; BID; dos veces al día; ERC: enfermedad renal crónica.

Fuente: elaborada con información de Seidu et al., 2022⁶ y Florentin et al., 2022.⁹

Al ser probablemente la clase terapéutica para el control glucémico con el mejor perfil de seguridad, las gliptinas son consideradas terapia de primera línea en pacientes con riesgo elevado de hipoglucemia y en adultos mayores de 65 años con fragilidad.⁶ Además, resultan útiles para el control glucémico cuando otras terapias están contraindicadas por estadios avanzados de enfermedad renal, hepática o cardíaca, o existe intolerancia por efectos adversos a otros tratamientos.⁹

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR RENAL SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (iSGLT-2)

Las gliflozinas o inhibidores del cotransportador renal sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) promueven natriuresis y glucosuria al inhibir en el túbulo renal proximal la acción del transportador tipo 2 de sodio y glucosa, lo que condiciona diuresis osmótica, disminución de glucemia plasmática y pérdida calórica (~300 kcal/día) que, en asociación con otros mecanismos en investigación (hipótesis energética, inhibición del intercambiador sodio-hidrógeno, efecto tubular, efecto en células hematopoyéticas progenitoras, entre otros) determinan efectos metabólicos y hemodinámicos relacionados con la cardioprotección y nefroprotección más allá de la disminución de la glucosa plasmática.^{10,11} Estos beneficios han sido documentados en ensayos clínicos en donde el uso de iSGLT-2 se ha asociado con la disminución en el riesgo de mortalidad por cualquier causa, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y en aparición o progresión de enfermedad renal

Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
<p>Peso: neutral Hipoglucemia: riesgo bajo</p>	<p>ERC: pueden ser usados inclusive en estadios avanzados – terapia sustitutiva, requieren ajuste de dosis (excepto linagliptina) Enfermedad hepática: en estadios avanzados linagliptina y sitagliptina son seguras</p>	<p>Baja frecuencia de efectos adversos relevantes Considerar posibilidad de queja por dolor articular Suspender en pacientes con sospecha de pancreatitis Considerar en pacientes con elevado riesgo de hipoglucemia o cuando se procure evitar ganancia ponderal. También en ERC avanzada y enfermedad hepática</p>

crónica en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o con múltiples factores de riesgo cardiovascular.¹²⁻¹⁴

Además, algunos agentes farmacológicos han demostrado disminuir el riesgo del conjunto de desenlaces cardiovasculares mayores (infarto agudo al miocardio no fatal, muerte cardiovascular y evento cerebrovascular no fatal).^{12,13} Por lo anterior, diferentes posicionamientos y consensos de sociedades médicas ubican a esta clase terapéutica como terapia a considerar en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y pacientes con muy alto riesgo cardiovascular, independientemente del nivel de control glucémico (**Tabla 4**).^{6,8,15-17}

AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 (AR-GLP1)

Los agonistas del receptor de péptido tipo 1 similar al glucagón (ar-GLP1) se caracterizan por su resistencia variable a la degradación por DPP4 que les permite una vida media más prolongada y concentraciones suprafisiológicas en relación con las del GLP1 nativo.¹⁸ Los ar-GLP1 potencian el efecto incretina, inhibiendo la secreción de glucagón y activando la secreción de insulina, ambos mecanismos dependientes de la ingesta oral de glucosa. Además de los efectos inicialmente reconocidos para favorecer el control glucémico, los ar-GLP1 presentan efectos extrapancreáticos asociados con sus efectos metabólicos y de protección cardiorenal.^{11,19-21} Los ar-GLP1 retrasan el vaciamiento gástrico y suprimen el apetito, lo cual favorece la pérdida de peso, por lo que se consideran terapia de primera línea cuando se persigue este objetivo o se pretende evitar la ganancia ponderal.

Tabla 4. Presentación, riesgos y beneficios de los iSGLT-2

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica
iSGLT-2 (oral) Empagliflozina 25 mg QD Dapagliflozina 10 mg QD Canagliflozina 300 mg QD	<p>Empagliflozina</p> <p>DT2+ECVA previa: ↓3P-MACE, ↓muerte CV, ↓hospitalización IC, ↓mortalidad por todas las causas, ↓desenlaces renales</p> <p>IC con FEVI reducida o conservada, con o sin diabetes: ↓muerte CV, ↓hospitalización IC, ↓desenlaces renales (FEVI reducida)</p> <p>ERC con o sin diabetes: ↓desenlaces renales</p>	<p>Intermedia</p> <p>La eficiencia glucémica disminuye proporcionalmente con la disminución de la TFG, aun así, se observan beneficios cardiorrenales</p>
	<p>Dapagliflozina</p> <p>DT2+factores de riesgo ECVA y ECVA previa: ↓hospitalizaciones, ↓muerte CV, ↓desenlaces renales</p> <p>IC con FEVI reducida, con o sin diabetes: ↓muerte CV, ↓hospitalización IC</p> <p>ERC con o sin diabetes: ↓desenlaces renales, ↓mortalidad por causa CV o cualquier causa</p>	
	<p>Canagliflozina</p> <p>DT2+ECVA previa / factores de riesgo ECVA / ERC proteinúrica: ↓3P-MACE, ↓hospitalización IC ↓mortalidad por todas las causas, ↓desenlaces renales</p>	

QD: cada día; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; 3P-MACE: 3 *point major cardiovascular events* (muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, evento cerebrovascular no fatal); IC: insuficiencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ERC: enfermedad renal crónica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Fuente: elaborada con información de Seidu et al., 2022;⁶ ADA, 2021;⁸ Braunwald, 2022;¹⁰ Nodari et al., 2022;¹¹ Zinman et al., 2015;¹² Neal et al., 2017;¹³ Wiviott et al., 2019;¹⁴ NICE 2015;¹⁵ Visseren et al., 2014¹⁶ y De Boer et al.¹⁷

Junto con los iSGLT-2, la mayoría de los ar-GLP1 son terapias de reciente incorporación al abanico de tratamientos para personas con diabetes tipo 2 consideradas como modificadoras de la historia natural de la enfermedad y se recomiendan en los escenarios clínicos de pacientes con muy alto riesgo cardiovascular, independientemente del nivel de control glucémico.^{4,16,17} También deben considerarse para pacientes con hígado graso no asociado con alcoholismo y esteatohepatitis metabólica (Tabla 5).²²

Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
<p>Peso: disminución Hipoglucemia: riesgo bajo</p>	<p>ECR: considerar iniciar con TFGe ≥ 20 y continuar en estadios más avanzados en pacientes que ya lo tomaban En ECVA, muy alto riesgo de ECVA, ECR e insuficiencia cardiaca se sugiere el uso de gliflozinas que hayan demostrado beneficio en estos desenlaces</p>	<p>Valoración de riesgos y vigilancia de efectos adversos, así como educación al paciente con respecto a estos Riesgo de cetoacidosis diabética con o sin hiperglucemia marcada (cirugías, abuso de alcohol, insulinopenia, pobre ingesta, días de enfermedad) Riesgo de fracturas y amputaciones (canagliflozina) Riesgo de infecciones urogenitales Depleción de volumen /hipotensión</p>

PIOGLITAZONA

La pioglitazona es la única tiazolidinediona disponible para uso clínico. Este fármaco activa el factor de transcripción nuclear PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) e incrementa significativamente la sensibilidad a la insulina en hígado, músculo y tejido adiposo. Además de tener una elevada eficacia para mejorar los niveles de glucemia, favorece diferentes componentes del síndrome metabólico (presión arterial, HDL-colesterol y triglicéridos), así como la enfermedad por hígado graso metabólica y la esteatohepatitis metabólica.²² De igual forma, se ha demostrado que su uso retrasa el proceso aterosclerótico y disminuye el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares en personas con enfermedad cardiovascular establecida.²³⁻²⁵

Tabla 5. Presentación, riesgos y beneficios de los ar-GLP1

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica
Ar-GLP1 (inyectables, semaglutide inyectable y oral) Dulaglutide 0.75-1.5 mg semanal SC Liraglutide 1.2-1.8 mg QD SC (también disponible en coformulación con insulina degludec) Semaglutide 0.5-1 mg semanal SC Semaglutide 7-14 mg QD oral Lixisenatide SC (sólo disponible en coformulación con insulina glargina)	Dulaglutide DT2 + ECVA o alto riesgo CV: ↓3P-MACE, ↓ECV, ↓albuminuria Liraglutide DT2 + ECVA: ↓3P-MACE, ↓muerte CV, ↓albuminuria NAFLD/NASH + DT2: ↓grasa hepática, ↓esteatohepatitis Semaglutide SC DT2 + ECVA: ↓3P-MACE, ↓ECV, ↓albuminuria, NAFLD/NASH: ↓grasa hepática, ↓esteatohepatitis Semaglutide oral DT2 + ECVA o alto riesgo CV: ↓muerte CV y muerte por todas las causas. Seguridad CV probada Lixisenatide Sin protección, seguridad CV probada en pacientes con síndrome coronario agudo reciente	Alta

SC: subcutánea; QD: cada día; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; 3P-MACE: 3 point major cardiovascular events (muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, evento cerebrovascular no fatal); ECV: evento cerebrovascular; NAFLD/NASH: non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Fuente: Mosenzon et al., 2021;⁴ Nodari et al., 2022;¹¹ Visseren et al., 2021;¹⁶ De Boer et al., 2020;¹⁷ Müller et al., 2019;¹⁸ Marso et al., 2019;¹⁹ Marso et al., 2016;²⁰ Gerstein et al., 2019²¹ y Cusi et al., 2022.²²

En una amplia gama de pacientes los beneficios podrían superar los riesgos, sobre todo porque se trata de un fármaco genérico más accesible en comparación con terapias más recientes; sin embargo, deben considerarse los efectos adversos potenciales (fracturas, ganancia de peso, retención hídrica) (**Tabla 6**).

SULFONILUREAS

Las sulfonilureas incrementan la secreción de insulina al despolarizar la célula β-pancreática, esto mediante la promoción del cierre del canal de potasio KATP en la membrana celular. Las sulfonilureas son altamente efectivas para mejorar la glucemia en etapas tem-

Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
<p>Peso: disminución Hipoglucemia: riesgo bajo</p>	<p>No requieren ajuste por función renal si TFGe ≥ 15 ml/min: dulaglutide, liraglutide, semaglutide Considerar fuertemente en obesidad En ECVA, muy alto riesgo de ECVA, ERC y NALFD/NASH se sugiere el uso de las ar-GLP1 que hayan demostrado beneficio en estos desenlaces</p>	<p>Valoración, vigilancia y educación al paciente sobre efectos adversos: náusea, vómito, diarrea (al inicio y con el incremento de la dosis) Suspender por sospecha de pancreatitis Considerar vigilancia por riesgo de retinopatía diabética reportada (semaglutide)</p>

pranas de la historia natural de la diabetes tipo 2, mientras esté vigente la función de la célula β -pancreática. Este fármaco se ha utilizado desde la década de los años cincuenta e, históricamente, han existido preocupaciones relacionadas con el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular y el consumo de sulfonilureas.

En el pasado, con las primeras sulfonilureas (glibenclamida, tolbutamida, clorpropamida) se describió el riesgo potencia de inhibir el precondicionamiento isquémico, un mecanismo cardioprotector, por la acción directa en el canal de potasio KATP en células vasculares y cardíacas. Sin embargo, esta asociación no ha podido ser corroborada en la práctica clínica de forma contundente, sobre todo con los fármacos más recientes (glimepirida, glicazida, glipizida), sin confirmar que los riesgos de las sulfonilureas sobrepasan sus beneficios.^{26,27} Debido a su menor costo, comparado con otras terapias, las sulfonilureas continúan siendo una de las terapias más utilizadas en el mundo para favorecer el control glucémico, aunque no cuentan con evidencia determinante como terapias modificadoras de la historia natural de la enfermedad.

Tabla 6. Presentación, riesgos y beneficios de la pioglitazona

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica
Pioglitazona 15, 30, 45 mg QD Procurar dosis de 15-30 mg QD para disminuir riesgo de efectos adversos	DT2 y ECVA: ↓ MACE, ↓ infarto al miocardio, ↓ ECV Resistencia a la insulina + ECV (transitorio o infarto): ↓ ECV fatal o no fatal, ↓ infarto al miocardio, ↓ síndrome coronario agudo NAFLD/NASH + DT2: ↓ grasa hepática, ↓ esteatohepatitis	Alta (el efecto no es inmediato, ocurre en ~6 semanas y el efecto máximo se alcanza a los ~6 meses)

QD: cada día; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; MACE: *major cardiovascular events* (muerte por todas las causas, infarto al miocardio no fatal, evento cerebrovascular); ECV: evento cerebrovascular; NAFLD/NASH: *non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis*; IC: insuficiencia cardiaca.

Fuente: elaborada con información de Cusi et al., 2022;²² Dormandy et al., 2005;²³ Kernan et al., 2016²⁴ y Ishii, 2022.²⁵

Tabla 7. Presentación, riesgos y beneficios de las sulfonilureas

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica
Sulfonilureas (oral) Glimepirida 0.5 - 4 mg QD Glicazida LP 30 - 120 QD Glipizide 5 - 20 mg QD Glibenclamida 2.5 - 20 mg QD	Potencial protección teórica a partir del principio de control glucémico Glimepirida demostró seguridad CV similar a linagliptina	Elevada (en primeros años de DT2)

QD: cada día; LP: liberación prolongada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Fuente: elaborada con información de Varvaki Rados et al., 2016²⁶ y Rosenstock et al., 2019.²⁷

Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
<p>Peso: potencial ganancia Hipoglucemia: riesgo bajo</p>	<p>Considerar la combinación con otras terapias para atenuar efecto de ganancia de peso y retención hídrica (metformina, iSGLT2, ar-GLP1) Evitar en condiciones asociadas con retención hídrica (ERC avanzada, IC sintomática, cirrosis) Considerar en pacientes con ECVA, alto riesgo de ECVA, alto riesgo de ECV, y NAFLD/NASH</p>	<p>Ganancia de peso (dosis dependiente) Retención hídrica (dosis dependiente, más probable con insulina y sulfonilureas) Vigilar síntomas relacionados con IC Riesgo incrementado de fracturas (sobre todo en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis establecida o fractura previa) Evitar en cáncer previo o activo de vejiga</p>

Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
<p>Peso: ganancia Hipoglucemia: riesgo elevado</p>	<p>Evitar glibenclamida con TFGe <60 ml/min/1.73m² Considerar reducción de dosis de glicazida, glimepirida y glipizida con TFGe <60 ml/min, evitar con TFGe <30 ml/min</p>	<p>Se recomienda titulación gradual y evitar dosis máximas recomendadas Es importante la instrucción al paciente con respecto a riesgo de hipoglucemia, evitar ayunos prolongados o poca ingesta, en particular con glibenclamida</p>

Tabla 8. Presentación, riesgos y beneficios del inhibidor de la α -glucosidasa

Fármaco	Protección a órganos	Eficacia glucémica
Inhibidor de α -glucosidasa (oral) Acarbosa 50 mg TID	Potencial protección teórica a partir del principio de control glucémico Evidencia menor sugiere potencial disminución de eventos cardiovasculares	Baja (control glucémico postprandial)

TID: tres veces al día.

Fuente: elaborada con información de Ishii, 2022;²⁵ Chiasson et al., 2003²⁸ y ORIGIN,2012.²⁹

Una adecuada prescripción del tratamiento y proporcionar educación al paciente son fundamentales para disminuir los efectos adversos reportados, principalmente los eventos de hipoglucemia y de ganancia ponderal (**Tabla 7**).

INHIBIDOR DE α -GLUCOSIDASA INTESTINAL (ACARBOSA)

La acarbosa interfiere en la etapa final de la digestión de los oligosacáridos a nivel intestinal, disminuyendo y retrasando la absorción de la glucosa. De esta forma favorece un mejor control glucémico postprandial. A pesar del discreto efecto para mejorar los niveles de hemoglobina glucosilada de la acarbosa, representa una opción farmacológica a considerar para mejorar el control glucémico postprandial, tomando en cuenta que no incrementa el riesgo de hipoglucemia y de ganancia ponderal. En un análisis de estudios de seguimientos en el que la incidencia de eventos cardiovasculares fue baja, el empleo de acarbosa se asoció con una disminución de eventos cardiovasculares, principalmente de infarto agudo al miocardio.^{25,28} Sin embargo, este último hallazgo no fue corroborado en un ensayo clínico controlado más reciente que estudió a pacientes con enfermedad coronaria e intolerancia a la glucosa (**Tabla 8**).²⁹

INSULINA

El principio terapéutico del uso de la insulina es, como terapia de reemplazo hormonal, derivado de la deficiencia parcial o completa en la síntesis y liberación de insulina endógena en las personas con diabetes. La insulina modula la producción hepática de glucosa y permite la captura de glucosa en tejido adiposo y músculo esquelético. A partir de tecnología recombinante pueden producirse insulinas humanas (NPH y regular) o análogos sintéticos

Peso corporal / hipoglucemia	Poblaciones especiales	Consideraciones adicionales
Peso: neutral Hipoglucemia: riesgo bajo	Evitar en enfermedad hepática avanzada y enfermedades intestinales crónicas	Se recomienda iniciar una vez al día, titulación gradual y lenta para disminuir el riesgo de flatulencias y diarrea La ingesta es al comienzo de cada comida

de la hormona humana. Las insulinas poseen propiedades farmacocinéticas que pueden ser aprovechadas para intentar emular la secreción fisiológica continua y basal de insulina (insulinas de acción intermedia y de larga duración), la secreción aguda o en bolos de insulina que ocurre con la ingesta de nutrientes (insulinas de acción corta y rápida). También existen las premezclas de insulina, así como coformulaciones que incorporan insulinas de larga duración con ar-GLP1 en la misma fórmula, como es el caso de la insulina degludec con liraglutida y de la insulina glargina con lixisenatida. Se reconoce un desempeño neutral de la insulina con respecto a la aparición de complicaciones cardiovasculares, pero el uso de análogos de insulina más recientes se ha asociado con un menor riesgo de incidencia de hipoglucemia e hipoglucemia severa.^{30,31}

La educación en el cuidado de la diabetes a los pacientes que inician o utilizan insulina como tratamiento resulta fundamental para favorecer el apego terapéutico y evitar los efectos adversos más frecuentes, como son la hipoglucemia y la ganancia de peso (Tabla 9).

CONCLUSIONES

Con las opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico vigentes es posible mejorar radicalmente el pronóstico de las personas que viven con diabetes tipo 2. En la actualidad, los profesionales de la salud podemos ser capaces de ofrecer tratamientos personalizados acordes con las características clínicas y no clínicas de cada paciente, mediante un abordaje integral que permita ofrecerles intervenciones que mejoren su estado de salud y bienestar en el corto, mediano y largo plazo. Además, resulta indispensable un adecuado enfoque en protección órgano-específica para seleccionar el mejor tratamiento posible para cada paciente.

Tabla 9. Presentación, riesgos y beneficios del inhibidor de la insulina

Insulina	Tipo de duración	Nombres genéricos	
Efecto basal	Duración intermedia	NPH	
	Duración prolongada	Determir Glargina U-100 Glargina U-300 Degludec	
Efectos bolos	Duración corta	Humana regular (R)	
	Duración corta y rápida	Aspart Lispro Glulisina	
Insulinas premezcladas (efecto basal-bolos)	Duración intermedia + corta	NPH/R (70/30)	
	Duración intermedia + corta y rápida	Lispro-protamina / lispro (75/25) Aspart-protamina / aspart (70/30) Lispro-protamina / lispro (50/50)	
	Duración prolongada + corta y rápida	Degludec / aspart (70/30)	

NPH: neutral protamine Hagedörn. QD: cada día; BID: dos veces al día.

Fuente: elaborada con información de ORIGIN, 2012³⁰ y Zhang, et al., 2022.³¹

FUENTES CONSULTADAS

1. Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia, and the legacy of dysglycemia on the microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(3):349-351.
2. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):537-547.
3. American Diabetes Association (ADA) Professional Practice Committee. 10. cardiovascular disease, and risk management: standards of medical care in diabetes. 2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl1):S144-S174.
4. Mosenzon O, Del Patro S, Schechter M et al. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):92.
5. Marx N, Davies MJ, Grant PJ et al. Guidelines recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):46-52.

Inicio de acción (min)	Pico (horas)	Duración (horas)	Administración
60-120	4-8	12-20	QD o BID
60-120 60-120 60-120 60-120	6-10 Sin pico Sin pico Sin pico	16-24 -24 Hasta 72 Hasta 72	Usualmente QD
30-45	2-4	4-8	15-30 min antes de alimentos
10-20 10-20 10-20	0.5-1.5 0.5-1.5 0.5-1.5	3-5 3-5 3-5	0-15 min antes de alimentos
30-45 (bolos)	4-8 (basal)	12-20 (basal)	Usualmente BID, 15-30 min antes de alimentos
10-20 (bolos) 10-20 (bolos) 10-20 (bolos)	4-8 (basal) 4-8 (basal) 4-8 (basal)	12-20 (basal) 12-20 (basal) 12-20 (basal)	Usualmente BID, 0-15 min antes de alimentos
10-20 (bolos)	Sin pico por basal	Hasta 72 horas	OID o BID, 0-15 min antes de alimentos

6. Seidu S, Cos X, Brunton S et al. 2022 update to the position statement by Primary Care Diabetes Europe: a disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care. *Prim Care Diabetes*. 2022;16(2):223-244.

7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year-follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.

8. American Diabetes Association (ADA). 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standard of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl1):S111-S124.

9. Florentin M, Kostapanos MS, Papazafiropoulou AK. Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the new era of anti-diabetic treatment. *World J Diabetes*. 2022;13(2):85-96.

10. Braunwald E. Gliflozins in the management of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2022;386(21):2024-2034.

11. Nodari S, Fioretti F, Barilla F. Redefining diabetes mellitus treatment according to different mechanisms beyond hypoglycaemic effects. *Heart Fail Rev*. 2022;1-19.

12. Zinman B, Wanner C, Lachin J et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(11):2117-2128.

13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.

14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357.

15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. 2015. Tomadode<<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations>>, consultado el 9 de diciembre de 2022.
16. Visseren FLJ, March F, Smulders YM et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
17. De Boer IH, Caramoni ML, Chan JCN et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. 2020;98(4):839-848.
18. Müller TD, Finan B, Bloom SR et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30:72-130.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
20. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.
21. Gerstein HC, Colhoun HM, dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193): 121-130.
22. Cusi K, Isaacs S, Barb D et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022;28(5):528-562.
23. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROspective pioglitazone Clinical Trial in macrovascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-1289.
24. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-1331.
25. Ishii H. Cardiovascular events and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance: what are the medical treatments to prevent cardiovascular events in such patients? *J Diabetes Investig*. 2022;13(7):1114-1121.
26. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med*. 2016;13(4):e1001992.
27. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs. glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155-1166.
28. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290(4):486-494.
29. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):877-886.
30. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328.
31. Zhang P, Chen M, Zhang H et al. Effectiveness and safety of basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus patients with or without metformin observed in a national cohort in China. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(26).

DISTIROIDISMO EN EL SÍNDROME POSTCOVID-19

Irene Irisson Mora, Estefanía Reyes Varón

*Se pisaron las pisadas.
Se borraron los caminos
y hubo tanto ruido
que al final, llegó el final.*

Joaquín Sabina

RESUMEN

El coronavirus SARS-CoV-2, causante del síndrome respiratorio agudo severo de tipo 2, desempeña un papel clave en la patogénesis de la disfunción tiroidea durante y después de la enfermedad por coronavirus 2019, ya sea por los efectos directos del virus en la glándula tiroidea o, indirectamente, por los efectos causados por la respuesta inmunoinflamatoria.

Se ha sugerido que la COVID-19 puede provocar tanto cambios transitorios en la función tiroidea, como desencadenar la activación de una enfermedad tiroidea persistente, incluyendo tiroiditis, enfermedad de Graves, hipotiroidismo y alteraciones de la función tiroidea compatibles con síndrome de enfermedad no tiroidea.

Por lo anterior, resulta de gran importancia la sospecha clínica inicial y la reevaluación de la función tiroidea en la fase de convalecencia, especialmente en aquellos pacientes en quienes se detecten pruebas de función tiroidea iniciales anormales o se evidencie autoinmunidad tiroidea, esto para evaluar si la condición se resuelve o progresa durante el seguimiento postCOVID-19.

INTRODUCCIÓN

Desde el comienzo de la pandemia por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo de tipo 2 (SARS-CoV-2), se han descrito múltiples secuelas clínicas relacionadas con la enfermedad que llegan a implicar diversos órganos, incluida la tiroides. Este espectro de síntomas presentados tras la recuperación de la COVID-19 se ha identificado como síndrome postCOVID-19 o COVID prolongado.¹⁻⁴

El SARS-CoV-2 ingresa a las células mediante los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que son abundantes en el parénquima tiroideo. Ahí puede generar disfunción tiroidea, tanto por daño tisular directo, como por los efectos indirectos causados por la respuesta inmunoinflamatoria anormal contra el virus y que involucra coagulación, secreción de citocinas y activación del sistema del complemento.⁵⁻⁷

La disfunción tiroidea puede tener un efecto directo en el curso de la COVID-19 y en sus secuelas clínicas en el largo plazo. La prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con COVID-19, definida como pruebas de función tiroidea anormales, se ha reportado en 13 a 64% de los pacientes. Entre los trastornos de la glándula tiroidea relacionados con COVID-19 se han descrito tres entidades: tirotoxicosis (causada por tiroiditis o hipertiroidismo autoinmune), hipotiroidismo y síndrome de enfermedad no tiroidea.^{5,8}

TIROIDITIS POSTERIOR A COVID-19

La tiroiditis subaguda es una enfermedad tiroidea autolimitada e inducida por un proceso inflamatorio viral o postviral en el que se ven implicados varios agentes potencialmente etiológicos, incluido el SARS-CoV-2. Aunque su patogénesis no ha sido bien caracterizada, se reconoce ampliamente que puede estar causada por la propia infección viral o por la respuesta inflamatoria postviral, sobre todo en individuos genéticamente predisuestos.

Los síntomas pueden iniciar de dos a ocho semanas después de la COVID-19 e incluyen bocio doloroso, fiebre, palpitaciones y fatiga. La disfunción tiroidea suele seguir un curso trifásico (tirotoxicosis, hipotiroidismo y eutiroidismo) que dura alrededor de tres meses. Es común una evidente elevación de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva circundante y velocidad de sedimentación globular), así como una hipoeogenicidad localizada en la glándula tiroidea, detectada mediante ecografía cervical.^{1,9-13}

También se ha implicado al virus de SARS-CoV-2 con el desarrollo de un tipo de tiroiditis atípica, caracterizada por predominio en sexo masculino, alta incidencia de arritmias (como fibrilación auricular) y ausencia de dolor en el cuello, que puede atribuirse a la presencia de linfopenia, ya que el bajo recuento de linfocitos puede reducir la infiltración linfoplasmocítica de la glándula tiroidea, lo que explica la ausencia de dolor en el cuello. A nivel hormonal, la tirotoxicosis muestra elevación de tiroxina (T₄), que puede ser el resultado de la lisis de las células tiroideas, provocando la liberación de hormonas tiroideas presintetizadas y disminución de la actividad desyodasa, reduciendo la concentración de

triyodotironina (T3). En la ecografía cervical puede observarse una glándula tiroidea hipoeogénica, heterogénea y no vascularizada. La ausencia de dolor de cuello y la presencia de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea son características clave de la tiroiditis indolora que ayudan a diferenciarla de la tiroiditis subaguda.^{9,14-16}

En un estudio se encontró que más de una quinta parte de los pacientes hospitalizados por COVID-19 desarrollaban tiroiditis después de la enfermedad, pero sin presentar dolor de cuello, indicador de una probable tiroiditis atípica postCOVID-19. Estos pacientes fueron seguidos durante una media de 55 días, durante los cuales ninguno experimentó dolor de cuello y, en lugar de linfocitosis, presentaron la linfopenia que se asocia típicamente con COVID-19. Si bien la tiroiditis ocurre a menudo unas pocas semanas después de una infección viral aguda, puede convertirse en una complicación tanto aguda como tardía de la infección por SARS-CoV-2, por lo que es muy recomendable monitorear la función tiroidea durante el seguimiento de estos pacientes, destacando la importancia de considerar a la infección por SARS-CoV-2 (ya sea en curso o resuelta) como factor etiológico desencadenante de la tiroiditis.^{5,13,14}

TIROTOXICOSIS POR ENFERMEDAD DE GRAVES POSTERIOR A COVID-19

La enfermedad de Graves es un padecimiento tiroideo autoinmune causado por anticuerpos estimulantes del receptor de la hormona estimulante de tiroides (TSH) que inducen un exceso de producción de hormonas tiroideas. Los factores de riesgo ambientales, incluidos los virus, están implicados a menudo como desencadenantes en sujetos con autoinmunidad latente o de nueva aparición. Recientemente se han informado casos de enfermedad de Graves que fueron identificados después de la infección por SARS-CoV-2; algunos de ellos tenían antecedentes de enfermedad de Graves, pero habían estado libres de ella por más de un año. Por lo anterior, se asume que la hiperactivación de las condiciones proinflamatorias mediada por la infección por SARS-CoV-2 podría precipitar o reactivar esta enfermedad al desencadenar una cascada inmunológica, como se ha descrito en otras enfermedades autoinmunes. Se recomienda un estrecho control de la función tiroidea, especialmente en pacientes con trastornos tiroideos autoinmunes previos, para evitar pasar por alto el diagnóstico y ofrecer tratamiento de manera oportuna.¹⁷⁻¹⁹

HIPOTIROIDISMO POSTCOVID-19

El hipotiroidismo primario es una enfermedad tiroidea crónica causada con mayor frecuencia por cambios de naturaleza autoinmune que requiere terapia de reemplazo de por vida, debido a la reducción en la secreción de hormonas tiroideas, con la elevación consecutiva de la TSH de la glándula hipófisis. Si bien no se han documentado casos generalizados de hipotiroidismo postinfeccioso debido a la COVID-19, diversas casuísticas

han identificado casos de hipotiroidismo primario manifiesto después de la resolución de la infección.^{13,14,20,21}

Aunque se necesitan estudios con más pacientes para comprender mejor los mecanismos patogénicos subyacentes, en un subconjunto de casos la tormenta de citocinas puede destruir las células foliculares y la capacidad innata de la tiroides para producir hormonas tiroideas, provocando un cuadro clásico de tiroiditis de Hashimoto y conduciendo al hipotiroidismo con TSH elevada, T3 y T4 bajas en presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.^{5,22}

A su vez, el hipotiroidismo se ha propuesto como un factor de riesgo para el desarrollo de secuelas postCOVID-19 (razón de momios [RM] de 4.13) y mayor posibilidad de informar fatiga durante el seguimiento, esto como una característica del síndrome postCOVID-19. Además, un estudio reciente de casos y controles encontró una correlación significativa entre el hipotiroidismo y la anosmia prolongada inducida por el SARS-CoV-2 y sugirió que la recuperación lenta de la función olfativa podría deberse al agotamiento de las hormonas tiroideas que podrían afectar, a su vez, la regeneración y maduración de las células neurales olfatorias, al menos en un subconjunto de casos con disfunción tiroidea. Estas observaciones podrían implicar al hipotiroidismo como predictor de COVID prolongado, aunque se requieren más investigaciones para establecer el papel que desempeña la función tiroidea y la autoinmunidad en las manifestaciones postCOVID-19.²²⁻²⁵

En algunos pacientes se han descrito hallazgos endócrinos anormales a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT) compatibles con hipotiroidismo central secundario a infección por SARS-CoV-2 con concentraciones bajas de T4 libre y TSH baja o inapropiadamente normal durante la infección aguda por COVID-19. Se han implicado cuatro posibles mecanismos causantes de estos hallazgos, incluidos el daño directo a la glándula hipófisis causado por el SARS-CoV-2, por anomalías de la secreción de TSH debidas a hipofisitis relacionada con el virus, daño directo causado por citocinas proinflamatorias, así como el estrés crónico causado por hipoxia y por efectos de algunas clases específicas de medicamentos utilizados durante la infección aguda, como los glucocorticoides.

Sin embargo, después de la recuperación de COVID-19, estas anomalías hormonales desaparecen, lo que implica que la enfermedad puede tener efectos agudos y transitorios en el eje HHT. Destaca, entonces, la importancia de la evaluación tiroidea durante la fase aguda y la convalecencia para diagnosticar adecuadamente a estos pacientes y, en caso necesario, iniciar o ajustar la terapia de reemplazo con levotiroxina.^{21,26,27}

RELACIÓN ENTRE LA COVID-19 Y EL SÍNDROME DE ENFERMEDAD NO TIROIDEA

El síndrome de enfermedad no tiroidea, también conocido como síndrome del eutiroideo enfermo, se caracteriza por anomalías en los componentes centrales del eje HHT, así como variaciones en el metabolismo de la hormona tiroidea en varios órganos blanco. Puede manifes-

tarse en una gran variedad de trastornos sistémicos agudos y crónicos, incluida la COVID-19, en la que las alteraciones hormonales más comunes son la reducción en la concentración plasmática de T3, en tanto que la T4 presenta concentraciones en plasma bajas o normales y elevación de triyodotironina reversa (T3r) en presencia de una concentración normal o ligeramente baja de TSH. Aunque puede asociarse con resultados adversos durante la enfermedad crítica prolongada, estas anomalías hormonales tienden a desaparecer con la recuperación de la COVID-19 sin necesidad de tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas.^{15,26-29}

CONCLUSIÓN

La evidencia actual sugiere que la reevaluación de la función tiroidea de rutina en pacientes con pruebas de función tiroidea inicialmente normales durante la COVID-19 no es necesaria; sin embargo, en los que se detecten pruebas de función tiroidea inicial anormal o evidencia de autoinmunidad tiroidea, es importante la monitorización para evaluar si la condición se resuelve o progresa durante el seguimiento postCOVID-19.

FUENTES CONSULTADAS

1. Lisco G, De Tullio A, Jirillo E et al. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical, and organizational aspects. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(9):1801-1814.
2. Mongioi LM, Barbagallo F, Condorelli RA et al. Possible long-term endocrine-metabolic complications in COVID-19: lessons from the SARS model. *Endocrine.* 2020;68(3):467-470.
3. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-1032.
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-615.
5. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K et al. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):803-815.
6. Chen W, Tian Y, Li Z et al. Potential interaction between SARS-CoV-2 and thyroid: a review. *Endocrinology.* 2021;162(3):bqab004.
7. Wei L, Sun S, Xu CH et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol.* 2007;38(1):95-102.
8. Giovannella L, Ruggeri RM, Ovcariček PP et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review. *Clin Transl Imaging.* 2021;9(3):233-240.
9. Brancatella A, Ricci D, Cappellani D et al. Is subacute thyroiditis an underestimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insights from a case series. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2020;105(10):dgaa537.
10. Sohrabpour S, Heidari F, Karimi E et al. Subacute thyroiditis in COVID-19 patients. *Eur Thyroid J.* 2021;9(6):321-323.
11. Seyed Resuli A, Bezgal M. Subacute thyroiditis in COVID-19 patients. *Ear Nose Throat J.* 2022; 101(8):501-505.
12. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM et al. SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:62-75.
13. Lania A, Sandri MT, Cellini M et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):381-387.
14. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):739-741.
15. Duntas LH, Jonklaas J. COVID-19 and thyroid diseases: a bidirectional impact. *J Endocr Soc.* 2021;5(8):bvab076.
16. Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Mohsin Ali M et al. The association of subacute thyroiditis with COVID-19: a systematic review. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(7):1515-1527.
17. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-CoV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Grave's disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(10):1527-1528.
18. Edwards K, Hussain I. Two cases of severe autoimmune thyrotoxicosis following SARS-CoV-2 infection. *J Invest Med High Impact Case Rep.* 2021;9: 23247096 211056497.

19. Jiménez-Blanco S, Pla-Peris B, Marazuela M. COVID-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism? *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):387-388.
20. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl2):47-58.
21. Burekovic A, Halilovic D, Sahbaz A. Hypothyroidism, and subclinical hypothyroidism as a consequence of COVID-19 infection. *Med Arch.* 2022;76(1):12-16.
22. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: from pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020;81(5):507-510.
23. Naik S, Nath Haldar S, Soneja M et al. Post COVID-19 sequelae: a prospective observational study from Northern India. *Drug Discov Ther.* 2021;15(5):254-260.
24. Garg P, Arora U, Kumar A et al. Risk factors for prolonged fatigue after recovery from COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(4):1926-1928.
25. Tsiygoulis G, Fragkou PC, Karofylakis E et al. Hypothyroidism is associated with prolonged COVID-19-induced anosmia: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;jnnp-2021-326587.
26. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid.* 2021;31(1):8-11.
27. Czarnywojtek A, Ochmańska A, Zgorzalewicz-Stachowiak M et al. Influence of SARS-CoV-2 infection on thyroid gland function: the current knowledge. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(7):747-755.
28. Inaba H, Aizawa T. Coronavirus disease 2019 and the thyroid – progress and perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:708333.
29. Kumari K, Chainy GBN, Subudhi U. Prospective role of thyroid disorders in monitoring COVID-19 pandemic. *Heliyon* 2020;6(12):e05712.

VIH Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Dora Edith Corzo León, Alexandra Martin-Onraët
Arciniegas, Alicia Piñeirúa Menéndez

*Corazón inflamado
por el frío resfriado,
tengo el corazón en llanto
por acostumbrarme tanto
a los surcos de tu piel.*

Gema Cuéllar

RESUMEN

El acceso universal a la terapia antirretroviral y la llegada de nuevos fármacos con mejor perfil de toxicidad y tolerancia han convertido a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un padecimiento crónico. En las personas que viven con este virus se ha observado una transición demográfica hacia una franca disminución de los eventos asociados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y a un aumento en la esperanza de vida, pero también un consecuente incremento en la incidencia de enfermedades no comunicables y múltiples comorbilidades.

Entre las enfermedades no comunicables, los eventos cardiovasculares se asocian con un aumento de las patologías tradicionalmente reconocidas como factores de riesgo cardiovascular, como diabetes, hipertensión, dislipidemia y tabaquismo. Aunado a esto, la infección por VIH por sí sola confiere un riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares relacionadas con el estado proinflamatorio y protrombótico ocasionado por la persistencia de activación inmune; además, la terapia antirretroviral incrementa el riesgo cardiovascular debido a sus efectos adversos. Finalmente, algunas coinfecciones encontradas con frecuencia en las personas infectadas incrementan el estado proinflamatorio crónico y protrombótico.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con VIH no difieren de la población general, aunque es más frecuente encontrar infartos agudos al miocardio por causas no ateroscleróticas en este último grupo. La identificación temprana de los principales factores de riesgo y su manejo resulta fundamental para prevenir complicaciones cardiovasculares. Para una adecuada prevención, se recomienda el uso de herramientas predictoras de riesgo como escrutinio en todos los pacientes con VIH.

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción y el acceso universal a la terapia antirretroviral (TARV) para controlar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha incrementado la esperanza de vida de las personas que viven con VIH (PVV). En el ámbito mundial se ha observado un fenómeno de transición demográfica conforme las PVV envejecen; en la actualidad, la infección por VIH es considerada un padecimiento crónico. En Latinoamérica, las PVV mayores de 50 años se han triplicado en los últimos 20 años¹ y representan un cuarto de la población que vive con VIH.²

En México, de acuerdo con cifras del Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/sida (Censida), alrededor de una quinta parte de las personas que acudían a los centros de atención para recibir TARV en 2018 tenía más de 50 años.³ El incremento de la esperanza de vida en esta población representa nuevos retos en la atención a la salud, que deberán ser considerados como parte fundamental del manejo integral de este grupo de pacientes. Entre estos retos se encuentran las comorbilidades no asociadas directamente con el VIH o enfermedades no comunicables, como las enfermedades cardiovasculares (ECV).

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con datos del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (Onusida) de 2020, en México se reportaron 340,000 PVV, aproximadamente. De estas, más de 55% recibía TARV y 90% se mantenía bajo un adecuado control virológico. Por añadidura, alrededor de 40% de las personas son diagnosticadas en un estadio avanzado de la enfermedad.⁴

Conforme a información publicada sobre la región, para 2015 más de 70% de PVV mayores de 50 años tenían al menos una enfermedad no comunicable, y el 50% dos o más. Entre los padecimientos no comunicables más frecuentes destacan dislipidemia (41%), sobrepeso u obesidad (25%), hipertensión (24%), diabetes (13%) y enfermedades psiquiátricas que, con excepción de estas últimas, condicionan un riesgo incrementado para ECV.^{2,3} Belaunzarán y colaboradores informaron que la ECV afecta prácticamente de igual forma a PVV diagnosticados con VIH después de los 50 años (prevalencia de 8%) que aquellos que fueron diagnosticados a edades más tempranas (prevalencia de 7%).²

Por otro lado, en México el 60% de la población general tiene al menos un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (dislipidemia, sobrepeso u obesidad, hipertensión o diabetes).⁵ Previo a la pandemia por COVID-19, la ECV representaba la principal causa de muerte, junto con diabetes mellitus en población general mayor de 55 años.⁶

PATOGÉNESIS

La patogénesis de la enfermedad cardiovascular en las PVV comprende cuatro aspectos:

1. Factores de riesgo tradicionales
2. Factores de riesgo asociados con la infección por VIH
3. Factores de riesgo relacionados con la TARV
3. Factores de riesgo vinculados con coinfecciones

1. FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

Los principales factores de riesgo tradicionales relacionados con un aumento en el riesgo cardiovascular son: edad, hipertensión arterial (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia y tabaquismo.

En Latinoamérica, la prevalencia de estos factores de riesgo en PVV son similares entre poblaciones menores y mayores de 55 años. Para el caso de la dislipidemia es de 36 y 28%; hipertensión 17 y 18%; diabetes 11 y 12%, respectivamente.² El consumo de tabaco es el principal factor de riesgo modificable en PVV e incrementa el riesgo de infarto al miocardio (IAM) en 78%. En un metaanálisis reciente, la prevalencia del consumo de tabaco fue mayor en PVV vs. población general (OR 1.68, IC 95%: 1.45-1.85).⁷ Estos datos podrían explicar parcialmente por qué las PVV tienen mayores tasas de enfermedades cardiopulmonares con dos veces más riesgo de IAM que los individuos VIH negativos, por lo que es fundamental modificar factores de riesgo como: actividad física, adecuaciones a la dieta, reducción del consumo de alcohol y suspensión del hábito de fumar en PVV.

2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA INFECCIÓN POR VIH

La infección por VIH representa, por sí misma, un factor de riesgo para ECV. En la cohorte suiza de VIH, se encontró que incluso las PVV con un adecuado control virológico tenían mayor riesgo de muerte a un año de haber presentado un IAM, luego de ajustar el análisis por edad, sexo, tabaquismo, HAS y DM2. La explicación fisiopatológica se basa en que, durante la infección por VIH, ocurre la activación de monocitos, macrófagos y plaquetas que llevan a un aumento del factor tisular y a la cascada de coagulación, con la consecuente formación de trombos.⁸ Además, la regulación deficiente de linfocitos T CD8+ se asocia con un mayor grosor de la capa media interna carotídea y mayor rigidez arterial.

Adicionalmente, se ha encontrado que las PVV padecen aterosclerosis subclínica, asociada con un mayor número de placas de ateroma no calcificadas. En estos casos, se incrementa el marcador CD163 y se asocia con activación de macrófagos.⁹ La progresión de la aterosclerosis subclínica ocurre más rápido en esta población vs. individuos sin VIH, lo que se demuestra mediante el mayor número de placas carotídeas nuevas en un periodo de seguimiento de dos a tres años entre ambos grupos. Dicha progresión es menor entre los pacientes con conteo de linfocitos T CD4+ mayores a 500 cels/mm³ y en control virológico;¹⁰ lo que destaca aún más la susceptibilidad de las personas con enfermedad por VIH avanzada.

Otro componente interesante son los altos niveles de productos metabólicos derivados de la microbiota, que se asocian con un mayor índice de placas coronarias evaluadas por tomografía. La hipótesis central se basa en que, a pesar del uso ininterrumpido de TARV y la exitosa supresión viral, las PVV tienen mayor permeabilidad intestinal y traslocación bacteriana, que favorece la inflamación sistémica crónica. Este estado proinflamatorio prolongado puede causar desmetilación del ADN e incremento en la expresión de microARN, lo que resulta en un estado proaterogénico mayor.

La hiperdesmetilación del ADN es un cambio epigenético que ocurre temprano en la infección aguda por VIH y que se observa en estadios crónicos incluso con el uso de TARV. Esta hiperdesmetilación es un factor asociado a la inflamación, dislipidemia, disglucemia y envejecimiento acelerado.¹¹ La activación inmune que se observa en PVV se caracteriza por la elevación de marcadores inflamatorios como la interleucina (IL) 6, la proteína C reactiva, el dímero D y el lipopolisacárido plasmático. Aunque estos marcadores disminuyen con el uso de TARV vs. la población que no la recibe; sin embargo, permanecen elevados en comparación con personas VIH negativas. Por tanto, la inflamación sistémica, la disfunción endotelial, el estado protrombótico y la inflamación vascular se traducen en aterosclerosis y EVC. Por otro lado, también se ha encontrado asociación con los niveles de lipopolisacárido plasmático, el cual es un reconocido marcador de activación inmune, traslocación bacteriana y riesgo de IAM.¹²

3. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA TARV

En la era preTARV, la dislipidemia en PVV se caracterizaba por el aumento en los niveles de triglicéridos, atribuido directamente al estado de inmunosupresión por VIH. La TARV ha incrementado notablemente la sobrevivencia de las PVV; sin embargo, el manejo crónico con estos medicamentos trae consigo efectos adversos, entre ellos múltiples alteraciones del perfil lipídico. La dislipidemia que ocurre durante el manejo con inhibidores tanto nucleósidos como no nucleósidos de transcriptasa reversa (INNTR) y los inhibidores de proteasa (IP) es bien conocida. Se ha observado que el uso de ritonavir, que usualmente acompaña a los IP como *booster* o reforzador, incrementa los lípidos en plasma, particularmente lopinavir/ritonavir. También se ha encontrado que el uso de estos fármacos se asocia con hipoalfalipoproteinemia (HDL).¹³

El uso de las primeras generaciones de IP (lopinavir, saquinavir) se asoció con dislipidemia y lipodistrofia. Los fármacos de nueva generación, atazanavir y darunavir reforzados con

ritonavir, fueron objeto de análisis dentro del estudio D:A:D para saber si su uso acumulado se asociaba con una mayor incidencia de ECV (infartos, eventos cerebrales, muerte súbita, enfermedad coronaria). En el estudio se encontró que la incidencia de ECV se incrementó 1.6 veces por cinco años de uso solamente en las PVV en tratamiento con darunavir. Ese incremento en la incidencia se mantuvo al controlar el análisis con otros factores de riesgo.¹⁴ Otro efecto observado con el uso de IP que podría elevar el riesgo cardiovascular es el aumento en la agregación plaquetaria. El estudio HIV-II-Pla mostró que, tanto CD62P (un marcador de factores protrombóticos y proteínas adhesivas a nivel plaquetario) como la expresión de PAC-1 (un marcador de cambios conformacionales en el receptor GIIb/IIIa) se encontraban aumentados en sujetos que recibían tratamiento basado en IP.¹⁵

En el caso de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, los más asociados con dislipidemia son la estavudina (que actualmente no se utiliza en México), la zidovulina y el abacavir. Por su parte, el uso de tenofovir disoproxil ha mostrado una influencia favorable sobre el perfil de lípidos, lo que se conoce como “efecto similar a estatina”. Desafortunadamente, la formulación de tenofovir alafenamida, que ha mostrado un mejor perfil en cuanto a seguridad renal y ósea, no mantiene este efecto sobre los lípidos observado con tenofovir disoproxil.

El uso de abacavir y su relación con la enfermedad cardiovascular ha sido ampliamente estudiado. En 2008, los primeros reportes del estudio D:A:D, una cohorte prospectiva de reportes de eventos adversos asociados con antirretrovirales, documentaron un aumento de 90% de riesgo de IAM en pacientes tratados con esquemas que incluían abacavir.¹⁶ Si se considera que este fármaco suele indicarse en pacientes con algún grado de afección renal y, por lo tanto, mayor riesgo cardiovascular basal, posteriores estudios observacionales no encontraron esta asociación luego de ajustar el análisis a disfunción renal y otras variables potencialmente confusoras. Sin embargo, a partir de ese mismo año comenzaron a realizarse cambios en las recomendaciones de las guías para evitar la prescripción de abacavir en personas con riesgo cardiovascular basal elevado.

Un nuevo análisis del D:A:D en 2016 arrojó que, a pesar de haberse suspendido el abacavir en las poblaciones con mayor riesgo cardiovascular, persistió un aumento del riesgo de IAM en hasta 98% de los pacientes que recibieron este fármaco,¹⁷ razón por la cual las guías americanas recomiendan actualmente evitar el uso de abacavir en personas con riesgo cardiovascular conocido.¹⁸ Adicional a estos efectos, abacavir también se ha identificado como un medicamento capaz de incrementar la activación plaquetaria y, de esta manera, contribuir al riesgo cardiovascular asociado con este fármaco en estudios fase I al reevaluar la función plaquetaria mediante agregometría y citometría de flujo, así como en modelos animales.¹⁹

Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa también se han asociado con alteraciones en el perfil lipídico. En el caso de efavirenz, se ha identificado un incremento del colesterol total y de los triglicéridos; sin embargo, este efecto no ha sido tan marcado como en el caso de la rilpivirina.¹³

Los inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa (INSTIS), entre los que se encuentran raltegravir, dolutegravir, bictegravir, son los antirretrovirales más recientes uti-

lizados para el control de PVV; representan actualmente más de 80% de los esquemas de primera línea en países desarrollados y en vías de desarrollo, como México. Sin embargo, estudios recientes han relacionado estos fármacos con incrementos en el riesgo de desarrollar DM2, además de otros riesgos desde el punto de vista metabólico y del aumento de peso.

En un estudio estadounidense se evaluó el uso de TARV desde sus inicios, en 2007, hasta el año 2018. De 42,382 personas que iniciaron TARV durante ese periodo, se observó una posibilidad 31% mayor de desarrollar DM2 o hiperglicemia en aquellos que utilizaron INSTIS por sobre los que usaron otros esquemas de antirretrovirales. Al analizar individualmente el efecto de cada fármaco en el grupo, la asociación fue mayor para aquellos en tratamiento con elvitegravir y menor para aquellos con raltegravir.²⁰

Actualmente, la modificación del esquema antirretroviral en presencia de carga viral indetectable representa una oportunidad para atender las complicaciones metabólicas asociadas con el uso de TARV. Estos ajustes deberán realizarse de manera cuidadosa, evaluando las exposiciones previas a los fármacos y la historia de resistencia, intolerancia o interacciones con los medicamentos. Por ejemplo, el cambio de esquemas que contienen abacavir por otros con tenofovir disoproxil se ha asociado con mejoría en el perfil lipídico; el mismo efecto se observó en el estudio SWITCHMRK con aquellos pacientes que cambiaron de esquemas IP a raltegravir. En este último caso, además de la mejoría en el perfil lipídico, se observó un descenso en otros biomarcadores cardiovasculares; sin embargo, también se detectó un mayor riesgo de falla virológica, probablemente debido a una selección inapropiada de los sujetos de estudio.¹³

4. FACTORES DE RIESGO VINCULADOS CON COINFECCIONES

Una de las coinfecciones virales más frecuentes en PVV es la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). En las PVV con VHC existe un estado hiperinflamatorio asociado con un mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica y eventos cerebrovasculares, comparado con individuos no coinfectados. En un metaanálisis en el que se incluyeron cuatro estudios con un total de 33,723 pacientes, los individuos con coinfección VIH/VHC tuvieron 24 a 33% mayor riesgo de presentar una ECV vs. los individuos infectados sólo con VIH.²¹

Adicionalmente, algunos estudios han encontrado alteraciones miocárdicas (algunas subclínicas y únicamente identificables mediante estudios de imagen como resonancia magnética cardíaca) asociadas con estados de inmunosupresión avanzada. Estas alteraciones inflamatorias parecen relacionarse con la infección por VIH o por la presencia de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune como respuesta a la presencia de otros patógenos con tropismo por el tejido miocárdico. Dado que muchas de estas manifestaciones ocurren en sujetos jóvenes y, por tanto, tienen cursos subclínicos, aún se conoce poco de su evolución y repercusiones.²²

PRESENTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las entidades patológicas de la ECV no difieren de las observadas en individuos VIH negativos. Estos desenlaces clínicos son: enfermedad coronaria (especialmente infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST), enfermedad arterial periférica, falla cardíaca e hipertensión pulmonar.²³ Se han reportado dos tipos de infarto en PVV: el tipo 1, que ocurre debido a inestabilidad de la placa de ateroma (ruptura, trombosis), y el tipo 2, debido a causas no ateroscleróticas como espasmo, hipoxia, consumo de drogas o sepsis. El infarto tipo 2 es más común en PVV menores de 50 años, con conteos de linfocitos T CD4 >200 y carga viral (CV) >100,000,²⁴ en quienes la tasa de mortalidad es 2.5 veces mayor que en el infarto tipo 1.

Los factores de riesgo asociados con mayor mortalidad son: mayor CV, menor índice de masa corporal y menor tasa de filtrado glomerular.²³ También, al comparar los síndromes coronarios entre PVV y controles sin VIH, se encontró una diferencia en el número de vasos implicados. En cambio, la enfermedad trivascular en PVV es menos frecuente.²⁵ Por otra parte, la elevación de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, IL-6, fibrinógeno y dímero-D) equivalen a biomarcadores de ECV, y se asocian con eventos cardiovasculares fatales y no fatales, así como con una mayor tasa de mortalidad por todas las causas.

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Las herramientas de predicción de riesgo permiten identificar a los pacientes de alto riesgo y realizar intervenciones oportunas en el estilo de vida y medidas farmacológicas para disminuir los riesgos.²⁶ Existen varios modelos predictivos de riesgo cardiovascular que son utilizados en población general; de estos, pocos han sido evaluados en cohortes de PVV. Los más conocidos son los puntajes del estudio de Framingham, los de la Asociación Americana del Corazón (AHA), las PCE y el SCORE; sin embargo, se ha visto que subestiman el riesgo cardiovascular en PVV. Esto se debe, principalmente, a que la población de PVV suele ser diferente a las poblaciones en las que se desarrollan los modelos: personas de raza no blanca, más jóvenes, con más comorbilidades y prevalencias más altas de tabaquismo. Además, la inflamación y la actividad inmune, que desempeñan un papel importante en el riesgo cardiovascular de los PVV, no son tomadas en cuenta en los modelos predictores tradicionales.

El modelo de predicción D:A:D es un modelo específico para VIH, que incluye entre sus variables el conteo de linfocitos T CD4+, las distintas clases de retrovirales utilizadas (en específico abacavir, nucleósidos e inhibidores de proteasas); sin embargo, tiene un rendimiento similar a los otros modelos de predicción.²⁷ Por esta razón, la AHA recomendó en 2019 considerar el uso de un factor de 1.5/2 para PVV con viremia prolongada, coinfección con VHC o una cuenta baja de linfocitos T CD4+ al utilizar modelos como D:A:D, Framingham o PCE.

PREVENCIÓN Y MANEJO

CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

Al igual que en la población general, el apego a prácticas y a un estilo de vida más saludables es el primer paso en un paquete de acciones encaminadas a la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. Estos cambios incluyen la interrupción del tabaquismo, limitar el consumo de alcohol y realizar regularmente ejercicio, lo que mejora el perfil cardiometabólico y disminuye la inflamación.²³ Aunque el impacto no ha sido claramente identificado de forma específica para PVV, se recomienda también una dieta con un aporte adecuado de vegetales, fruta, granos y proteína, con una ingesta reducida en azúcares y carne roja.

PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA DE ENFERMEDAD CORONARIA EN VIH

Dentro de la prevención farmacológica, debe investigarse de rutina la presencia de DM2 y HAS, y tratar ambas enfermedades como en la población general. Sin embargo, es importante considerar que la metformina tiene ciertas restricciones con el uso de INSTIS (dolutegravir y bictegravir), pues se han observado aumentos de concentraciones máximas de metformina de más de 60% con el consecuente riesgo de acidosis láctica. Por esta razón se recomienda el ajuste de la dosis de metformina a una dosis máxima de 1 g al día cuando se administre junto con dolutegravir, mientras que en el caso de esquemas que incluyan bictegravir, el aumento de las concentraciones es menor, por lo que sólo se recomienda monitoreo en personas con lesión renal.²⁸

Por otro lado, las estatinas han demostrado reducir significativamente los eventos cardiovasculares en población general. Una de las limitaciones en el uso de estatinas en PVV eran las interacciones medicamentosas con TARV;²⁹ sin embargo, las nuevas opciones en antirretrovirales han mejorado las interacciones con las estatinas, lo que ha facilitado el uso de la combinación.³⁰

INICIO TEMPRANO DE LA TARV COMO ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DE ECV

En las PVV, algunas características son más frecuentes y específicas, por ejemplo, las manifestaciones ocurren a edades más tempranas en individuos con CV >100,000 copias/ml y conteos de linfocitos T CD4+ <200 cel/mm³. Por el contrario, entre las PVV en TARV crónico con medicamentos de nuevas generaciones y gracias a estrategias como las de *test and treat*, se ha encontrado que el IAM ocurre a las mismas edades que en individuos sin VIH, lo que en este contexto convierte a los factores de riesgo clásico para ECV en los más importantes en la prevención, una vez disminuido el riesgo en personas más jóvenes con TARV más temprana.

Debe enfatizarse que resulta fundamental el diagnóstico oportuno de infección por VIH, así como el inicio temprano de TARV en los casos en los que sea posible para prevenir tanto infecciones oportunistas, propias de la enfermedad avanzada, como otras complicaciones a largo plazo, entre las que se encuentra la ECV.

IDENTIFICACIÓN DE COINFECCIONES

Las PVV deben ser evaluadas de manera rutinaria para identificar coinfecciones y atenderlas de manera oportuna. De acuerdo con las recomendaciones tanto de las Guías de Tratamiento Antirretroviral del Censida,³ como con aquellas emitidas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS)¹⁸ y por la Sociedad Clínica Europea del Sida (EACS), debe realizarse un escrutinio periódico (anual) a las PVV para buscar infecciones, entre ellas el virus de la hepatitis B y C, tuberculosis latente y sífilis. En el caso de los pacientes que desarrollen miocarditis, particularmente si presentan conteo de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 cel/mm³, deberán considerarse otros patógenos como coxsackie virus, virus de Epstein Barr, citomegalovirus y parásitos como *Toxoplasma gondii* u hongos como *Histoplasma capsulatum* y *Criptococcus neoformans*.

FUENTES CONSULTADAS

- Caro-Vega Y, Belaunzarán-Zamudio PF, Crabtree-Ramírez Betal. Trends in proportion of older VIH-infected people in care in Latin America and the Caribbean: a growing challenge. *Epidemiol Infect.* 2018;146(10):1308-1311.
- Belaunzarán-Zamudio PF, Caro-Vega Y, Giganti MJ et al. Frequency of non-communicable diseases in people 50 years of age and older receiving HIV care in Latin America. *PLoS One.* 2020;15(6):e0233965.
- Ávila Funes JA, Belaunzarán Zamudio PF (eds.). Guía para la atención de las personas adultas mayores que viven con VIH. México: Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida (Censida), 2018.
- Censida. Boletín de Atención Integral a Personas con VIH. 2021. Tomado de <<https://www.gob.mx/censida/articulos/boletin-de-diagnostico-y-tratamiento-antirretroviral-censida>>, consultado el 12 de diciembre de 2022.
- Vintimilla R, Reyes M, Johnson L et al. Cardiovascular risk factors in Mexico and the United States: a comparative cross-sectional study between the HABLE and MHAS participants. *Gac Med Mex.* 2020;156(1):17-21.
- INEGI. Nota técnica. Estadística de defunciones registradas 2019. Tomado de <https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/mortalidad/doc/defunciones_registradas_2019_nota_tecnica.pdf>, consultado el 12 de diciembre de 2022.
- Johnston PI, Wright SW, Orr M et al. Worldwide relative smoking prevalence among people living with and without HIV. *AIDS.* 2021;35(6):957-970.
- Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet.* 2013;382(9903):1525-1533.
- Longenecker CT, Hoit BD. Imaging atherosclerosis in HIV: carotid intima-media thickness and beyond. *Transl Res.* 2012;159(3):127-139.
- Hanna DB, Post WS, Deal JA et al. HIV infection is associated with progression of subclinical carotid atherosclerosis. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):640-650.
- Ebner BF, Chueng T, Martinez CA. Epigenetics, HIV, and cardiovascular disease risk. *Curr Prob Cardiol.* 2021;46(3):100615.
- Pedersen KK, Pedersen M, Trøseid M et al. Microbial translocation in HIV infection is associated with dyslipidemia, insulin resistance, and risk of myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;64(5):425-433.
- Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):551.
- Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV.* 2018;5(6):e291-e300.
- Kann G, Owasil J, Kuczka K et al. Evaluation of platelet activation by HIV protease inhibitors – the HIV-PLA II Study. *HIV AIDS (Auckl).* 2021;13:789-800.
- Sabin CA, Worm S, Phillips AN, Lundgren JD. Abacavir and increased risk of myocardial infarction – Authors' reply. *Lancet.* 2008;372(9641):804-805.
- Sabin CA, Reiss P, Ryom L et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC Med.* 2016;31:14-61.
- DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. 2021. Tomado de <<https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>>, consultado el 12 de diciembre de 2022.

- 19.** Taylor KA, Smyth E, Rauzi F et al. Pharmacological impact of antiretroviral therapy on platelet function to investigate human immunodeficiency virus-associated cardiovascular risk. *Br J Pharmacol.* 2019;176(7):879-889.
- 20.** O'Halloran JA, Sahrman J, Parra-Rodríguez L et al. Integrase strand transfer inhibitors are associated with incident diabetes mellitus in people with HIV. *Clin Infect Dis.* 2022;ciac355.
- 21.** Osibogun O, gounmoroti O, Michos ED et al. HIV/HCV coinfection and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2017;24(11):998-1004.
- 22.** Piñeirua-Menéndez A, Flores-Miranda R, Sánchez-Nava D et al. Myocardial inflammatory changes before and after antiretroviral therapy initiation in people with advanced human immunodeficiency virus disease. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(8):ofaa297.
- 23.** Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA et al. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140(2):e98-e124.
- 24.** Crane HM, Nance RM, Withney BM et al. Brief report: differences in types of myocardial infarctions among people aging with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021;86(2):208-212.
- 25.** Moran CA, Southmayd G, Devireddy CM et al. Clinical and procedural characteristics of persons living with HIV presenting with acute coronary syndrome. *AIDS.* 2020;34(1):81-90.
- 26.** Achhra AC, Lyass A, Borowsky L et al. Assessing cardiovascular risk in people living with HIV: current tools and limitations. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2021;18(4):271-279.
- 27.** D:A:D study group; Sabin CA, Worm SW et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet.* 2008;371(9622):1417-1426.
- 28.** Clinical Info HIV.gov. Medicamentos. Tomado de <<https://clinicalinfo.hiv.gov/es/drugs>>. Consultado el 12 de diciembre de 2022.
- 29.** Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, Lloyd-Jones DM. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. *Am J Cardiol.* 2015;112(12):1760-1766.
- 30.** Feinstein MJ, Nance RM, Delaney JAC et al. Mortality following myocardial infarction among HIV-infected persons: the Center for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems (CNICS). *BMC Med.* 2019;17(1):149.

GENÉTICA DE LA ADICCIÓN A LA NICOTINA

Gloria Pérez Rubio, Ramcés Falfán Valencia

*Regrésame mi corazón,
lo voy a estar necesitando.
De ti lo fuiste acostumbrando
y qué le voy a decir.*

Carlos Rivera

RESUMEN

La adicción a la nicotina es una enfermedad compleja y multifactorial la cual afecta en un inicio al sistema nervioso central pero que, con el consumo crónico, va generando daños sistémicos. El tabaquismo está constituido por un conjunto de signos y síntomas muy característicos y está considerado por la Organización Mundial de la Salud como un problema de salud pública. Los estudios con gemelos sugieren que la adicción a la nicotina, los síntomas de abstinencia y las conductas de fumar son heredables en 31 a 60%, lo que proporciona evidencia de factores de riesgo genéticos asociados con recaídas en el cese del consumo de cigarros, a la cantidad de cigarros por día o la edad de inicio de consumo de dicha droga.

La replicación de hallazgos genéticos en la adicción a la nicotina reportada en diversas poblaciones, así como el correcto análisis con herramientas bioinformáticas aplicadas a la medicina genómica, son esenciales para esclarecer la compleja red que constituye el mecanismo neurobiológico y del metabolismo de la nicotina, lo que permite ofrecer nuevos tratamientos para dejar de fumar que consideren variantes genéticas de riesgo. El presente capítulo muestra la asociación de variantes genéticas en los genes que codifican para los receptores nicotínicos colinérgicos, receptor de dopamina o, bien, aquellos que participan en el metabolismo de la nicotina en población mestiza mexicana.

EPIDEMIOLOGÍA DEL TABAQUISMO

El consumo de tabaco es un problema de salud pública a nivel mundial; ocho millones de personas mueren cada año a causa de alguna enfermedad relacionada con el tabaquismo.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN) y los productos de tabaco calentado (PTC) también son nocivos y deben ser regulados por los gobiernos, sobre todo para proteger poblaciones vulnerables como los niños y los adolescentes.² En México, la prevalencia de consumo de tabaco combustible entre adultos es de 16.8% y de SEAN es de 1.2%;³ desafortunadamente, no existen datos confiables sobre el consumo de PTC.

La mortalidad atribuible al consumo de tabaco combustible representa 15% de las defunciones por enfermedades cardiovasculares, 24% por cáncer y 45% por enfermedades respiratorias crónicas. Los niños y adolescentes que consumen SEAN y PTC tienen al menos el doble de probabilidades de fumar cigarros en edades más avanzadas que quienes no lo hacen. Y el costo económico total del tabaquismo a nivel mundial, derivado de gastos de salud y pérdidas de productividad asociados, es de aproximadamente 1.4 billones de dólares, lo que equivale a 1.8% del producto interno bruto mundial anual de 2021.⁴

Durante la pandemia de la COVID-19, se observó que los consumidores de cigarro y los exfumadores sufrían una forma clínica más grave de la enfermedad y tenían mayor probabilidad de ingresar a la unidad de cuidados intensivos, de ser intubados o de morir.⁵ Lamentablemente, los adultos mexicanos tuvieron más problemas para dejar de fumar durante la pandemia, quizá en parte por el impacto que esta tuvo en la salud mental, pues se detectaron aumentos de ansiedad y depresión.⁶

ADICCIÓN A LA NICOTINA

La nicotina es el principal alcaloide responsable de causar adicción; por lo general, la decisión de consumir una droga es voluntaria; sin embargo, se convierte en enfermedad cuando la capacidad individual para ejercer autocontrol resulta insuficiente. La adicción a la nicotina (AN) es considerada una enfermedad que afecta al cerebro, ya que se han observado modificaciones en ciertas estructuras y en su funcionamiento.⁷ La AN se caracteriza por el deseo compulsivo de continuar consumiendo la droga y obtenerla por cualquier medio.⁸ Tras el consumo crónico, se genera en el organismo un mecanismo llamado tolerancia, que se refiere a la necesidad de incrementar la dosis para lograr el efecto que se obtenía en un inicio. Una característica importante de la AN es el síndrome de abstinencia, que ocurre tras la suspensión del consumo de la droga: existen síntomas como ánimo depresivo, irritabilidad, ansiedad, dificultad para concentrarse, inquietud, disminución de la frecuencia cardíaca y aumento del apetito.^{8,9}

La mayoría de los consumidores de tabaco presenta AN; sin embargo, no todas las personas cumplen con todos los criterios para considerar que tienen adicción.^{10,11} El número de cigarros consumidos al día (CPD) es un indicativo para evaluar el grado de adicción,^{12,13} así

como la urgencia por fumar (conocida en inglés como *craving*) que aparece tras la abstinencia y es responsable del consumo compulsivo, de las dificultades relacionadas con la abstinencia y de las recaídas.¹⁴ La herramienta más empleada en el ámbito mundial para evaluar la adicción a la nicotina por su precisión, reproductibilidad y facilidad de aplicación es el cuestionario de adicción a la nicotina de Fagerström.¹⁵

Para comprender el mecanismo de la adicción a la nicotina debe considerarse que, más allá de la adicción física, el fumador recibe constantes estímulos sociales y culturales que probablemente permiten el establecimiento y refuerzan la adicción psicológica.¹⁶ La adicción física ocurre desde el primer contacto de la nicotina con los receptores nicotínicos colinérgicos (nAChR, por sus siglas en inglés), proporcionando al cerebro un estado de excitación que será memorizado por las neuronas, las cuales adaptarán su respuesta a posteriores dosis de nicotina.⁹

NEUROBIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN A LA NICOTINA

En el cerebro, la nicotina se une a los nAChR, incrementando la producción de dopamina en el núcleo accumbens (NAC); este mecanismo molecular es el responsable del reforzamiento de la adicción y de la búsqueda constante de la droga. La vía dopaminérgica en el sistema nervioso central (SNC) constituye la principal estructura neurobiológica implicada en el fenómeno de la adicción a las drogas; en particular la vía mesolímbica es la que se ha relacionado con los procesos de adicción a la nicotina. Esta vía tiene sus cuerpos neuronales en el área tegmental ventral (ATV) y emite sus axones hacia el NAC; se ha demostrado que en presencia del alcaloide aumenta el flujo de dopamina a la zona ventromedial del NAC, lo que estimula la actividad de los circuitos cerebrales que regulan la sensación de placer y satisfacción, además de ejercer un efecto estimulante.¹⁷ De manera paralela a la hiperactividad dopaminérgica, la liberación de serotonina en fase aguda de consumo de nicotina se ha asociado con el fenómeno de recompensa en el NAC.^{17,18}

Cuando la nicotina alcanza los nAChR del ATV, que se expresan mediante el ácido gamma aminobutírico (GABA), aumenta la carga inhibitoria y son desensibilizados rápidamente, disminuyendo el efecto modulador negativo sobre las neuronas dopaminérgicas y aumentando su efecto excitatorio.¹⁸ La exposición prolongada desensibiliza el sistema GABAérgico que interviene en la gratificación y sensibilización de las proyecciones dopaminérgicas, produciendo así la conducta de uso compulsivo de la nicotina.¹⁹

Por otra parte, la vía amigdalina del sistema noradrenérgico ha sido relacionada con la AN; el componente principal de tal sistema es el locus coeruleus, un núcleo eminentemente noradrenérgico implicado en los estados de ansiedad. La administración constante de nicotina aumenta la expresión de tirosina hidroxilasa, una enzima involucrada en la síntesis de noradrenalina,¹⁹ que aumenta la actividad del eje hipotálamo-hipófisis y produce las hormonas liberadoras de corticotropina y adrenocorticotropa. Al dejar de fumar, se descarga una gran cantidad de noradrenalina, lo que se relaciona con situaciones de estrés y respuesta emocional (síndrome de abstinencia).^{17,20}

RECEPTORES NICOTÍNICOS COLINÉRGICOS EN EL CEREBRO

Los nAChR forman parte de una familia de 13 subunidades codificadas por diversos genes que se combinan para originar un canal iónico pentamérico, cuyo neurotransmisor biológico natural es la acetilcolina.²¹ El Subcomité de Receptores Nicotínicos de Acetilcolina de la Unión Internacional del Comité de Farmacología en Nomenclatura de Receptores y Clasificación de Drogas (NC-IUPHAR) identifica a las subunidades con una letra griega (α o β), seguidas de un número arábigo.²² El retículo endoplasmático es la maquinaria celular responsable del ensamblado, maduración y tráfico de los complejos pentaméricos que se van a expresar en la superficie celular, junto con las proteínas chaperonas, calnexina y calreticulina, residentes en tal organelo, así como en el complejo de Golgi; las unidades que no se encuentran ensambladas o unidas a calnexina son rápidamente degradadas vía proteasoma.²³ Los receptores nicotínicos colinérgicos son traslocados en las balsas lipídicas de la membrana celular para formar la sinapsis neuronal.²⁴

Cada subunidad tiene la siguiente estructura general: una proteína integral de membrana con su extremo amino terminal extracelular, que contiene un dominio de 13 aminoácidos limitados por dos residuos de cisteína; estos forman un puente disulfuro llamado dominio cis, el cual caracteriza a este tipo de receptores; cuatro segmentos transmembranales (TM1 a TM4), siendo la secuencia de aminoácidos del segmento TM2 determinante del tipo de ion y de las propiedades conductivas del poro;²⁵ un dominio citoplasmático de tamaño variable entre el tercero y el cuarto segmento transmembranal, el cual contiene una secuencia de aminoácidos única para cada subunidad y un pequeño extremo carboxilo terminal extracelular. El dominio amino terminal tiene una estructura de lámina beta que participa en el ensamble del complejo pentamérico, mientras que los segmentos transmembranales son alfa-hélices que deben alinearse para formar un poro iónico hidrofílico.²⁶ Es importante mantener la densidad de los nAChR en la sinapsis para regular la comunicación eficaz entre las neuronas, una variación significativa de estos receptores afectará la plasticidad cerebral.²⁷ El receptor de mayor afinidad está formado por las subunidades $\alpha 4\beta 2$, que pueden presentar la estequiometría $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ y $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$, de ellos, el primero es más sensible a la nicotina y se encuentra en mayor proporción en individuos que se exponen por largos periodos a esta.²⁸

METABOLISMO DE LA NICOTINA

La nicotina es el principal alcaloide del tabaco (95%), su absorción es a través de membranas biológicas y depende del pH, en la mayoría de los cigarros (tabaco curado) se encuentra ionizada (pH 5.5-6.0); como consecuencia, hay poca absorción a nivel bucal, pero cuando el humo del tabaco alcanza los alveolos es rápidamente absorbida, esto presumiblemente por la enorme superficie alveolar, así como el pH casi neutro (7.4) de este microambiente. Posteriormente, entre 80 y 90% de la nicotina inhalada es absorbida y 10 segundos después se encuentra en el cerebro.^{29,30}

Cuando la nicotina entra a la circulación sanguínea, en donde el pH es de 7.4, cerca de 69% se encuentra en forma ionizada, 31% en forma no ionizada y 5% se une a proteínas plasmáticas.

El alcaloide tiene alta afinidad a cerebro, hígado, bazo, riñón y pulmón³¹ y un tiempo de vida media de dos horas en plasma. Al fumar un cigarrillo combustible, rápidamente alcanza la circulación venosa, pasa a ventrículo izquierdo y llega a circulación arterial sistémica y a cerebro. La concentración de nicotina arterial después de fumar alcanza entre 20 y 60 ng/mL.^{31,32}

Entre 70 y 80% de la nicotina que ingresa al organismo se metaboliza en el hígado, en donde se llevan a cabo reacciones de oxidación, principalmente por enzimas del citocromo P450 (CYP2A6) que generan, en su mayoría, cotinina.³² Esta tiene una vida media de ocho a 30 horas, por lo que su presencia en sangre u orina es ampliamente utilizada como biomarcador de consumo de tabaco.³³

La nicotina puede ser excretada por filtración glomerular y secreción tubular con una reabsorción variable, dependiendo del pH. En la orina ácida, la nicotina es ionizada y la reabsorción tubular es mínima, en orina alcalina una gran parte de la nicotina no está ionizada, lo que permite su reabsorción tubular. Se han encontrado niveles bajos de nicotina después de 11 horas de haberla consumido.³²

ESTUDIOS GENÉTICOS DE LA ADICCIÓN A LA NICOTINA EN POBLACIÓN MESTIZA MEXICANA

Los estudios con gemelos sugieren que la adicción a la nicotina, los síndromes de abstinencia y las conductas de fumar son heredables en un 31 a 60%,³⁴⁻³⁶ lo que proporciona evidencia de factores de riesgo genéticos asociados con recaídas en el cese del consumo de cigarro, cantidad de CPD o edad de inicio del consumo de la droga.^{37,38}

En población mestiza mexicana se han estudiado variantes en genes candidato que participan en el metabolismo o adicción a la nicotina por su función biológica. El más estudiado es el CYP2A6, una enzima que se encarga de metabolizar entre 70 y 80% de la nicotina para transformarla en cotinina.³⁷ Existen 26 variantes conocidas en dicho gen que afectan su actividad enzimática. Estos polimorfismos se encuentran distribuidos entre las poblaciones en diferentes frecuencias; como consecuencia de dicha variabilidad genética, la tasa del metabolismo de la nicotina difiere desde los metabolizadores lentos hasta los rápidos (**Figura 1**).³⁹⁻⁴¹

En población mestiza mexicana, la presencia del alelo A del rs1137115 del exón 1 de CYP2A6 y el alelo T del rs4105144 ubicado en la región 5'UTR del mismo gen se encuentran asociados ($p < 0.05$) a riesgo de consumo de cigarro (OR=1.41 y OR=1.32, respectivamente) en edades tempranas.³⁷ El rs1137115 afecta a nivel del empalme alternativo, originando una isoforma CYP2A6 con baja actividad enzimática;⁴⁰ mediante análisis *in silico*, el rs1137144 se encuentra en un sitio de unión para el factor de transcripción del receptor de glucocorticoides regulando la expresión de CYP2A6;³⁹ sin embargo, esto último necesita ser verificado en modelos biológicos experimentales.

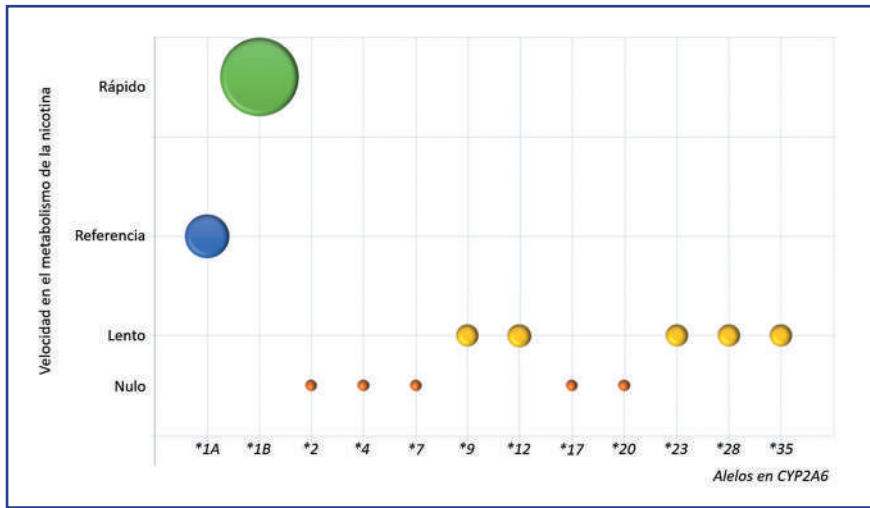


Figura 1. Alelos en CYP2A6 que afectan la tasa de metabolismo de la nicotina
Fuente: imagen elaborada con datos reportados por Bergen, 2015⁴⁰ y Feingold, 2014.⁴¹

A nivel de genes que codifican para proteínas que se expresan en cerebro se encuentra *DRD4* (cromosoma 11), este codifica para el receptor D4 de dopamina, la variante genética más estudiada y reportada es el repetido en tándem de número variable (VNTR) de 48 pares de bases (PB) ubicado en el exón 3, un individuo puede tener desde dos hasta 11 repetidos.⁴² Dicho exón codifica para el tercer dominio intracelular de la proteína, alelos constituidos por cuatro o menos repetidos tienen menor eficiencia en cuanto a la señalización celular en comparación con los portadores de los alelos de siete repetidos o más.⁴² Para facilitar el estudio de esta variante, aquellos individuos que poseen seis o menos repetidos se clasifican como portadores del alelo corto (S) y a los que tienen siete o más repetidos se les denomina portadores del alelo largo (L).⁴³ Los repetidos de dos, cuatro y siete son los más frecuentes entre las poblaciones (**Figura 2**). Los individuos portadores del alelo L presentan mayor craving, baja prevalencia en la tasa de interrupción del hábito y mayor riesgo de consumo en comparación con los portadores del alelo S.⁴⁴

A nivel de variantes de un solo nucleótido, el rs1800955, ubicado en la región promotora (-521 C/T) de *DRD4* se asocia con el consumo de cigarro cuando está presente el alelo C en población mestiza mexicana.⁴⁴ En un estudio *post mortem*, se demostró que la presencia del alelo T (rs1800955) disminuye la expresión de los receptores D4 de dopamina en la sinapsis neuronal;⁴⁵ se supone que en los cerebros de los individuos portadores del alelo C se expresa una mayor cantidad de receptores de dopamina, requiriendo mayor consumo de la droga.

Mediante estudios de genoma completo se ha reportado asociación entre los polimorfismos ubicados en nAChR y la AN, o bien con otros fenotipos relacionados con el consumo

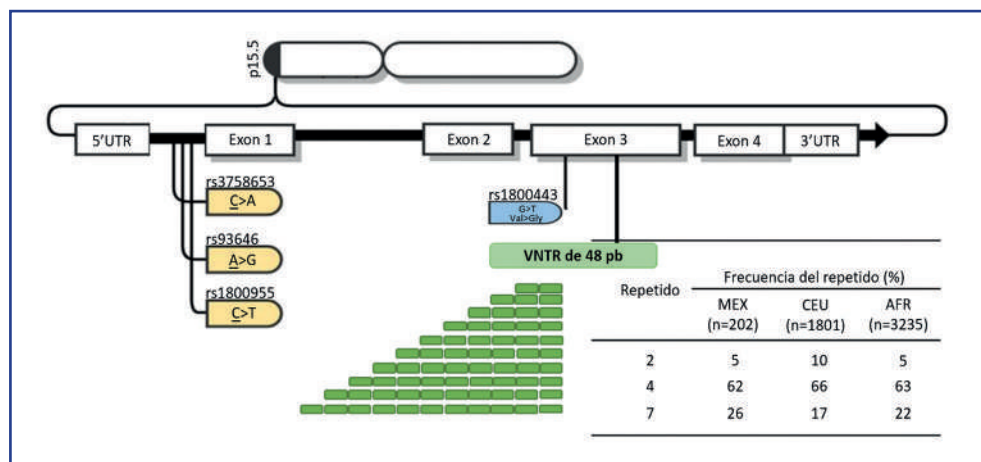


Figura 2. Estructura del gen DRD4, principales SNP estudiados, así como la ubicación del VNTR de 48 pb y frecuencias poblacionales de los repetidos más comunes. SNP: polimorfismos genéticos; VNTR: repetido en tándem de número variable; pb: pares de bases.

Fuente: imagen elaborada con información de Pérez Rubio et al., 2019⁴³ y Pérez Rubio et al., 2017.⁴⁴

de cigarro; entre las asociaciones más fuertes y que se repiten en varias poblaciones están el grupo de genes ubicados en el cromosoma 15 (*CHRNA5-CHRNA3-CHRN4*). Entre los primeros trabajos reportados se encuentra el realizado en población caucásica que incluyó a 1,395 fumadores ligeros (<5 CPD) y 1,452 fumadores pesados (≥30 CPD); en este reportaron 13 polimorfismos genéticos (SNP) asociados significativamente con ser fumador pesado.⁴⁶

En población caucásica y afroamericana, evaluando el grado de AN mediante test de Fagerström, se empleó como grupo control a individuos con una puntuación de 0 a 1 en dicha prueba, y para el grupo de AN a individuos con puntuación de ≥4. Para población caucásica se incluyeron 1,063 casos y 999 controles; para afroamericanos se incluyeron 461 casos y 249 controles. Se reportaron cinco SNP con asociación significativa en el gen *CHRNA5*, 11 SNP en el gen *CHRNA3* y uno relacionado con *CHRN4*.⁴⁷ Los reportes en población asiáticas son escasos; sin embargo, también se han detectado variantes asociadas con la adicción a la nicotina (**Tabla 1**).⁴⁸

La variante más replicada en diversas poblaciones con asociación a adicción a la nicotina es el rs16969968 en el gen *CHRNA5*, la presencia del polimorfismo ocasiona un cambio en la secuencia de aminoácidos de ácido aspártico (alelo G) por asparagina (alelo A) en la posición 398 de la proteína,⁴⁹ lo que genera un cambio en la carga del segundo dominio intracelular de la subunidad α5.⁵⁰ La presencia del alelo menor (A) del rs16969968 disminuye la función del receptor nicotínico colinérgico. Esta disminución se ha asociado con riesgo significativo de adicción a la nicotina; se ha reportado que sujetos con el alelo A (rs16969968) requieren mayor cantidad del alcaloide para activar la vía dopaminérgica. En población eu-

Tabla 1. Estudios de asociación genética en *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* y adicción a la nicotina o fenotipos asociados con consumo de cigarro

Gen	SNP	Región genómica	Población	p	OR (IC 95%)	Ref
CHRNA5	rs17486278	Intrón	Ceu	7.00E-08	1.37 (1.22-1.54)	47
			MMEX	2.16E-07	4.53 (2.80-7.33)	52
	rs951266	Intrón	Ceu	9.83E-07	1.39 (1.22-1.57)	50
			MMEX	1.18E-07	2.63-6.88	52
	rs16969968	No-sin, N398D	Ceu	4.4E0.4	1.34 (1.14-1.58)	49
				1.298E-04	1.31 (1.14-1.50)	50
			MMEX	6.73E0.5	3.56 (2.20-5.75)	52
	rs578776	3'UTR	AA	1.47E-02	2.04 (1.15-3.62)	47
			Ceu	4.14E-07	1.40 (1.23-1.59)	
	rs1051730	Sin, Y215Y	Ceu	9.30E-08	1.37 (1.22-1.53)	46
CHRNA3	rs1317286	Intrón	Ceu	4.44E-06	1.36(1.19-1.54)	50
			MMEX	2.24E-06	4.05 (2.52-6.51)	52
	rs6495307	Intrón	MMEX	1.06E-04	3.43 (2.13-5.50)	
CHRNA4	rs950776	Intrón	MMEX	6.96E-06	2.87 (1.98-4.16)	
	rs11072768	Intrón	Kor	0.028	1.17 (1.02-1.34)	48
			MMEX	2.48E-04	4.07 (2.33-7.10)	52

Ceu: caucásica; AA; afroamericana; MMEX: mestiza mexicana; Kor: coreana.

Fuente: elaboración de los autores con información de Kalatos et al., 2002,⁴⁶ Saccone et al., 2009,⁴⁷ Stevens et al., 2009,⁴⁸ Li et al., 2010,⁴⁹ Grucza et al., 2010⁵⁰ y Lips et al., 2010.⁵²

ropea, la variante homocigota (AA, rs16969968) se asocia significativamente ($p < 0.001$) con el grupo de pacientes que consume 20 o más cigarros por día (OR=1.81, IC 95%: 1.30-2.13).⁵¹ Este hallazgo se replica en población mestiza mexicana ($p < 0.001$; OR=2.51).⁵²

En población europea existen bloques de haplotipos dentro del grupo de genes *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* asociados con el riesgo de adicción a la nicotina.⁵³ En población mestiza mexicana, este bloque es dependiente de la contribución ancestral de la población de estudio y sólo se encuentra entre los genes *CHRNA5-CHRNA3*. En fumadores con alta contribución caucásica (64.2%) se observa un elevado desequilibrio de ligamiento (**Figura**

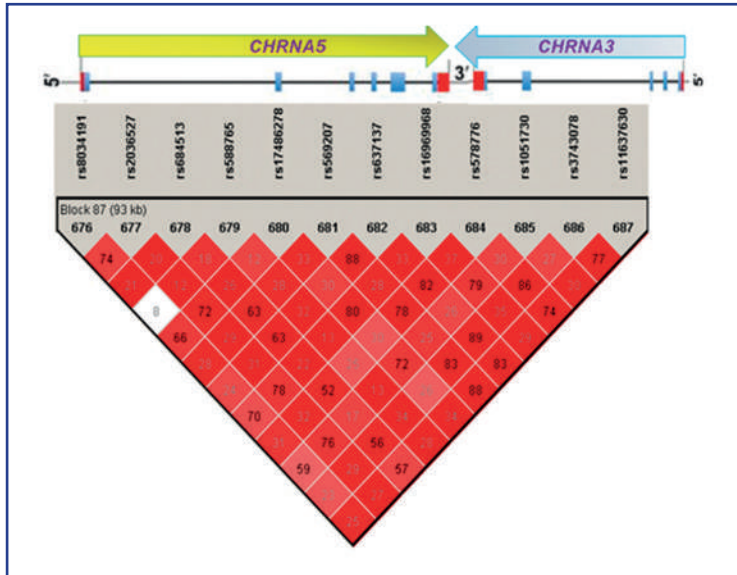


Figura 3. Haplotipo en población mestiza mexicana con alto componente caucásico en *CHRNAS5-CHRNA3*.

Fuente: imagen tomada y modificada de Pérez Rubio et al., 2021.⁵⁴

3), mientras que en población fumadora con alta contribución amerindia (57%) este desequilibrio es menor y se forman dos bloques: 82 y 100 PB.⁵⁴

PERSPECTIVAS

La adicción a la nicotina es una enfermedad compleja y multifactorial en la que ha resultado tener relevancia la susceptibilidad genética. Identificar variantes genéticas de riesgo asociadas con fenotipos relacionados con el consumo de cigarro no sólo tiene la finalidad de caracterizar el perfil genético de estas poblaciones, sino que también pretende identificar a consumidores de cigarros con tasas de metabolismo de la nicotina diferentes a la mayoría de la población y a individuos que posean polimorfismos en genes que codifiquen proteínas cerebrales que, al interactuar con la nicotina, desarrollen alteraciones en la comunicación entre neuronas y áreas cerebrales, lo que resulta en una mayor dificultad para dejar de fumar o una mayor probabilidad de recaídas.

La replicación de los hallazgos genéticos en la adicción a la nicotina reportada en diversas poblaciones, así como el análisis adecuado con herramientas bioinformáticas aplicadas a la medicina genómica, serán esenciales tanto para esclarecer la compleja red que

constituye el mecanismo neurobiológico y del metabolismo de la nicotina, como para ofrecer nuevos tratamientos para dejar de fumar que consideren la presencia de variantes genéticas de riesgo.

FUENTES CONSULTADAS

- Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS presenta un nuevo informe sobre las tendencias mundiales del consumo de tabaco. Ginebra: OMS, 2019. Tomado de <<https://www.who.int/es/news/item/19-12-2019-who-launches-new-report-on-global-tobacco-use-trends>>. Consultado el 12 de diciembre de 2022.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS informa sobre los progresos en la lucha contra la epidemia de tabaquismo. Ginebra: OMS, 2021. Tomado de <<https://www.who.int/es/news/item/27-07-2021-who-reports-progress-in-the-fight-against-tobacco-epidemic>>. Consultado el 12 de diciembre de 2022.
- Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre COVID-19. Resultados nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2021.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Control del tabaco. Tomado de <<https://www.paho.org/es/temas/prevencion-control-tabaco>>. Consultado el 12 de diciembre de 2022.
- Jiménez-Ruiz CA, López-Padilla D, Alonso-Arroyo A et al. [COVID-19 and smoking: a systematic review and meta-analysis of the evidence]. Arch Bronconeumol. 2021;57:21-34.
- Loud EE, Gallegos-Carrillo K, Barrientos-Gutiérrez I et al. Smoking behaviors, mental health, and risk perceptions during the beginning of the COVID-19 pandemic among Mexican adult smokers. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(20):10905.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). Las drogas y el cerebro. 2020. Tomado de <<https://nida.nih.gov/es/publicaciones/las-drogas-el-cerebro-y-la-conducta-laciencia-de-la-adiccion/las-drogas-y-el-cerebro>>. Consultado el 12 de diciembre de 2022.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Suiza: OMS, 1992.
- American Psychiatric Association (APA). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 5ta ed. Madrid, Panamericana: 2014.
- Dierker LC, Donny E, Tiffany S et al. The association between cigarette smoking and DSM-IV nicotine dependence among first year college students. Drug Alcohol Depend. 2007;86(2-3):106-114.
- Jimenez Treviño L, Basarán Fernández MT, García-Portilla González P et al. La nicotina como droga. Adicciones. Monografía tabaco. 2004;16(Suppl2):143-153.
- Díaz FJ, Jané M, Saltó E et al. A brief measure of high nicotine dependence for busy clinicians and large epidemiological surveys. Aust N Z J Psychiatry. 2005;39(3):161-168.
- Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Alonso B et al. Fagerstrom test for nicotine dependence vs. heavy smoking index in a general population survey. BMC Public Health. 2009;9:493.
- Blasco J, Martínez-Raga J, Carrasco E, Dida-Attas J. Atención y craving o ganas compulsivas. Avances en su conceptualización y su implicación en la prevención de recaídas. Adicciones. 2008;20(4):365-376.
- De Meneses-Gaya IC, Zuairi AW, Loureiro SR, De Souza Crippa JA. Psychometric properties of the Fagerström test for nicotine dependence. J Bras Pneumol. 2009;35(1):73-82.
- Teixera do Carmo, Andrés-Pueyo A, Álvarez López E. La evolución del concepto de tabaquismo. Cad Saú-de Pública. Rio de Janeiro. 2005;21(4):999-1005.
- Micó JA, Moreno Brea MR, Roca Vinardell A et al. Neurobiología de la adicción a la nicotina. Prevención del Tabaquismo. 2000;2(2):101-105.
- De Granda Orive JI, Solano Reina S, Jareño Esteban J et al. De la neurobiología de la adicción a la nicotina al tratamiento del tabaquismo. Progresos terapéuticos. Prevención del Tabaquismo. 2006;8(3):116-128.
- Zieher LM, Guelman LR. Bases neurobiológicas de la adicción a la nicotina. Farmacología Cardiovascular. 2005;5:30.
- Secko D. Craving nicotine: it's in the genes. CMAJ. 2005;172(2):175-176.
- e! Ensembl Human. Tomado de <https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index>, consultado el 16 de diciembre de 2022.
- Lukas RJ, Changeux JP, Le Novère N et al. International Union of Pharmacology. XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. Pharmacol Rev. 1999;51(2):397-401.
- Lynagh T, Lynch JW. Molecular mechanisms of Cys-loop ion channel receptor modulation by ivermectin. Front Mol Neurosci. 2012;5:60.
- Zhu D, Xiong WC, Mei L. Lipid rafts serve as a signaling platform for nicotinic acetylcholine receptor clustering. J Neurosci. 2006;26(18):4841-4851.
- Albuquerque E, Pereira EFR, Alkondon M, Rogers SW. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. Physiol Rev. 2009;89(1):73-120.

26. Bruneau E, Sutter D, Hume R, Akaaboune M. Identification of nicotinic acetylcholine receptor recycling and its role in maintaining receptor density at the neuromuscular junction in vivo. *J Neurosci*. 2005;25(43):9949-9959.
27. Nelson ME, Kuryatov A, Choi CH et al. Alternate stoichiometries of alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors. *Mol Pharmacol*. 2003;63(2):332-341.
28. Tapia L, Kuryatov A, Lindstrom J. Ca²⁺ permeability of the (alpha4)₃(beta2)₂ stoichiometry greatly exceeds that of (alpha4)₂(beta2)₃ human acetylcholine receptors. *Mol Pharmacol*. 2007;71(3):769-776.
29. Pankow JF. A consideration of the role of gas/particle partitioning in the deposition of nicotine and other tobacco smoke compounds in the respiratory tract. *Chem Res Toxicol*. 2001;14(11):1465-1481.
30. Rose JE, Behm FM, Westman EC, Coleman RE. Arterial nicotine kinetics during cigarette smoking and intravenous nicotine administration: implications for addiction. *Drug Alcohol Depend*. 1999;56(2):99-107.
31. Pogun S, Yararbas G. Sex differences in nicotine addiction. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(192):261-291.
32. Murphy SE. Biochemistry of nicotine metabolism and its relevance to lung cancer. *J Biol Chem*. 2021;296:100722.
33. Bidwell LC, Palmer RHC, Brick L et al. Genome-wide single nucleotide polymorphism heritability of nicotine dependence as a multidimensional phenotype. *Psychol Med*. 2016;46(10):2059-2069.
34. Xian H, Scherrer JF, Madden PAF et al. Latent class typology of nicotine withdrawal: genetic contributions and association with failed smoking cessation and psychiatric disorders. *Psychol Med*. 2005;35(3):409-419.
35. Pergadia ML, Heath AC, Martin NG, Madden PAF. Genetic analyses of DSM-IV nicotine withdrawal in adult twins. *Psychol Med*. 2006;36(7):963-72.
36. Lessov-Schlaggar CN, Pergadia ML, Khroyan TV, Swan GE. Genetics of nicotine dependence and pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(1):178-195.
37. Pérez-Rubio G, López-Flores LA, Ramírez-Venegas A et al. Genetic polymorphisms in CYP2A6 are associated with a risk of cigarette smoking and predispose to smoking at younger ages. *Gene*. 2017;628:205-210.
38. Wassenaar CA, Zhou Q, Tyndale RF. CYP2A6 genotyping methods and strategies using real-time and end point PCR platforms. *Pharmacogenomics*. 2016;17(2):147-162.
39. Johnstone E, Benowitz N, Cargill A et al. Determinants of the rate of nicotine metabolism and effects on smoking behavior. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(4):319-330.
40. Bergen AW, Michel M, Nishita D et al. Drug metabolizing enzyme and transporter gene variation, nicotine metabolism, prospective abstinence, and cigarette consumption. *PLoS One*. 2015;10(7):e0126113.
41. ENCODE Project Consortium. The ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) project. *Science*. 2004;306(5696):636-640.
42. Shields PG, Lerman C, Audrain J et al. Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7(6):453-458.
43. Pérez-Rubio G, García-Carmona S, García-Gómez L et al. The VNTR48 bp polymorphism in the DRD4 gene is associated with higher tobacco smoking in male Mexican mestizo smokers with and without COPD. *Diagnostics (Basel)*. 2019;10(1):16.
44. Pérez-Rubio G, Ramírez-Venegas A, Díaz VN et al. Polymorphisms in HTR2A and DRD4 predispose to smoking and smoking quantity. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170019.
45. Kalatos K, Nemoda Z, Toth I et al. Further evidence for the role of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene in attachment disorganization. Interaction of the exon III 48-bp repeat and the -521 C/T promoter polymorphisms. *Mol Psychiatry*. 2002;7(1):27-31.
46. Saccone NL, Wang JC, Breslau N et al. The CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 nicotinic receptor subunit gene cluster affects risk for nicotine dependence in African-Americans and in European-Americans. *Cancer Res*. 2009;69(17):6848-6856.
47. Stevens VL, Bierut LJ, Talbot JT et al. Nicotinic receptor gene variants influence susceptibility to heavy smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(12):3517-3525.
48. Li MD, Yoon D, Lee JY et al. Associations of variants in CHRNA5/A3/B4 gene cluster with smoking behaviors in a Korean population. *PLoS One*. 2010;5(8):e12483.
49. Grucza RA, Johnston EO, Krueger RF et al. Incorporating age at onset of smoking into genetic models for nicotine dependence: evidence for interaction with multiples genes. *Addict Biol*. 2010;15(3):346-357.
50. Saccone SF, Hinrichs AL, Saccone NL et al. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Hum Mol Genet*. 2007;16(1):36-49.
51. Lips EH, Gaborieau V, McKay JD et al. Association between a 15q25 gene variant, smoking quantity, and tobacco-related cancers among 17 000 individuals. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):563-577.
52. Pérez-Rubio G, Pérez-Rodríguez M, Fernández-López JC et al. SNPs in NRXN1 and CHRNA5 are associated to smoking and regulation of GABAergic and glutamatergic pathways. *Pharmacogenomics*. 2016;17(10):1145-1158.
53. Saccone NL, Saccone SF, Hinrichs AL et al. Multiple distinct risk loci for nicotine dependence identified by dense coverage of the complete family of nicotinic receptor subunit (CHRN) genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B(4):453-466.
54. Pérez-Rubio G, Falfán-Valencia R, Fernández-López JC et al. Genetic factors associated with COPD depend on the ancestral Caucasian/Amerindian Component in the Mexican population. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):599.

BIOLÓGICOS EN LA EPOC. DEL FENOTIPO AL ENDOTIPO Y LA PERSPECTIVA DE TRATAMIENTO

Rafael de Jesús Hernández Zenteno, Claudio González Chan, Robinson Emmanuel Robles Hernández

*Yo quiero que te vayas por el mundo,
y quiero que conozcas mucha gente.
Yo quiero que te besen otros labios
para que me compares hoy como siempre.*

José Alfredo Jiménez

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o EPOC, es la cuarta causa más común de muerte en el mundo y la tercera en países desarrollados, así como la quinta causa más frecuente de morbilidad y una de las principales causas de ingreso hospitalario de emergencia por las exacerbaciones. Se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria heterogénea, compleja y progresiva que merma la salud, desgasta los sistemas de atención y su manejo se dirige a la medicina de precisión mediante los rasgos tratables.

Los fenotipos inflamatorios son descritos de acuerdo con el sustrato celular: 1) neutrofílico, 2) eosinofílico, 3) mixto entre neutrofílico y eosinofílico y 4) paucigranulocítico. La inflamación neutrofílica no responde a los corticosteroides debido al daño del cromosoma por el estrés oxidativo, lo que indica la necesidad de terapias antineutrofílicas más específicas, mientras que la inflamación eosinofílica ocurre en 10 a 40% de los pacientes y responde mejor a los antiinflamatorios.

Se han explorado algunos biológicos para el tratamiento de la EPOC no eosinofílica con resultados ineficaces y poco favorables; las expectativas tampoco se han cumplido para la EPOC eosinofílica en comparación con el asma, aunque sí disminuyen las exacerbaciones; sin embargo, los resultados son mejores en la sobreposición asma/EPOC, aunque se necesita investigar aún más este tipo de moléculas en subpoblaciones de pacientes con EPOC, que es en donde se esbozan datos alentadores.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha convertido en una epidemia global que aumenta conforme las personas viven más tiempo. La EPOC afecta actualmente a alrededor de 10% de las personas mayores de 45 años, con una prevalencia similar en hombres y mujeres en los países desarrollados y es causa de 6% de las muertes en el mundo.¹ La EPOC ahora se considera como la cuarta causa más común de muerte a nivel mundial, aunque en los países desarrollados ha subido al tercer lugar y se ubica como la quinta causa más frecuente de morbilidad y una de las principales de ingreso hospitalario de emergencia por las exacerbaciones.² En países desarrollados, fumar cigarrillos es el principal factor de riesgo para desarrollar EPOC; en cambio, en países en desarrollo la mitad de los pacientes con EPOC no fuman, en particular las mujeres expuestas al humo de biomasa en hogares mal ventilados.^{3,4}

La EPOC se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria heterogénea y con remodelación de las vías aéreas. Los diferentes espectros de presentación y las características clínicas de esta enfermedad dependen de diferentes factores como la predisposición genética, el desarrollo y el crecimiento pulmonar, las comorbilidades, el exposoma e, incluso, las condiciones psicosociales de los pacientes.

Dada esta complejidad, se han buscado múltiples alternativas para cambiar el desenlace progresivo e incapacitante de esta enfermedad que merma la calidad de vida y que representa una carga al sistema de salud; en los últimos años, estas alternativas se han dirigido hacia los rasgos tratables de la enfermedad y la medicina de precisión; sin embargo, aún queda un largo camino para impactar positivamente en la salud del enfermo.

FENOTIPO INFLAMATORIO EN LA EPOC

La inflamación de las vías respiratorias en la EPOC es inducida principalmente por el cigarrillo y el humo de biomasa; sin embargo, puede persistir después de dejar de fumar y es probablemente una consecuencia de la inmunidad alterada y los cambios en el microambiente de las vías respiratorias.⁵⁻⁸

De acuerdo con la propuesta de fenotipificación, se reconoce a la EPOC como una entidad con presentaciones clínicas variables (fenotipos) con mecanismos fisiopatológicos

concomitantes (endotipos). Los fenotipos se describen de acuerdo con el sustrato celular inflamatorio: 1) neutrofílico, 2) eosinofílico, 3) mixto entre neutrofílico y eosinofílico y 4) paucigranulocítico.⁹

Los pacientes con EPOC presentan inflamación crónica en los pulmones, caracterizada típicamente por macrófagos y neutrófilos aumentados y activados. También hay un aumento de linfocitos en los pulmones, incluidas las células CD8 + (Tc1) que predominan sobre las células CD4 + (Th1 y Th17)^{10,11} y las quimiocinas CXCL9 (Mig), CXCL10 (IP-10) y CXCL11 (I-TAC) que se unen a CXCR3 expresado en CD4+ y CD8+. Las células T aumentan en el esputo de los pacientes con EPOC y las células T y los monocitos muestran una mayor migración a estas quimiocinas.^{12,13}

Las células CD8+ en el pulmón expresan un aumento de los receptores tipo Toll (TLR) bacterianos, lo que indica que pueden estar reguladas por bacterias colonizadoras.^{14,15} También aumentan las células linfoides innatas, en particular las células ILC1 e ILC3.¹⁶ Es probable que estos linfocitos, en conjunto, perpetúen la inflamación neutrofílica en los pulmones con EPOC, lo que explique la persistencia de la inflamación, incluso cuando los pacientes dejen de fumar. En general, los pacientes con EPOC muestran un patrón similar de células inflamatorias en el esputo, con predominio de neutrófilos y macrófagos y muy pocos eosinófilos, aunque las proteínas básicas de los eosinófilos pueden estar aumentadas, lo que sugiere que estos podrían haberse degranulado.^{12,13,17}

Desde la perspectiva del microbioma, sabemos que puede existir colonización de *Haemophilus influenzae*, que se asocia con aumento de los mediadores inflamatorios, incluidos CXCL1 (GRO- α) y CXCL8 (IL-8), que atraen neutrófilos y monocitos a través del receptor de quimiocinas CXCR2.¹⁸

INFLAMACIÓN NEUTROFÍLICA

En la EPOC, la inflamación neutrofílica no responde a corticosteroides, incluso en dosis altas, lo que puede reflejar la marcada reducción en la histona desacetilasa-2 (HDAC2) que se observa en los pulmones enfermos y que es secundaria al estrés oxidativo.^{19,20} Esta resistencia se refleja en la falta de efecto de los corticosteroides inhalados (CSI), además del predominio de enfisema y bronquitis mixta crónica, lo que aumenta la progresión de la EPOC y su mortalidad. Lo anterior indica la necesidad de terapias antineutrofílicas más específicas para controlar la enfermedad.²¹

Los macrófagos también se activan y atraen células Th17 o ILC3 para liberar IL-17, lo que a su vez estimula la liberación de IL-6 y CXCL8 de las células epiteliales. Los neutrófilos se mantienen en las vías respiratorias por TNF- α y GM-CSF y liberan elastasa de neutrófilos, que es un potente inductor de secreción de moco, además de metaloproteinasas de matriz (MMP). Los neutrófilos también generan estrés oxidativo, lo que activa aún más la inflamación e induce la resistencia a los corticosteroides; este fenómeno puede potenciarse en pacientes que continúan fumando (**Figura 1**).²²

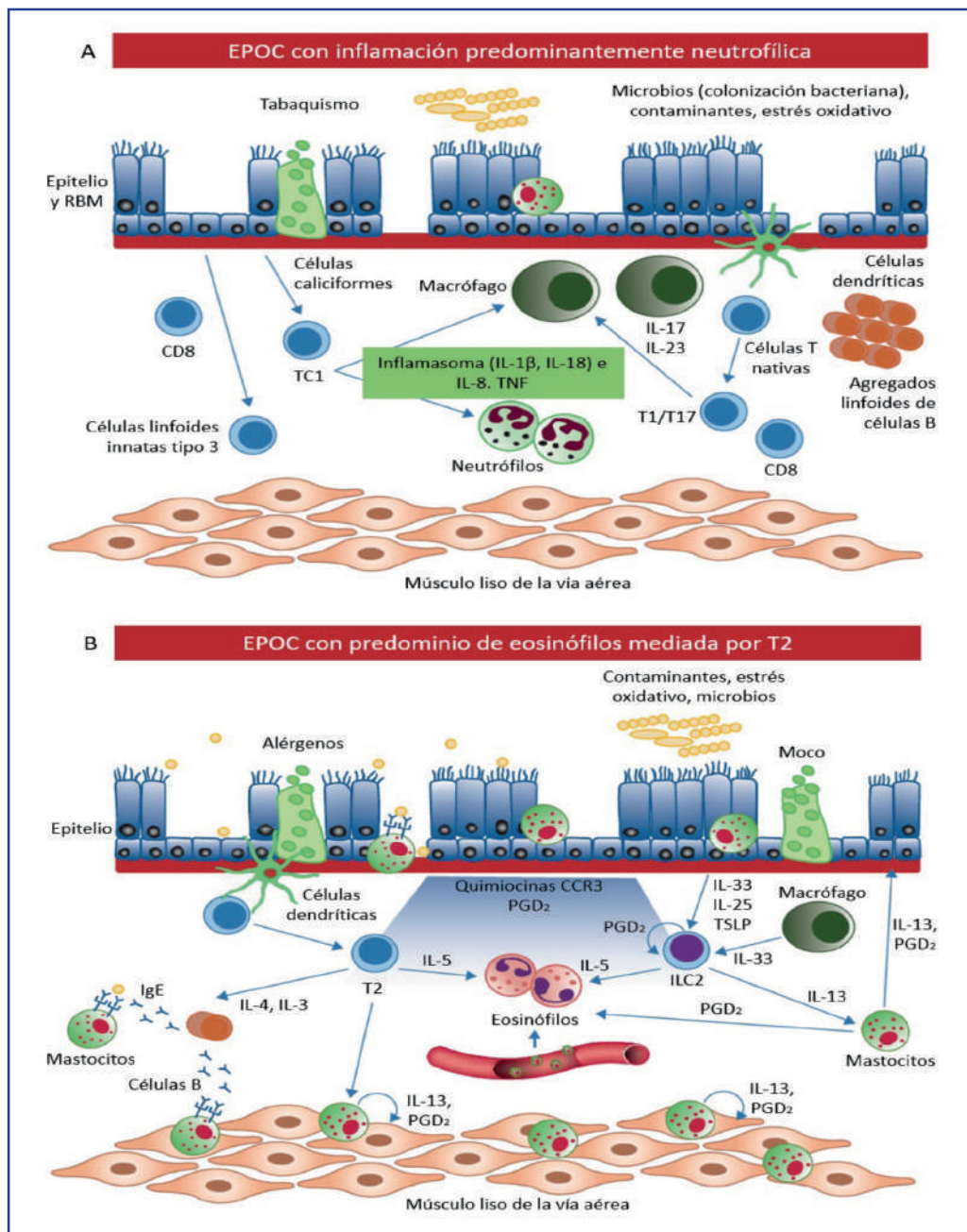


Figura 1. Esquema que ilustra la inflamación en EPOC: (A) inflamación neutrofílica y (B) inflamación eosinofílica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RBM: membrana basal reticular; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; PGD: prostaglandina D; TSLP: linfopoyetina estromal tímica. Fuente: imagen tomada y modificada de Brightling et al., 2019.²⁹

INFLAMACIÓN EOSINOFÍLICA

Las células epiteliales de las vías respiratorias liberan citocinas “en cascada”, linfopoyetina estromal tímica (TSLP) e IL-33 en respuesta al humo del cigarrillo y a la infección por virus, que a su vez reclutan células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) y auxiliares T-2 (Th2) para secretar IL-5, lo que resulta en inflamación eosinofílica. Los eosinófilos pueden ser atraídos hacia los pulmones por la quimiocina CCL5 y mantenidos en ellos por la IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Los eosinófilos residentes que son independientes de la IL-5 también pueden contribuir a la eosinofilia pulmonar en la EPOC, pero hasta ahora se desconoce el papel exacto que desempeñan.

Aunque la EPOC asociada con neutrófilos es el fenotipo inflamatorio más común, se estima que entre 10 y 40% de los pacientes con EPOC muestran un aumento de inflamación eosinofílica en esputo o en sangre.²³⁻²⁵ El amplio rango de prevalencia se debe, en parte, a las diferencias en las poblaciones de pacientes, pero también a los diferentes puntos de corte aplicados en esputo (>2% o >3% de eosinófilos) o en sangre (2% o >250, >300 o >400 eosinófilos μL^{-1}). El aumento de la inflamación eosinofílica en sangre periférica y muestras de esputo en EPOC se asocia, como en el asma, con un mayor riesgo futuro de exacerbaciones.^{25,26}

El origen de la inflamación eosinofílica en la EPOC es incierto. Al igual que con la EPOC asociada con neutrófilos, es probable que la primera sea una combinación de inmunidad innata y adaptativa, las cuales están bien descritas en el asma. Después de la sensibilización alérgica y la polarización de las células T, las células Th2 producen IL-4, IL-5 y IL-13. La IL-5 es una citocina necesaria para la supervivencia y maduración de los eosinófilos, mientras que IL-4 e IL-13 promueven la producción de IgE a partir de células B y tienen efectos directos sobre las células estructurales.^{21,23,24} El reclutamiento de eosinófilos en la mucosa pulmonar está mediado por producción de quimiocinas CCR3 derivadas predominantemente del epitelio y otros quimioatrayentes de eosinófilos, como la prostaglandina (PG) D2 derivada de los mastocitos. La PGD2 amplifica la inmunidad T2 a través de la activación de los receptores PGD2 tipo 2 (DP2 o CRTH2).²⁷ La inflamación eosinofílica también puede ocurrir a través de la activación de las células ILC2, que producen IL-5 y IL-13 en respuesta a PGD2 y las “alarminas” derivadas del epitelio IL-33, IL-25 y TSLP liberadas después del daño epitelial por contaminantes y microorganismos.²⁸ Las contribuciones adicionales podrían provenir de la IL-33 derivada de macrófagos, liberada después de la activación del inflammasoma. Aún no está claro si estos mecanismos inmunitarios mediados por T2 innatos y adquiridos ocurren en la EPOC, si existen otros que impulsan la inflamación eosinofílica, o si unos predominan sobre otros en la EPOC o en el asma (**Figura 1**).²⁹

EPOC Y LA RESPUESTA A ESTEROIDES

Una de las hipótesis en la relación entre la eosinofilia periférica o en esputo y la EPOC es que posiblemente la respuesta a esteroides podría cambiar el desenlace de la enfermedad. El tratamiento con dosis más alta de CSI en pacientes con EPOC que presentan aumento de eosinófilos en esputo redujo las exacerbaciones, en tanto que los corticosteroides orales

redujeron el aumento de los niveles de IL-5 en esputo.³⁰ Los análisis *post hoc* han demostrado que el aumento de los eosinófilos en sangre se asocia con un mayor efecto de los CSI al reducir exacerbaciones y progresión de la enfermedad, aunque resulta aparentemente ineficaz sobre la función pulmonar o los síntomas. Los puntos de corte de eosinófilos que se han considerado varían desde >100 μ l hasta \geq 300 μ l; también se han utilizado porcentajes ubicando los eosinófilos periféricos entre 2 y 4%.³¹⁻³⁶ Al momento no se ha dirigido la terapia con esteroides con eosinófilos en esputo, quizá por la dificultad de obtener las muestras en los primeros niveles de atención.

DAÑO Y REMODELACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS: ENFISEMA Y OBSTRUCCIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS PEQUEÑAS

En la EPOC, la inflamación de las vías respiratorias contribuye al daño de las vías respiratorias, a la remodelación, a la pérdida de vías respiratorias pequeñas y al enfisema (daño tisular con dilatación permanente distal al bronquiolo terminal). La obstrucción crónica del flujo de aire se debe a una combinación de enfisema y de obliteración de las vías respiratorias pequeñas, pues estas son el principal sitio de obstrucción de las vías respiratorias en la EPOC.³⁷ Esta obliteración es la respuesta a la combinación de remodelación y acumulación de exudados inflamatorios dentro de la luz de las vías respiratorias, los cuales aumentan con la gravedad de la inflamación.^{37,38}

La tomografía computarizada (TC) y la microTC han demostrado tanto una reducción en el área luminal de los bronquiolos terminales en la EPOC, como una pérdida sustancial de las vías respiratorias terminales.³⁹ La inflamación y destrucción de las vías aéreas pequeñas culmina en la formación de enfisema centroacinar, pero también se han hipotetizado mecanismos autoinmunes;⁵ en cambio, el enfisema panacinar se observa en individuos con deficiencia de α 1 antitripsina, lo que sugiere un desequilibrio entre la actividad de la proteasa y la antiproteasa. La TC cuantitativa ha demostrado que la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, más que el enfisema, está relacionada con el deterioro de la función pulmonar.^{40,41} Se sabe que, cuando se establece el enfisema, el daño es irreversible y los medicamentos inhalados están dirigidos al escaso parénquima restante; en estos casos la medida paliativa para mejorar el estado general es realizar cirugías de reducción de volumen.

BIOLÓGICOS EN EPOC: PERSPECTIVAS

Conforme se conocen las vías de señalización inflamatoria, estrechamente asociadas con la evolución de la EPOC, van desarrollándose fármacos moleculares dirigidos a estas sustancias transmisoras de señales que buscan modificar el curso de la enfermedad (**Tabla 1**). Tal parece que, en este grupo de inflamación (especialmente neutrofílica, paucigranulocítica y con enfisema) existen pocas terapias capaces de modificar los desenlaces. Otras terapias dirigidas a la inflamación neutrofílica, entre las que se incluyen los anticuerpos contra TNF- α (por ejemplo, etanercept), IL-8, IL-6 e IL-1 β , así como la proteína quinasa activada por

Tabla 1. Fármacos biológicos dirigidos a EPOC no eosinofílica con resultados posiblemente favorables

Fármaco	Mecanismo de acción	Efecto clínico
SOD/GPx	Reducir ROS	La SOD y la GPx poseen buenos efectos antiinflamatorios en la inflamación pulmonar inducida por el tabaquismo en modelos animales. Están realizándose ensayos clínicos
SRT1720	Activador del SIRT1	SRT1720 podría proteger contra la apoptosis de AEC II en ratas con enfisema y, por lo tanto, podría utilizarse en el tratamiento de la EPOC
Navarixina (MK-7123)	Inhibición de CXCR2	MK7123 (tratamiento de 6 meses) en DBPCRT mostró mejoría en FEV1 (NCT01006616 y NCT00441701)
Zileutón	Inhibición de 5-LO	Zileutón (tratamiento 14 días) en DBPCRT redujo los niveles urinarios de LTE4 en pacientes con EPOC hospitalizados con exacerbaciones agudas, pero no lo hizo significativamente durante el tratamiento (NCT00493974)
Eleuquín (EL246)	Anticuerpo monoclonal antiselectina E/L, que reconoce posiciones específicas en las selectinas E y L para inhibir la adhesión celular	Eleuquín (EL246) está siendo desarrollado por LigoCyte para el tratamiento de afecciones inflamatorias agudas como la EPOC, la lesión por reperfusión isquémica y el rechazo de trasplantes
Nemiralisib (GSK2269557)	Inhibición de PI3K	PH-797804 (tratamiento de 6 semanas) (NCT00559910) mejoró significativamente la función pulmonar y la disnea en la EPOC de moderada a grave en DBPCRT, pero se suspendió. RV568 (tratamiento inhalado de 14 días) aumentó significativamente el FEV1 y redujo el malondialdehído en esputo y la mieloperoxidasa sérica en pacientes con EPOC; sin embargo, un informe mostró que 12 semanas de tratamiento con RV568 no logró ningún beneficio para la función pulmonar en más de 200 pacientes con EPOC (NCT01867762, NCT01475292 y NCT01661244)

SOD: superóxido dismutasa; ROS: especies reactivas de oxígeno; GPx: glutatión peroxidasa. FEV1: máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de la capacidad vital forzada.

Fuente: adaptado de Wang et al., 2020.⁴²

mitógeno p38 (MAPK), han sido clínicamente ineficaces en gran medida.^{42,43} Hasta el momento, el inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (roflumilast) disminuye la inflamación neutrofílica (y eosinofílica) y, cuando se agrega a otros tratamientos, reduce las exacerbaciones; sin embargo, no pertenece a la clasificación de fármacos biológicos.⁴⁴

EVIDENCIA DE BIOLÓGICOS EN EPOC EOSINOFÍLICA

La evidencia para atacar la inflamación mediada por T2 utilizando productos biológicos ha revolucionado la práctica clínica en el asma grave.⁴² Como se describió antes, existe una significativa inflamación eosinofílica en la EPOC, aunque en una proporción menor que en pacientes con asma. Sin embargo, los hallazgos de ensayos fase 2 y 3 de terapias dirigidas por Th2 para la EPOC no han cumplido satisfactoriamente las expectativas, esto comparado con los estudios en asma.⁴⁶⁻⁵⁰

A lo largo de los últimos años se han desarrollado diferentes terapias con anticuerpos monoclonales para reducir específicamente la respuesta inflamatoria eosinofílica en pacientes con asma. La molécula principal de estos fármacos es la IL-5. El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 que se une a la IL-5 circulante, inhibiendo la unión de esta a su receptor. Por su parte, el benralizumab es otro anticuerpo monoclonal que se une al receptor de IL-5, inhibiendo su unión.

Un metaanálisis confirmó la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti IL-5 en EPOC con fenotipo eosinofílico. Se realizó una revisión de las principales bases de datos en las que se incluyeron un total de cinco ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos con un total de 3,902 pacientes en quienes se comparó la terapia anti IL-5 (mepolizumab y benralizumab) contra placebo en pacientes con EPOC eosinofílico. Se encontró una asociación entre la terapia anti IL-5 y la disminución en exacerbaciones agudas (RR 0.89; IC 95%: 0.84-0.95) y en eventos adversos. Sin embargo, no se encontró mejoría significativa en VEF1 (VMD 0.01; IC 95%: -0.01-0.03), tasa de hospitalización (RR 0.91; IC 95%: 0.78-1.07) o calidad de vida.⁵¹

Maltby y colaboradores⁵² publicaron un estudio cuyo objetivo fue determinar la eficacia del omalizumab (que se une a IgE reduciendo la degranulación de mastocitos, basófilos y células dendríticas) en pacientes con superposición de asma y EPOC en comparación con pacientes con asma. Mediante una base de datos australiana de pacientes en tratamiento con omalizumab, se incluyeron 177 pacientes, 17 de ellos con diagnóstico de superposición asma/EPOC y 160 con asma. Después de un seguimiento de seis meses, se encontró que el control de los síntomas y la percepción de la calidad de vida mejoraron significativamente tanto en pacientes con superposición asma/EPOC ($p < 0.16$), como en pacientes con asma ($p < 0.0001$). En cambio, no se registró mejoría significativa en la función pulmonar por VEF1, CVF y FEF1/CVF en pacientes con ambas enfermedades. Los autores concluyeron que el tratamiento con omalizumab mejoró el control del asma y la calidad de vida en la superposición asma/EPOC; no obstante, faltó un grupo comparativo de pacientes con EPOC sin superposición de asma.

También se han conducido estudios con otros fármacos. Se ha buscado influir sobre el inflammasoma en la inflamación de las vías respiratorias observada en la EPOC. Los inflammasomas son complejos multiproteicos intracelulares que facilitan la autoactivación de la caspasa-1 proinflamatoria que en respuesta a señales específicas induce en última instancia la liberación de la forma madura de las citocinas inflamatorias IL-1 β e IL-18. En la EPOC se expresa fuertemente por macrófagos-monocitos.

El canakinumab, un anticuerpo monoclonal anti IL-1 β que se une a la IL-1 β humana con alta especificidad y neutraliza su señalización resultando en la supresión de la inflamación en pacientes con trastornos de origen autoinmune, ha sido evaluado recientemente en afecciones inflamatorias como la EPOC; no obstante, algunos ensayos no han evidenciado desenlaces positivos a favor de este fármaco, con 31.08% de reacciones adversas.^{53,54}

En un ensayo clínico aleatorizado fase 2 se evaluó la seguridad y eficacia de itepekimab (fármaco anti IL-33) comparado con placebo en pacientes con EPOC moderado a grave en doble o triple terapia convencional. Se incluyeron 343 pacientes adultos de 83 centros de 10 países y se dividieron en grupo control y grupo itepekimab. Las tasas anuales de exacerbaciones de EPOC fueron de 1.61 en el grupo control y de 1.30 en el grupo con itepekimab, sin diferencia significativa (RR 0.81; IC 95%: 0.61-1.07, $p=0.13$).⁵⁵ No obstante, se realizó un análisis en el subgrupo de exfumadores, encontrándose una reducción significativa en las exacerbaciones (RR 0.58; IC 95%: 0.39-0.85, $p=0.0061$). Se registraron eventos adversos relacionados con el tratamiento en 78% de los pacientes del grupo de estudio y en 80% del grupo control, sin diferencia significativa, siendo nasofaringitis, bronquitis y cefalea los más prevalentes. Los autores concluyeron que el itepekimab redujo la frecuencia de exacerbaciones y mejoró la función pulmonar en pacientes exfumadores con EPOC.

El COPD-ST2OP es un ensayo de fase 2 de un solo centro, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en EPOC de moderada a muy grave. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir 490 mg de astegolimab subcutáneo o placebo. El principal criterio de valoración fue la tasa de exacerbaciones evaluada a lo largo de 48 semanas, con un análisis de subgrupos preespecificado mediante el recuento de eosinófilos en sangre al inicio del estudio. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el Cuestionario Respiratorio de Saint George para la EPOC (SGRQ-C), el FEV1 y recuento de células sanguíneas y en esputo. La tasa de exacerbaciones al término del periodo no fue significativamente diferente entre ambos grupos (2.18 [IC 95%: 1.59-2.78] para el grupo de astegolimab y 2.81 [2.05-3.58] para el grupo placebo; la razón de tasas fue de 0.78 [IC 95%: 0.53-1.14], $p=0.19$). En el análisis preespecificado que estratificó a los pacientes según el recuento de eosinófilos en sangre no se encontraron diferencias significativas entre las intervenciones. Para los resultados secundarios, la mejoría del estado de salud y de la función pulmonar favorecieron al grupo de astegolimab por sobre el placebo; mientras que en el análisis post hoc parece que las exacerbaciones disminuyen en pacientes con eosinófilos más bajos y concentraciones de ST2 más altas.⁵⁶

La heterogeneidad y la complejidad de la inflamación en la EPOC son bien conocidas, así como las interacciones y mediaciones en la inmunidad identificadas para la EPOC, que han dado un gran salto en la última década. Sin embargo, el desempeño de las terapias biológicas para modificar la enfermedad no ha sido tan alentador, por lo que la propuesta de astegolimab resulta prometedora. Astegolimab está dirigido a la vía ST2/IL-33; la IL-33 es una citocina alarmina que es liberada del epitelio después del daño y aumenta en las vías respiratorias en la EPOC; además, esta vía puede mediar el reclutamiento de eosinófilos, aumentar la IL-33 por el humo del cigarro y la inflamación, condición susceptible a infección bacteriana. Estos efectos estudiados en la vía ST2/IL-33 convierten al astegolimab en un fármaco prometedora; sin embargo, los resultado obtenidos hasta ahora no son muy alentadores.

Este único estudio muestra mejoría en el estado de salud y la función pulmonar, sugiere que el eje IL-33/ST2 es importante en la EPOC y respalda la necesidad de un mayor número de ensayos sobre el anti-ST2 para explorar la eficacia de astegolimab en la EPOC y, particularmente, sobre las exacerbaciones. Se espera que más ensayos mejoren el rendimiento si se basan en la medicina personalizada y se dirigen a pacientes con niveles altos de ST2 e IL-33.⁵⁶

CONCLUSIONES

- La EPOC es una causa preocupante de morbimortalidad a nivel nacional y global. Es una enfermedad de sustrato inflamatorio debido a la respuesta hacia la agresión repetitiva de sustancias nocivas contenidas en el humo del tabaco y de la leña, principalmente.
- Los tipos de expresión inflamatoria son: neutrofílico, eosinofílico, mixto y paucigranulocítico.
- El pilar del tratamiento farmacológico de la EPOC recae en el uso de broncodilatadores y los CSI, destinados a cierto grupo de pacientes (10-40%) con EPOC.
- La inflamación neutrofílica responde menos a los CSI, en tanto que la eosinofílica con respuesta Th2 responde mejor al tratamiento con antiinflamatorios.
- En el contexto de la EPOC; se ha vuelto indispensable buscar y probar nuevos tipos de antiinflamatorios, entre ellos los biológicos. Existen diversos estudios en desarrollo que apuntan a obtener resultados alentadores. Por ahora, los biológicos han mostrado más beneficios en la EPOC eosinofílica.
- Se requiere mayor evidencia del desempeño de los diferentes anticuerpos monoclonales en los diferentes fenotipos de EPOC.

FUENTES CONSULTADAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Chronic respiratory diseases. Tomado de <https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab_1>, consultado el 16 de diciembre de 2022.
2. Adeloye D, Song P, Zhu Y et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):447-458.
3. Pérez-Padilla R, Regalado J, Vedal S et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3Pt1):701-706.
4. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374(9691):733-743.
5. Scambler T, Holbrook J, Savic S et al. Autoinflammatory disease in the lung. *Immunology*. 2018;154(4):563-573.
6. Wang Z, Singh R, Miller BE et al. Sputum microbiome temporal variability and dysbiosis in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: an analysis of the COPD-MAP study. *Thorax*. 2018;73(4):331-338.
7. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1082-1092.
8. Wain LV, Shrine N, Soler Artigas M et al. Genome-wide association analyses for lung function and chronic obs-

- tructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets. *Nat Genet.* 2017;49(3):416-425.
9. Dasgupta A, Neighbour H, Nair P. Targeted therapy of bronchitis in obstructive airway diseases. *Pharmacol Ther.* 2013;140(3):213-222.
 10. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27.
 11. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(13):1541-1558.
 12. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:435-459.
 13. Costa C, Rufino R, Traves SL et al. CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD. *Chest.* 2008;133(1):26-33.
 14. Saetta M, Baraldo S, Corbino L et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):711-717.
 15. Di Stefano A, Ricciardolo FLM, Caramori G et al. Bronchial inflammation and bacterial load in stable COPD is associated with TLR4 overexpression. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1602006.
 16. De Grove KC, Provoost S, Verhamme FM et al. Characterization and quantification of innate lymphoid cell subsets in human lungs. *PLoS One.* 2016;11(1):e0145961.
 17. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(2):449-453.
 18. Singh R, Mackay AJ, Patel AR et al. Inflammatory thresholds and the species-specific effects of colonizing bacteria in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2014;15(1):114.
 19. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;121(3):636-645.
 20. Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S et al. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5Pt1):1635-1639.
 21. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy.* 2019;74(7):1249-1256.
 22. Gao W, Yuan C Zhang J et al. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin Sci (Lond).* 2015;129(12):1011-1023.
 23. George L, Brighling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(1):34-51.
 24. Singh D, Kolsum U, Brightling CE et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1697-1700.
 25. Yun JH, Lamb A, Chase R et al. Blood eosinophil thresholds and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(6):2037-2047.e10.
 26. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomized trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):117-126.
 27. Ghebre MA, Bafadhel M, Desai D et al. Biological clustering supports both "Dutch" and "British" hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):63-72.
 28. Kolsum U, Donaldson GC, Singh R et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. *Respir Res.* 2017;18(1):88.
 29. Brightling CE, Greening N et al. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900651.
 30. Siva R, Green RH, Brightling CE et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomized controlled trial. *Eur Respir J.* 2007;29(5):906-913.
 31. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vialanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):435-442.
 32. Pavord ID, Lettis S, Locantore N et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016;71(2):118-125.
 33. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PMA. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1374-1382.
 34. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(4):523-525.
 35. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9):1189-1197.
 36. Papi A, Vestbo J, Fabbri L et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076-1084.
 37. Bosken CH, Wiggs BR, Paré PD, Hogg JC. Small airway dimensions in smokers with obstruction to airflow. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(3):563-570.
 38. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1567-1575.
 39. Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M et al. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest.* 2013;143(5):1436-1443.

40. Suzuki M, Sze MA, Campbell JD et al. The cellular and molecular determinants of emphysematous destruction in COPD. *Sci Rep*. 2017;7(1):9562.
41. Vasilescu DM, Martinez FJ, Marchetti N et al. Noninvasive imaging biomarker identifies small airway damage in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(5):575-581.
42. Wang C, Zhou J, Wang J et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):248.
43. Calverley PMA, Sethi S, Dawson M et al. A randomised placebo-controlled trial of anti-interleukin-1 receptor 1 monoclonal antibody MEDI8968 in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2017;18(1):153.
44. Gross NJ, Barnes PJ. New therapies for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):159-166.
45. Diver S, Russell RJ, Brightling CE. New and emerging drug treatments for severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(3):241-252.
46. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):549-556.
47. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613-1629.
48. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023-1034.
49. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri Jr RA et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):891-901.
50. Dasgupta A, Kjarsgaard M, Capaldi D et al. A pilot randomised clinical trial of mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1602486.
51. Donovan T, Milan SJ, Wang R et al. Anti-IL-5 therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;812(12):CD013432.
52. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab treatment response in a population with severe allergic asthma and overlapping COPD. *Chest*. 2017;151(1):78-89.
53. Rogliani P, Calzetta L, Ora J, Matera MG. Canakinumab for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:15-27.
54. Safety and efficacy of multiple doses of canakinumab (ACZ885) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Tomado de < <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00581945>>. Consultado el 2 de enero de 2023.
55. Rabe PK, Celli BR, Wechsler ME et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Resp Med*. 2021;9(11):1288-1298.
56. Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10(5):469-477.

TRIPLE TERAPIA FIJA: TITANES CONTRA LA EPOC

Rafael de Jesús Hernández Zenteno, Alejandra Velázquez Montero, Teresa de Jesús Suárez Landa, Fernando Flores Trujillo

*Sé muy bien
que como yo estarás sufriendo a diario.
La soledad de dos amantes que al dejarse
están luchando cada quien por no encontrarse.*

Celso Piña

RESUMEN

A lo largo del tiempo se ha ido modificando el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), desde la monoterapia, pasando por la doble terapia con o sin corticosteroides inhalados (CI) y, por lo pronto en un subgrupo de pacientes bien definidos por el reporte de GOLD, hasta la triple terapia (TT).

Desde hace algunas décadas la TT se ha manejado en modalidad abierta (MITT), al combinar agonistas β_2 de acción prolongada (LABA)/CI + antagonistas de receptores muscarínicos de acción prolongada (LAMA) o LAMA/LABA + CI; de las cuales, hasta hace poco tiempo, se ha evaluado su efecto positivo sobre los principales desenlaces. La triple terapia fija (SITT, los tres componentes en un mismo inhalador) ha facilitado el apego del paciente, reduciendo costos y errores técnicos del uso de diversos tipos de dispositivos.

El uso de la TT (MITT y SITT) ha sido comparado con la broncodilatación dual (LAMA + LABA), el tratamiento combinado (LABA + CEI) y cada uno de los monocomponentes, demostrándose su superioridad para mejorar la función pulmonar, calidad de vida y síntomas, además de que ofrece mayor protección contra las exacerbaciones, mayor sobrevida al reducir la

mortalidad por todas las causas (cardiovasculares y respiratorias), prolonga el tiempo a una próxima exacerbación y reduce los costos en el consumo de los recursos para la salud si la TT se inicia de forma temprana (primeros 30 días) en el paciente que ha sufrido una exacerbación reciente, grave o muy grave.

Por otra parte, la neumonía asociada al uso de los CI no debe de ser motivo de preocupación. El horizonte de nuevas indicaciones en el uso de TT, preferentemente en la modalidad SITT, se amplía cada vez más, generando más información acerca de los beneficios clínicos en un futuro cercano.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa uno de los mayores desafíos en salud pública debido a su alta prevalencia, discapacidad y mortalidad. En 2020, la EPOC se ubicó como la quinta causa principal de muerte en Estados Unidos, excluyendo la COVID-19, y su carga de mortalidad ha ido incrementándose desde la década de los años ochenta. En los últimos 20 años, la información y evidencia sobre el manejo de la enfermedad han sido abundantes, permitiendo que el paciente con EPOC acceda a una mejor calidad de vida, reduciendo las exacerbaciones.¹⁻³

Los dispositivos de inhalación han revolucionado el manejo de este padecimiento, y la tendencia es combinar diversas moléculas en un mismo inhalador, fenómeno que se ha observado en otras enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus, que suelen tratarse con combinaciones de tres moléculas en una tableta. El razonamiento farmacológico es la acción sinérgica a dosis bajas de dos o más medicamentos en lugar de la dosis tope de uno solo.

Los tratamientos farmacológicos inhalados para pacientes con EPOC incluyen combinaciones de antagonistas de los receptores muscarínicos de acción prolongada (LAMA), agonistas β 2 de acción prolongada (LABA) y corticosteroides inhalados (CI). Se ha llegado a utilizar la triple terapia (TT) abierta (MITT, multiple inhaler triple therapy), lo que obliga a utilizar al menos dos tipos diferentes de dispositivos, lo que induce a errores en la aplicación, menor apego y mayores costos. Con la llegada de varias presentaciones de TT fija (SITT, single inhaler triple therapy) desde hace algunos años, se impone la revisión de la evidencia y el desempeño de estos dispositivos.⁴

EVOLUCIÓN Y POSICIONAMIENTO DE LA TRIPLE TERAPIA ABIERTA A LA FIJA

La triple terapia que combina broncodilatadores duales (BD) y un CI en modalidad abierta o MITT ha sido utilizada desde hace muchos años, antes incluso de aparecer como recomendación en las guías. Los primeros medicamentos combinados (LABA + CI) mostraron

repetidamente, desde finales de la década de los noventa, mejorar la limitación al flujo de aire, la calidad de vida y las tasas de exacerbaciones en comparación con el uso de LABA solo.⁵ Al poco tiempo surgió el LAMA y se volvió una práctica frecuente añadirlo a la combinación LABA + CI; sin embargo, fue muchos años después que se analizó el efecto de la MITT.¹⁻³

Pero lo más reciente en tratamiento para EPOC es la aparición de la SITT, en un solo dispositivo.⁴ Un estudio retrospectivo realizado en el Reino Unido con más de ocho mil pacientes con EPOC recién diagnosticado señaló que un tercio de estos pacientes migrará a TT dentro de los primeros dos años de su diagnóstico.⁶ Otro estudio de cohorte con pacientes en los cuatro estadios de la EPOC (A, B, C y D) demostró que, durante los dos primeros años después del diagnóstico, 39-49% de los pacientes progresarían a TT, y el 100% estaría usándola al cabo de ocho años;⁷ esto sin considerar la frecuencia de las exacerbaciones, pues se ha encontrado que estas se vuelven más frecuentes conforme progresa la EPOC.⁸

La TT mostró tener buen efecto en los desenlaces clínicos.¹⁻³ Dos estudios analizaron la combinación de tiotropio + propionato de fluticasona + salmeterol (TIO + FP + SAL) en triple terapia vs. la combinación tiotropio + salmeterol (TIO + SAL) y, aunque el riesgo de exacerbaciones fue similar entre las combinaciones, la TT mejoró la función pulmonar y la calidad de vida, al tiempo que redujo las tasas de hospitalización en pacientes con EPOC moderada a severa.⁹⁻¹⁰ Un metaanálisis demostró que la TT es mejor que la combinación LAMA + LABA para reducir el número de exacerbaciones y prolongar el tiempo entre estas.³ Y otro metaanálisis comparó el impacto de la TT vs. la combinación de BD (LAMA + LABA), encontrando que la TT redujo el riesgo de exacerbación (RR= 0.70, IC 95%: 0.53-0.94) e incrementó el máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo (VEF1) remanente (diferencia media en ml +37.9, IC 95%: 18.8-53.9) frente a LAMA + LABA. El efecto protector de TT frente a LAMA + LABA en el riesgo de exacerbación fue mayor en aquellos pacientes con recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l - 1 (RR= 0.57, IC 95%: 0.48-0.68).¹

Diversos estudios señalan que el tratamiento con MITT o SITT es superior tanto a LAMA + LABA como a LABA + CI para disminuir la tasa de exacerbaciones, alargar los periodos entre exacerbaciones y aumentar el VEF1 remanente en ciertos grupos de pacientes con EPOC (Tabla 1).¹⁻⁴

TRIPLE TERAPIA FIJA EN POLVO SECO

El objetivo principal del estudio IMPACT fue evaluar los efectos del tratamiento a 52 semanas con una combinación de SITT (fuorato de fluticasona, un CI en dosis de 100 μ g; umeclidinio, un LAMA en dosis de 62.5 μ g y vilanterol, un LABA en dosis de 25 μ g [FF + UME + VI]) y compararlos con FF + VI (100 μ g y 25 μ g, respectivamente) o con la broncodilatación dual UME + VI (62.5 μ g y 25 μ g, respectivamente) sobre el índice de exacerbación de moderada a severa. Los participantes tenían 40 años o más con diagnóstico de EPOC sintomática con puntuación ≥ 10 en la prueba COPD Assessment Test (CAT, cuya diferencia mínima clínicamente importante es de 2 unidades), con un VEF1 <50%p (porcentaje del valor predicho normal) y antecedentes de al

Tabla 1. Características farmacológicas de IC, LABA y LAMA

Corticosteroides inhalados (CI)									
Fármaco	Afinidad relativa de unión al receptor de glucocorticoide*	Lipofilicidad (Log P ^{**})	Solubilidad acuosa (µg mL ⁻¹)	PPB (%)	Vss l	CL h ⁻¹	F (%)		
Dipropionato de beclometasona	53 (1345)	4.59 (3.27)	0.13 (15.5)	95.9	424	120	62 ^{CFC}	82 ^{HFA}	41 ^{o RAL}
Budesonida	935	2.32	16	91.4	180	84	39 ^{DPI}	11 ^{o RAL}	
Furoato de fluticasona	2989	4.17	0.03	99.7	608	65	15 ^{DPI}	1 ^{o RAL}	
Agonistas β2 de acción prolongada (LABA)									
β2-AR						ARβ1	Razón β2/β1		
	pKi	IA (% isoprenalina)	Inicio de acción (t _{1/2} , min)	Duración de acción (h)					
Formoterol	8.06	95	5.9	0.93		6.10	130		
Vilanterol	9.42	70	3.45	N/A		N/A	2400		
Antagonistas de receptores muscarínicos de acción prolongada (LAMA)									
M ₃ mAChR					M ₁ mAChR		M ₂ mAChR		Razón M ₃ /M ₂
	pKi	K _{off} (h ⁻¹)	Inicio de acción (t _{1/2} , min)	Duración de acción (h)	pKi	K _{off} (h ⁻¹)	pKi	K _{off} (h ⁻¹)	
Glicopirronio	9.28	0.11	8.72	6.1	9.77	N/A	9.09	1.84	16.5
Umeclidinio	9.8	0.53	9	1.37	9.80	N/A	9.82	4.44	8.7

* La afinidad de unión al receptor de glucocorticoides es relativa a la dexametasona (afinidad de dexametasona siendo= 100). **Valor logarítmico de p definido como el logaritmo de base 10 del coeficiente de partes de octanol/agua. CL: aclaramiento plasmático; F: biodisponibilidad absoluta determinada en sujetos sanos; IA: actividad intrínseca; Koff: tasa de disociación; N/A: no disponible en tejido humano; pKi: logaritmo en base 10 negativo del equilibrio de la constante de disociación de la unión determinado en estudios de inhibición; PPB: unión a proteínas plasmáticas; Vss: volumen de distribución en estado estable; t1/2: vida media.

Fuente: tomado y modificado de Cazzola et al., 2022.²

menos una exacerbación moderada o grave en el año anterior o un VEF1 50-80% y al menos dos exacerbaciones moderadas o una grave en el año anterior.¹¹

El VEF1 remanente al cabo de las 52 semanas en el grupo SITT fue de 1.49 l, con un cambio desde el inicio de +126 ml y 50% de respondedores; es decir, el porcentaje de pacientes con +100 ml de mejoría en la función pulmonar. El cambio en la calidad de vida de acuerdo con el Cuestionario Respiratorio de Saint George (SGRQ) fue de -6.6 a las 24 semanas y de -4.6 a las 52 semanas (diferencia mínima clínicamente importante es de -4), con 44% de respondedores.¹¹

La tasa de exacerbaciones moderadas o graves en el grupo SITT fue de 0.91 por año, en comparación con 1.07 al año en el grupo FF + VI y 1.21 por año en el grupo UME + VI (**Tabla 2**). La tasa anual de exacerbaciones severas que terminaron en hospitalizaciones en el grupo SITT fue de 0.13, en comparación con 0.19 del grupo UME + VI y la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves fue más reducida con SITT, independientemente del nivel de eosinófilos; el cambio en VEF1 y la mejoría en la puntuación total del SGRQ desde el inicio fueron significativamente mejores con SITT. Sin embargo, el riesgo de neumonía diagnosticada por un médico fue mayor con SITT que con UME + VI, según lo evaluado en un análisis de tiempo hasta el primer evento (Hazard ratio [HR] 1.53, IC 95%: 1.22-1.92, $p < 0.001$). Aunque no fue el objetivo principal del estudio, se encontró que la mortalidad por cualquier causa fue menor en el grupo de SITT.¹¹

El estudio FULFIL también comparó el uso de SITT (FF + UME + VI) vs. la doble terapia LABA + CI (formoterol + budesonida [FOR + BUD]) durante 24 semanas, y un subgrupo completó

Tabla 2. Tasas de exacerbaciones moderadas a graves durante el tratamiento por medicamento al ingreso al estudio IMPACT

Medicamento de base*	FF + UME + VI (IC 95%)	FF + VI (IC 95%)	UMEC + VI (IC 95%)
General	0.91 (0.87-0.95)	1.07 (1.02-1.12)	1.21 (1.14-1.29)
CI/LAMA/LABA	1.21 (1.13-1.28)	1.43 (1.35-1.53)	1.72 (1.58-1.87)
CI/LABA	0.70 (0.64-0.77)	0.85 (0.78-0.92)	0.94 (0.83-1.06)
LAMA/LABA	0.84 (0.73-0.98)	1.11 (0.95-1.29)	1.05 (0.86-1.29)
LAMA	0.65 (0.54-0.78)	0.75 (0.64-0.89)	0.61 (0.47-0.80)

IC: intervalo de confianza; FF: fuorato de fluticasona; CI: corticosteroide inhalado; IMPACT: Informing the Pathway of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment; LABA: agonistas $\beta 2$ de acción prolongada; LAMA: antagonistas de receptores muscarínicos de acción prolongada; UMEC: umeclidinio, VI: vilanterol. Las clases de medicamentos son mutuamente excluyentes. *Medicamentos tomados entre la fecha de selección - 3 días y la fecha de evaluación (inclusive).

Fuente: tomado y modificado de Lipson et al., 2020.¹¹

las 52 semanas. Participaron pacientes de ≥ 40 años con diagnóstico de EPOC, definidos como parte de Iniciativa Global para grupo de EPOC GOLD D con VEF1 $< 50\%$ p, evaluación de síntomas de acuerdo con CAT con un puntaje ≥ 10 y al menos dos exacerbaciones moderadas o una grave en el último año. A las 24 semanas, el grupo SITT presentó un incremento promedio de +142 ml del VEF1 remanente (IC 95%: 126-158) y el grupo FOR + BUD de -29 ml (IC 95%: -46 a -13); la diferencia fue estadísticamente significativa (171 ml; IC 95%: 148-194, $p \leq 0.001$). El cambio del valor basal en la puntuación del SGRQ fue de 26.6 unidades (IC 95%: 27.4-25.7) para el grupo SITT y de 24.3 unidades (IC 95%: 25.2-23.4) para el grupo de FOR + BUD. Para ambos extremos, las diferencias entre los grupos fueron significativas ($p < 0.001$), con una reducción importante en la tasa de exacerbaciones moderada/graves al comparar la SITT vs. la terapia dual de LABA + CEI (reducción de 35%, IC 95%: 14-51, $p=0.002$). Las tasas de incidencia de exacerbaciones moderadas a graves fueron 10% ($n=95$) y 14% ($n=126$) para SITT y FOR+BUD, respectivamente.¹²

Un metaanálisis comparó el uso de FF + UME + VI con otras terapias (LAMA + LABA y LABA + CI) a las 12 y 24 semanas, encontrando reducción en el número de exacerbaciones anuales, combinadas, moderadas y graves, mejor eficacia a largo plazo y mayor cambio en el VEF1 promedio contra el basal con la terapia FF + UME + VI vs. otros componentes.⁴

SITT EN INHALADOR DE DOSIS MEDIDA

En relación con el SITT en inhalador de dosis medida existen tres estudios importantes: TRILOGY, TRIBUTE y TRINITY. El estudio TRILOGY evaluó la eficacia de la formulación de DB + FFOR + BGLI en comparación con la combinación de dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol (DB + FFOR) en pacientes fumadores actuales o exfumadores con VEF1 $< 50\%$ p, reversibilidad de 10%, índice de exacerbaciones en el año previo de 1.2 y puntaje de 20 en el CAT. De los pacientes que recibieron DB + FFOR + BGLI, 47% eran fumadores activos con cuenta eosinofílica de 250 y VEF1 de 37%p. Se encontró que el grupo de DB + FFOR + BGLI fue superior al de DB + FFOR en función pulmonar remanente (81 ml, IC 95%: 52-109); la tasa de exacerbaciones moderadas y severas en el grupo de DB + FFOR + BGLI fue de 31% en comparación con el grupo de DB + FFOR, que fue de 35% (tasa de 0.77, IC 95%: 0.65-0.92; $p=0.005$, con una reducción significativa del 23%). Además, el grupo de DB + FFOR + BGLI presentó una mayor tendencia a mejorar la calidad de vida al año.¹⁴

El estudio TRIBUTE comparó la formulación extrafina de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio (DB + FFOR + BGLI) en un solo inhalador vs. un broncodilatador dual de indacaterol y glicopirronio (IND + GLI) en inhalador único en términos de la tasa de exacerbaciones moderadas a graves durante 52 semanas de tratamiento. La población estuvo constituida por 46% de fumadores activos con VEF1 de 36%p y reversibilidad de 8.4%, al menos una exacerbación moderada o grave de EPOC en los 12 meses previos, sintomáticos con puntaje CAT > 10 y eosinófilos en 240. Las tasas de exacerbación moderada a grave fueron 0.50 (IC 95%: 0.45-0.57) para DB + FFOR + BGLI y 0.59 (0.53-0.67) para IND + GLI con un RR=0.84 (0.72-0.99, $p=0.043$) a favor de DB + FFOR + BGLI. En cuanto a la calidad de vida, 41% de los pacientes del grupo de DB + FFOR + BGLI

mostró una mejoría de 4 puntos (respondedores) al término de las 52 semanas. El cambio del VEF1 desde el basal también fue mejor en el grupo de DB + FFOR + BGLI. En subgrupos con bronquitis crónica que recibieron DB + FFOR + BGLI, la tasa de exacerbación fue significativamente menor en comparación con quienes recibieron IND + GLI (RR=0.75, IC 95%: 0.60-0.93, $p=0.010$).¹³

El tercer estudio, TRINITY, comparó DB + FFOR + BGLI con tiotropio (TIO) y DB + FFOR + TIO (triple terapia abierta) en pacientes con puntaje de >10 en el CAT, 50% de ellos fumadores activos, VEF1 <50%p con al menos una exacerbación moderada/grave de EPOC en los últimos 12 meses, uso previo de CI + LABA, conteo de eosinófilos de 200, VEF1 de 37%p y reversibilidad de 7.8%. La tasa de exacerbación moderada a grave fue de 0.46 para DB + FFOR + BGLI; de 0.57 para TIO y de 0.45 para DB + FFOR + TIO (**Figura 1**).¹⁵

Para la semana 52, el VEF1 predosis en el grupo DB + FFOR + BGLI superó al del grupo TIO (mayor diferencia: 61o ml [370 a 860 ml]; $p<0.0001$), pero no fue inferior al de DB + FFOR +TIO (-300 ml [-330 a 270 ml]; $p=0.85$). Los cambios medios ajustados desde el inicio en la predosis de FEV1 en la semana 52 fueron de 820 ml (IC 95%: 0.065-0.100) para DB + FFOR + BGLI, de 210 ml (0.003-0.039) para TIO y de 850 ml (0.061-0.110) para DB + FFOR + TIO. Además, hubo un 38% de pacientes respondedores en VEF1 y 46 % en calidad de vida con BDP+FF+GB.¹⁵

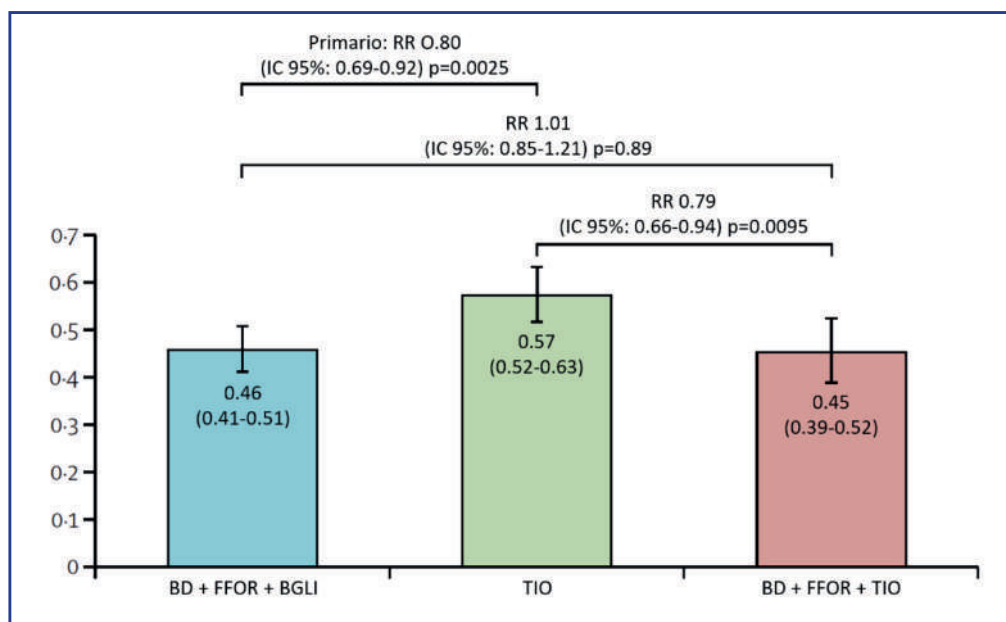


Figura 1. Exacerbaciones moderadas a severas de EPOC.

Fuente: imagen tomada y modificada de Vestbo et al., 2017.¹⁵

EFFECTO POSITIVO EN LA SOBREVIDA

El impacto sobre este desenlace fue el motivo que reposicionó a la triple terapia en la guía GOLD.¹⁶ En un análisis post hoc conjunto de los estudios TRILOGY, TRIBUTE y TRINITY se observó una tendencia a la baja de la mortalidad no respiratoria en pacientes sintomáticos con riesgo a presentar exacerbaciones tratados con BD + FFOR + BGLI, en comparación con aquellos tratados con TIO o con IND + GLI (HR= 0.72, p=0.096).¹⁷ En otro análisis secundario del estudio IMPACT (FF + UME + VI) se encontró una disminución de la mortalidad por cualquier causa (HR=0.72, IC 95%:0.53-0.99, p=0.042) en comparación con el uso de UMEC + VI en pacientes sintomáticos con historia de exacerbaciones.¹¹

LA NEUMONÍA NO DEBE SER “EL PELO EN LA SOPA”

En cuanto al temor de desarrollar neumonía con el uso de combinaciones con CI, es importante señalar que no debe ser fuente de preocupación. En primer lugar, la incidencia de neumonías en los diferentes estudios es menor al 5%; la presencia de CI aumenta en 2-3% el riesgo de neumonías, las cuales no ponen en peligro la vida de los pacientes, siendo las exacerbaciones de EPOC más riesgosas y letales. Curiosamente, los médicos más reacios al uso de CI suelen prescribir corticosteroides sistémicos, por lo que se requiere mayor capacitación e información.^{1,4,5,10,17,18}

En un análisis comparativo por superficie bajo las curvas clasificadas acumulativas (SU-CRA) entre SITT y broncodilatación dual, el primero demostró un desempeño superior para posicionarse como el mejor tratamiento para evitar el riesgo de exacerbaciones, favorecer la función pulmonar y reducir el riesgo de neumonía (Tabla 3).¹

IMPACTO FÁRMACO-ECONÓMICO

Un estudio en España y otro en Reino Unido demostraron que el inicio temprano de la MITT, dentro de los primeros 30 días posteriores a exacerbación grave de EPOC avanzado (VEF1

Tabla 3. Cuándo preferir triple terapia en combinación de dosis fija sobre broncodilatación dual

<p>Elección inmediata en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caso nuevo (de primera vez) muy obstruidos (VEF1 <50%p) y sintomáticos (CAT>10 puntos) • Exacerbador frecuente (≥2 exacerbaciones moderadas) o ≥1 exacerbación grave (hospitalización) en el año previo • Eosinófilos periféricos >300 células/μl • Pérdida significativa de función pulmonar (>50 ml por año) • Alta hospitalaria por exacerbación grave de EPOC

Fuente: tomado y modificado de Cazzola et al., 2022.²

<50%p) tiene un significativo impacto económico hasta 12 meses después de la exacerbación al reducir el consumo de recursos en salud, tanto en consultas, visitas a urgencias, hospitalizaciones, estancia hospitalaria por cualquier causa, además de reducir los efectos adversos y las exacerbaciones agudas, prolongando asimismo el tiempo entre una y otra exacerbación (**Tabla 3**).^{19,20}

EL TERCER DRAGÓN: GUARDIA CARDIOVASCULAR

El estudio KRONOS en pacientes que, en su mayoría, padecían EPOC GOLD B (síntomáticos no exacerbadores frecuentes) encontró que el inhalador de dosis medida (MDI) con tecnología de microesferas de fosfolípidos (Aerosphere®) y la combinación budesonida + formoterol + glicopirronio (BUD+FF+GB) fue superior en mejorar la función pulmonar y en disminuir en 52% la tasa de exacerbaciones moderadas/graves que las combinaciones de FF+GB, BUD+FF y BUD+FF en polvo (IPS).²¹

Por su parte, el estudio EROS, realizó un análisis retrospectivo de una base de datos de pacientes con registro de medicación con BUD+FF+GB y una exacerbación grave, dos moderadas o una moderada bajo tratamiento de mantenimiento y comparó aquellos que iniciaron la SITT temprana (<30 días) con los de inicio tardío (30-180 días) y muy tardío (>180 días), encontrando que la tasa de exacerbaciones se reduce en 24 y 34%, respectivamente, con una tasa anualizada paciente/año de 1.52, 2.0 y 2.30.²²

El estudio ETHOS en pacientes que, en su mayoría, padecían EPOC GOLD E (exacerbadores frecuentes, sólo 14% presentaba eosinófilos >300 células/ μ l) comparó la SITT MDI Aerosphere® BUD+FF+GB con FF+GB y BUD+FF, encontrando que, además de disminuir la tasa de exacerbaciones moderadas/graves en 24 y 13%, respectivamente. De forma interesante, demostró un beneficio en la sobrevida, con una protección relevante hacia las causas cardiovasculares; por ejemplo, una disminución de 49% de muerte vs. FF+GB (HR 0.51).²³ Proyectando el modelo del estudio ETHOS (aplicando sus criterios de inclusión) en población estadounidense y el servicio de Medicare, esta estimación matemática (estudio PROMETHEUS²⁴) predice evitar en 10 años hasta dos millones de exacerbaciones y prolongar 2.2 años la esperanza de vida de aquellos pacientes que utilizan SITT tempranamente.

De igual manera, el estudio PRIMUS²⁵ exploró en el sistema nacional de registros de reclamos de recetas en Estados Unidos (Medicare y Medicaid, con más de 24 mil pacientes) el resultado de iniciar una TT temprana en el primer mes de sufrir una exacerbación grave o dos moderadas de EPOC, encontrando una reducción importante de los costos del tratamiento al disminuir el número de exacerbaciones.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN LA TRIPLE TERAPIA

Las líneas de investigación en la triple terapia pueden ser muchas y muy variadas, profundizar en su estudio ayudara a los médicos a tomar mejores decisiones terapéuticas (**Tabla 4**).

Tabla 4. Líneas de investigación para determinar las circunstancias en las cuales preferir triple terapia fija por sobre broncodilatación dual

- ¿Si y cuándo agregar esteroides inhalados a la BD (LABA-LAMA) ofrece un beneficio clínico significativo real, además del efecto protector contra las exacerbaciones y que tipo de beneficio sería?
- ¿Quiénes se beneficiarían más de la broncodilatación dual y quiénes de la triple terapia?
- ¿La triple terapia impacta realmente en la sobrevida?
- ¿Si y cuándo es posible des-escalar de la triple terapia a broncodilatación dual?
- ¿La cuenta de eosinófilos periféricos realmente es un marcador útil para evaluar el riesgo de exacerbaciones y para elegir el tratamiento triple terapia vs. broncodilatación dual?
- ¿Si los factores de disponibilidad y accesibilidad a los medicamentos pesan en su elección (triple terapia y broncodilatador dual)?

Fuente: tomado y modificado de Cazzola et al., 2022.²

CONCLUSIONES

- Cada vez existen más opciones de SITT en el mercado. Es importante conocerlas, tanto sus beneficios como sus contraindicaciones, para tomar la decisión con base en las características de cada paciente en particular.
- El efecto de la SITT sobre la función pulmonar, tasa de exacerbaciones, calidad de vida y reducción de síntomas es mejor al compararla con monoterapia, LABA + CI y LABA + LAMA.
- El alto posicionamiento de la triple terapia en la última versión de la Guía GOLD se debe a su efecto alentador en la sobrevida de los pacientes.
- Con nuevas evidencias por venir, la triple terapia tomará mayor protagonismo en el manejo de la EPOC, al mejorar el apego y al reducir los costos y consumo de recursos en salud.

FUENTES CONSULTADAS

1. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2018;52(6):1801-1806.
2. Cazzola M, Rogliani P, Laitano R et al. Beyond dual bronchodilation – Triple therapy, when and why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:165-180.
3. Zheng Y, Zhu J, Liu Y et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;363:k4388.
4. Ismaila AS, Haeussler K, Czira A et al. Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) triple therapy compared with other therapies for the treatment of COPD: a network meta-analysis. *Adv Ther.* 2022;39(9):3957-3978.
5. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic

- obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356(8):775-789.
6. Wurst K, Shukla A, Muellerova H et al. Disease burden in COPD patients in the first 24 months following diagnosis in a UK primary care setting. *Eur Respir J.* 2013;42(Suppl 57):4712.
 7. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2207-2217.
 8. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1128-1138.
 9. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(8):545-555.
 10. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1285-1294.
 11. Lipson DA, Crim C, Criner GJ et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1508-1516.
 12. Lipson DA, Barnacle H, Birk R et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):438-446.
 13. Papi A, Vestbo J, Fabbri L et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076-1084.
 14. Singh D, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10048):963-973.
 15. Vestbo J, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler extrafine therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10082):1919-1929.
 16. Agustí A, Celli BR, Criner GJ et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J.* 2023;61(4):2300239.
 17. Fabbri L, Singh D, Roche N et al. Reduction in fatal events with extrafine inhaled corticosteroid (ICS)-containing medications: results of stratified safety pooled analysis of the TRILOGY, TRINITY and TRIBUTE studies. *Eur Resp J.* 2018;52(Suppl. 62):OA1659.
 18. Johansson G, Janson C, Stallberg B et al. COPD exacerbations and pneumonia on triple therapy (fixed ICS/LABA combinations and Tiotropium). Does the choice of ICS/LABA matters? *Am J Resp Crit Care Med.* 2023;207:A2442.
 19. Sicras Mainar A, Huerta A, Navarro Artieda R et al. Economic impact of delaying initiation with multiple-inhaler maintenance triple therapy in Spanish patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2121-2129.
 20. Sansbury LB, Wood RP, Anley GA et al. Quantifying the economic impact of delayed multiple-inhaler triple therapy initiation in patients with COPD: a retrospective cohort study of linked electronic medical record and hospital administrative data in England. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:2795-2808.
 21. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):747-758. Erratum in *Lancet Respir Med.* 2018;6:747-758.
 22. Strange C, Tkacz J, Schinkel J et al. Exacerbations and real-world outcomes after single-inhaler triple therapy of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate, among patients with COPD: results from the EROS (US) study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:2245-2256.
 23. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med.* 2020;383(1):35-48.
 24. Criner G, Martinez F, Gandhi H et al. PROMETHEUS: Long-term exacerbation and mortality benefits of implementing single-inhaler triple therapy in the US COPD population. *J Health Econ Outcomes Res.* 2023;10(1):20-27.
 25. Tkacz J, Evans KA, Touchette DR et al. PRIMUS - Prompt Initiation of Maintenance Therapy in the US: a real-world analysis of clinical and economic outcomes among patients initiating triple therapy following a COPD exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:329-342.

ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN PACIENTES CON EPOC

Aimeé Janeth Flores Vargas, Rocío Nayeli Sánchez Santillán, Arturo Orea Tejeda

*Acaba de una vez, de un solo golpe.
¿Por qué quieres matarme poco a poco?
Si va a llegar el día que me abandones,
prefiero, corazón, que sea esta noche.*

José Alfredo Jiménez

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o EPOC se caracteriza por la limitación crónica del flujo de aire y es actualmente la cuarta causa de enfermedades crónicas a nivel mundial; se espera que en 2030 se ubique en el tercer lugar. Por su parte, la enfermedad cardiovascular es una comorbilidad y segunda causa de muerte entre los pacientes con EPOC.

Existe una alta prevalencia (64%) de anomalías ecocardiográficas significativas en pacientes con EPOC; en 27% de los casos afecta al corazón izquierdo y en 48% al derecho. Estudios recientes han sugerido posibles mecanismos que podrían explicar la asociación entre la disfunción del ventrículo izquierdo y la EPOC. En la experiencia del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, se han encontrado alteraciones ecocardiográficas de acuerdo con el grado de obstrucción evaluado mediante GOLD.

En este capítulo se revisan las causas y cambios encontrados en los estudios ecocardiográficos de pacientes con EPOC. Las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas, en especial de cavidades derechas, se relacionan con la severidad de la patología pulmonar, por lo que el ecocardiograma debe ser un estudio de rutina en la evaluación de pacientes con EPOC.

DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye una causa importante de morbilidad crónica, se sitúa como la cuarta causa de muerte en todo el mundo y su prevalencia se relaciona de manera inversa con la posición socioeconómica. La EPOC se caracteriza por síntomas respiratorios como disnea, tos y/o producción de esputo. La limitación crónica del flujo aéreo es producida por la combinación de vías aéreas pequeñas que ocurre en la bronquiolitis obstructiva y la destrucción del parénquima durante la enfermedad enfisematosa.¹

FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo observado para desarrollar EPOC es el fumar tabaco; también se han observado otros factores como diversos tipos de consumo de tabaco (pipa, puro, etcétera) o marihuana, la exposición al humo de tabaco ambiental, contaminación atmosférica ambiental en el exterior, laboral (polvos orgánicos e inorgánicos), a productos químicos y al humo en espacios interiores (combustible de biomasa para cocinar). Incluso se han descrito factores genéticos como el déficit hereditario de α -1 antitripsina, bajo peso al nacer e infecciones respiratorias.¹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes que refieren disnea, tos crónica, producción de esputo, acompañado de antecedentes de exposición a factores de riesgo. Es necesario realizar una espirometría para establecer el diagnóstico de certeza, con una FEV1/FVC postbroncodilatador por debajo del límite inferior de normalidad (LIN) para confirmar la limitación persistente del flujo aéreo. La enfermedad se clasifica de acuerdo con la gravedad de la limitación del flujo aéreo con base en el volumen espirado en un segundo (FEV1) postbroncodilatador y su relación con la capacidad vital forzada (FVC), <LIN, en leve, moderada, grave y muy grave (**Tabla 1**).¹

COMORBILIDADES

La EPOC es un proceso crónico en el que coexiste un gran número de comorbilidades; con frecuencia se observa cáncer de pulmón como la principal causa de muerte, pero también las enfermedades cardiovasculares (ECV) son muy comunes. Otras comorbilidades no tan frecuentes son osteoporosis, reflujo gastroesofágico, depresión, ansiedad y apnea obstructiva del sueño.² El reflujo gastroesofágico y las infecciones son las causas más comunes de exacerbaciones en la EPOC.³

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo en la EPOC de acuerdo con el reporte GOLD

Reporte GOLD	Clasificación	Medición
En pacientes con FEV1/FVC <0.70		
GOLD 1	Leve	FEV1 >80% del predicho
GOLD 2	Moderada	50% ≤ FEV1 < 80% del predicho
GOLD 3	Grave	30% FEV1 < 50% del predicho
GOLD 4	Muy grave	FEV1 < 30% del predicho

Fuente: elaborado con información de GOLD 2018.¹

El desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC) es bastante común; su coexistencia con EPOC ocurre sobre todo en personas con factores de riesgo, mayor edad, sexo masculino e historia de tabaquismo. Se expresan con una clínica similar: dificultad respiratoria, fatiga, intolerancia al ejercicio y tos crónica. La prevalencia de IC en EPOC ha ido en aumento, asociándose con un mayor número de hospitalizaciones.^{2,3}

ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN PACIENTES CON EPOC

Se ha descrito una alta prevalencia (67%) de anomalías ecocardiográficas significativas en pacientes con EPOC; en 27% de los casos se ve afectado el corazón izquierdo y en 48% el derecho. La dilatación de la aurícula izquierda y la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) se encuentran presentes en 20-30% de los pacientes, mientras que la disfunción sistólica del VI se ha identificado en 13.3% de los casos.

Estudios recientes han sugerido posibles mecanismos que podrían explicar la asociación entre la disfunción del VI y la EPOC. Primero, la disfunción vascular de las arterias sistémicas evaluada mediante vasodilatación mediada por flujo, rigidez arterial o aumento del grosor de la íntima carotídea es más prevalente en la EPOC y podría explicar la asociación con anomalías subclínicas del VI. En segundo lugar, la presencia de enfisema se ha relacionado con deterioro del llenado del VI; es comprensible que la hiperinflación y el aumento de la presión intratorácica producida por el enfisema afecten la función cardiaca al disminuir la precarga ventricular y el aumento de la postcarga del VI. En tercer lugar, la hipoxemia crónica también dañaría la relajación miocárdica. Finalmente, la influencia de la sobrecarga de presión crónica del ventrículo derecho (VD) en el tabique interventricular también puede poner en

peligro el llenado del VI y alterar su tensión longitudinal y circunferencial. Cualquiera que sea el mecanismo, la disfunción del VI impacta negativamente en la supervivencia del paciente con EPOC.

Respecto al VD, se ha observado dilatación en 30% de los pacientes, más pronunciada en aquellos con hipertensión pulmonar. En la EPOC, es importante evaluar el VD porque sus alteraciones estructurales o su disfunción se asocian con una capacidad limitada para realizar ejercicio y con un pronóstico ominoso. La disfunción subclínica del VD detectada por ecocardiografía podría estar presente en pacientes con obstrucción leve al flujo de aire, ya que la hipertrofia del VD, evaluada por resonancia magnética, se ha demostrado en pacientes con EPOC sin hipertensión pulmonar. Por otra parte, la regurgitación tricúspidea puede no estar siempre presente en la EPOC, lo que limita la posibilidad de estimar la presión arterial sistólica pulmonar (PSAP). En general, estas observaciones sugieren que los cambios morfológicos y funcionales del VD podrían ser evidencia temprana del desarrollo de sobrecarga en la fase inicial de la enfermedad.⁴

El diagnóstico previo de enfermedad cardíaca se relacionó con una mayor prevalencia de anomalías ecocardiográficas en el corazón izquierdo del paciente con EPOC, pero también ha sido observada una falta de asociación entre la presencia de factores de riesgo cardiovascular y anomalías ecocardiográficas. Se ha sugerido que la EPOC podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos estructurales y funcionales del corazón.⁵

Fumar es un factor de riesgo tanto para EPOC como para ECV y podría explicar dichos hallazgos. La evidencia creciente sugiere que la EPOC puede inducir daño vascular por mecanismos independientes al tabaquismo y la hiperinflación pulmonar puede afectar directamente la función ventricular. Este hallazgo concuerda con la falta de asociación entre la gravedad de la EPOC y la comorbilidad cardíaca; es decir, que la EPOC favorece el desarrollo de ECV.²

Los pacientes con función pulmonar limitada también presentan un riesgo mayor de insuficiencia cardíaca izquierda. Existe suficiente literatura que describe signos ecocardiográficos de disfunción diastólica del VI en la EPOC, la cual se caracteriza por aumento de la rigidez, incremento de la presión diastólica final del VI, crecimiento de la aurícula izquierda y edema pulmonar.⁶

ASOCIACIÓN ENTRE INSUFICIENCIA CARDIACA Y EPOC

La ECV contribuye a una significativa morbimortalidad en la EPOC. Alrededor de 30% de los pacientes con EPOC morirá por alguna causa cardiovascular; sin embargo, su prevalencia y los mecanismos de asociación no han sido totalmente esclarecidos.⁷

Ambas afecciones comparten al tabaquismo como un factor de riesgo importante para su desarrollo, aunque fumar, de manera aislada, no explica por completo esta relación. Se han sugerido diversos razonamientos, entre los que se incluyen la inflamación sistémica de bajo perfil, disfunción vascular e hiperinflación pulmonar. Además, la hipertensión pulmonar (una complicación frecuente de la EPOC) y la resultante disfunción ventricular son predictivas

de supervivencia en la EPOC. Dadas las implicaciones pronósticas de la ECV en la EPOC, su detección temprana podría servir como guía para el tratamiento adecuado y, eventualmente, mejorar la supervivencia. La prevalencia, desarrollo y evolución de la comorbilidad cardiovascular en la historia natural de la EPOC no han sido completamente dilucidadas.⁸

Hace unos 70 años, la insuficiencia pulmonar crónica se definía por la presencia de síntomas respiratorios con evidencia de enfisema pulmonar en la radiografía simple de tórax; décadas después se añadió la obstrucción del flujo de aire en la espirometría, convirtiendo a la insuficiencia pulmonar crónica en una enfermedad consolidada. Actualmente, la combinación de insuficiencia pulmonar más dilatación cardíaca y arterial pulmonar se conoce como insuficiencia cardiopulmonar. El impacto del enfisema en el flujo sanguíneo se asocia con hipertrofia ventricular izquierda, un factor de riesgo conocido para insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida (IC-FEr).⁶

La IC y la EPOC pueden dificultar el diagnóstico de una o de la otra, debido a que comparten signos y síntomas y a que la interpretación de la espirometría resulta complicada, sobre todo en pacientes con IC. La espirometría debe realizarse cuando el paciente esté estable y euvolémico durante, al menos, tres meses para evitar la confusión con congestión pulmonar que causa obstrucción externa de alveolos y bronquiolos. La asociación entre ambas entidades produce un peor estado funcional y un peor pronóstico en pacientes con IC-FEr.⁹

La seguridad de los inhaladores pulmonares cardioactivos en el tratamiento de la EPOC en el largo plazo no está del todo establecida, por lo que debe reconsiderarse su empleo en pacientes con IC-FEr, particularmente porque su beneficio en pacientes con EPOC es solamente sintomático, sin efectos claros en la mortalidad. Los corticoesteroides orales causan retención de sodio y agua, lo que empeora la IC, pero con los corticoesteroides inhalados no es probable que esto ocurra. La hipertensión pulmonar puede complicar la EPOC grave de larga duración, además de aumentar la probabilidad de IC derecha y congestión. La ventilación no invasiva, en combinación con tratamiento convencional, ofrece mejores resultados en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda debida a la exacerbación hipercápnica de la EPOC o la IC en caso de edema pulmonar agudo.^{3,9}

Por otra parte, la IC-FEr suele ocurrir en pacientes con EPOC; una función pulmonar pobre es factor de riesgo independiente para este tipo de IC. La razón principal para que incremente la prevalencia de IC en EPOC, es el aumento de la cardiopatía aterosclerótica debido a la alta prevalencia de pacientes que fuman. Además, las estrategias de manejo ventilatorio para los volúmenes pulmonares en estas condiciones requieren más presión intratorácica negativa, lo que puede causar edema pulmonar como resultado del aumento de los gradientes de presión hidrostática y mayor postcarga del VI.¹⁰

COR PULMONALE

La definición de la cardiopatía conocida como cor pulmonale contempla hipertrofia del VD que puede progresar hasta la falla cardíaca de este ventrículo. Esta cardiopatía ocurre clásicamen-

te en un subconjunto de pacientes con EPOC y otras formas de hipertensión pulmonar. El cor pulmonale es común en la EPOC y se caracteriza por hiperinflación pulmonar, atrapamiento de aire, retención de dióxido de carbono y fracción de expulsión preservada, pero es rara en el tipo de EPOC en la que el enfisema es predominante y se asocia con reducción del gasto cardiaco.¹⁰

RELACIÓN DEL GRADO DE ENFISEMA PULMONAR CON ALTERACIONES CARDIACAS MEDIDAS POR TAC

El enfisema se define, en términos anatómicos, como la dilatación anormal y permanente de los espacios aéreos distales al bronquio terminal con destrucción de sus paredes y sin signos de fibrosis. Clínicamente, la disnea es su síntoma principal.⁸

Un mayor grado de enfisema, medido por tomografía axial computarizada (TAC) y una mayor obstrucción del flujo de aire medida por espirometría fueron asociados con volúmenes telediastólicos del VI más pequeños; conservándose, en contraste, la fracción de expulsión del VI. Estos hallazgos indican que los cambios hemodinámicos subclínicos ocurren con enfisema leve y obstrucción del flujo de aire. El efecto aparente del enfisema en el volumen telediastólico del VI y en el gasto cardiaco fue similar al de los factores de riesgo cardiaco entre los fumadores y no fumadores. Los efectos de la EPOC y el enfisema en el corazón han sido reconocidos durante mucho tiempo, pero se han estudiado principalmente en la EPOC muy grave. Los datos clínicos sobre la hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar más leve son limitados debido a la necesidad de verificarla mediante cateterismo cardiaco derecho.⁷ Se ha demostrado que, independientemente de la edad, el porcentaje de enfisema basado en la TAC es el principal determinante del llenado del VI en población general y en EPOC, respectivamente.⁶

MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON EPOC

En un estudio que incluyó 5,696 pacientes con EPOC se observó un aumento en el riesgo de infarto al miocardio (razón de tasas de incidencia [IRR] 2.58; IC 95%: 2.26-2.95) y accidente cerebrovascular (IRR 1.97; IC 95%: 1.66-2.33) en los días a semanas después de una exacerbación de EPOC.⁸ Por su parte, en un ensayo farmacológico con 911 pacientes con EPOC moderado a grave (volumen espiratorio forzado en un segundo [FEV1] <60% del valor teórico), se encontró que, al menos en 27% de los casos, la causa de la muerte fue cardiovascular. Se ha estimado que, por cada 10% de disminución del FEV1, la mortalidad cardiovascular aumenta 28% y los eventos coronarios no fatales en casi 20%.⁸

Aproximadamente, 30% de los pacientes con EPOC morirá por causas cardiovasculares; por lo tanto, una mejor comprensión de la asociación entre la EPOC y la ECV podría reducir la morbilidad, en especial si la ECV se identifica y/o previene tempranamente las medidas apropiadas.¹

EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN EL INER

En la experiencia de los autores, y con el propósito de evaluar las alteraciones ecocardiográficas de pacientes con EPOC según el grado de obstrucción, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) se realizó un estudio transversal en pacientes mayores de 40 años con diagnóstico confirmado de EPOC. Se excluyeron aquellos con VIH y cáncer. Todos los pacientes que participaron fueron sometidos a ecocardiograma transtorácico, para dividirlos posteriormente de acuerdo con el grado de obstrucción que establece la clasificación GOLD (**Tabla 2**).

Tabla 2. Pacientes que participaron en el estudio transversal del INER

	Total n= 155	GOLD I n=27 (17.4)	GOLD II n=60 (38.7)	GOLD III n=46 (29.6)	GOLD IV n=22 (14.1)	P
Mujer (n)	79 (50.97)	11 (40.7)	34 (56.7)	24 (52.2)	10 (45.5)	0.531
Edad (años)	70.7 ±10.71	73.18±11.78	72.38±9.18	69.48±8.1	65.72±11.32	0.378
Tabaquismo (%)	104 (67.5)	18 (66.67)	40 (66.67)	32 (69.57)	14 (66.67)	0.064
Humo de leña (%)	60 (39.2)	14 (53.8)	23 (38.3)	18 (39.1)	5 (23.8)	0.229
HTA (%)	80 (51.6)	17 (62.96)	26 (43.33)	23 (50.00)	14 (63.64)	0.225
Diabetes (%)	41 (26.4)	9 (33.33)	16 (26.67)	11 (23.91)	5 (22.73)	0.809
Enfermedad cardiaca (%)	47 (29.5)	9 (19.15)	15 (31.91)	17 (36.17)	6 (12.77)	0.578
Asma (%)	10 (6.4)	2 (7.41)	3 (5.08)	4 (8.70)	1 (4.55)	0.879
SAOS (%)	34 (21.9)	5 (18.52)	13 (21.67)	12 (26.09)	4 (18.18)	0.842
TEP (%)	11 (7.1)	2 (7.41)	4 (6.67)	1 (2.17)	4 (18.18)	0.129
TVP (%)	24 (15.0)	3 (11.11)	14 (23.33)	3 (6.52)	1 (4.55)	0.037
HAP (%)	42 (27.1)	6 (22.22)	13 (21.67)	16 (34.78)	7 (31.82)	0.416
Tiroideas (%)	20 (12.9)	5 (18.52)	8 (13.33)	4 (8.70)	3 (13.64)	0.118
Dislipidemia (%)	27 (17.4)	6 (22.22)	15 (25.00)	5 (10.87)	1 (4.55)	0.081

Las variables categóricas se presentan como porcentaje (%). HAP: hipertensión arterial pulmonar; HTA: hipertensión arterial sistémica; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Fuente: elaboración de los autores con información del estudio realizado en el INER.

Tabla 3. Alteraciones ecocardiográficas según la severidad de la EPOC

	Total	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV	p
DDVI (cm) (n=140)	42.9±6.5	44.8±7.3	43.3±5.3	41.2±5.2	43.1±9.6	0.002
PP (cm) (n=137)	11.7±10.6	10.2±1.7	14.1±1.6	10.0±1.7	11.2±7.9	0.000
Masa estimada VI (g) (n=82)	153.9±46.4	152.1±45.7	161.5±50.9	138.5±33.97	172.3±55.1	0.228
Índice de masa VI (g/m ² SC) (n=79)	88.8±20.6	88.8±23.1	92.4±20.9	82.4±16.7	92.3±25.2	0.475
Grosor parietal relativo VI (n=76)	0.49±0.09	0.48±0.07	0.5±0.09	0.49±0.12	0.47±0.04	0.049
FEVI (%) (n=152)	63.1±9.7	58.3±12.3	64.0±8.0	64.3±7.6	64.4±12.5	0.002
E _{septal} (cm/s) (n=63)	6.38±1.8	6.2±2.1	6.2±1.8	6.6±1.9	6.3±1.0	0.628
E _{lateral} (cm/s)	8.48±2.45	8.42±2.14	8.37±2.42	8.64±3.08	8.8±1.21	0.260
Vel. máxima tricuspídea (m/s) (n=79)	2.9±0.6	2.9±0.5	2.8±0.5	3.1±0.8	3.1±0.4	0.027
Gte máximo de relajación (mmHg) (n=79)	37.4±17.4	34.9±9.7	34.2±13.6	43.3±25.6	39.8±10.0	0.000
Anillo aórtico indexado (cm/m ² SC) (n=73)	12.0±3.5	12.7±1.8	12.1±4.5	11.4±2.8	11.5±1.1	0.000
Diámetro basal VD (mm) (n=122)	38.3±9.1	37.5±8.7	38.6±9.6	38.8±9.4	37.3±8.1	0.828
TAPSE (mm) (n=126)	21.0±4.8	19.5±3.8	21.17±4.0	20.6±4.5	24.1±7.8	0.003
FAC VD (%) (n=113)	40.6±6.5	37.4±10.0	41.0±5.6	41.0±5.6	41.7±3.4	0.000
SIV (cm) (n=138)	11.6±5.9	11.2±2.0	11.6±2.5	11.0±2.2	13.4±1.4	0.000
Vol. AD indexado (ml/m ² SC) (n=103)	34.7±16.6	38.9±28.9	32.0±12.7	35.0±11.8	40±18.4	0.000
Vol. AI indexado (ml/m ² SC) (n=106)	36.6±12.8	40.2±20.2	35.2±10.0	37.1±13.2	36±7.4	0.001
Relación E _e (n=62)	60.5±6.8	7.2±2.5	7.1±3.0	7.3±2.8	5.4±3.8	0.805
PSAP (mmHg) (n=147)	44.9±17.7	43.5±12.2	41.3±14.1	48.8±23.3	48.4±16.8	0.000
Anillo aórtico (cm/m ² SC) (n=117)	21.8±3.6	22.6±3.7	21.2±2.9	22.2±4.4	21.8±3.4	0.074
Diámetro medio VD (mm) (n=80)	26.9±6.5	25.4±6.0	27.1±6.8	27.3±7.1	27.7±5.2	0.783
Longitud VD (mm) (n=89)	73.3±17.7	66.6±17.8	76.7±13.2	74.1±21.1	70.1±22.7	0.053
S _{tricuspídea} VD (n=77)	11.3±1.8	11.1±2.5	11.6±1.7	11.0±1.5	10.4±1.6	0.139

Fuente: elaboración de los autores con información del estudio realizado en el INER.

RESULTADOS

Se evaluaron 155 pacientes, de los cuales 50.9% fueron mujeres y la edad promedio fue de 70.7 ± 10.71 años. Se observó una mayor prevalencia de exposición a tabaquismo que a humo de leña y la comorbilidad más prevalente fue la hipertensión arterial sistémica (HTA). Se dividieron en cuatro grupos según el grado de obstrucción por GOLD, encontrándose diferencias significativas entre los grupos, como presión pulmonar, gradiente máximo de regurgitación tricúspideo, velocidad máxima tricúspidea y presión sistólica de la arteria pulmonar. No se encontraron diferencias significativas en los diámetros del VI (**Tabla 3**).

CONCLUSIONES

Las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas, en especial de cavidad derecha, se relacionan con la severidad de la patología pulmonar, por lo que el ecocardiograma debe utilizarse de forma rutinaria en la evaluación de pacientes con EPOC, quienes suelen desarrollar alteraciones en las estructurales del corazón con un impacto importante en el pronóstico.

FUENTES CONSULTADAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Reporte 2018. Tomado de <www.goldcopd.org>. Consultado el 2 de enero de 2023.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Ginebra, OMS, 2020.
3. De Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V et al. Influence of COPD on outcomes of patients hospitalized with heart failure: analysis of the Spanish National Hospital Discharge Database (2001-2015). *Int J Cardiol.* 2018;269:213-219.
4. Freixa X, Portillo K, Paré C, García-Aymerich J et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J.* 2013;41(4):784791.
5. Barr RG. Rethinking chronic obstructive pulmonary disease. Chronic pulmonary insufficiency and combined cardiopulmonary insufficiency. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(Suppl1):S30-S34.
6. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med.* 2010;362(3):217-227.
7. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021;397(10292):2337-2360.
8. Broms U, Silventoinen K, Madden PAF et al. Genetic architecture of smoking behavior: a study of Finnish adult twins. *Twin Res Hum Genet.* 2006;9(1):64-72.
9. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) – Guía española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(Suppl1).
10. Almagro P, López F, Cabrera FJ et al. Comorbilidades en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis comparativo de los estudios ECCO y ESMI. *Rev Clin Esp.* 2012;212(6):281-286.
11. Cunalata-Paredes AV, Gea-Izquierdo E. COPD in the major nonsmoking adult: a systematic review and meta-analysis. *Arch Environ Occup Health.* 2021;76(6):319-329.

UTILIDAD DEL ENTRENAMIENTO FÍSICO EN LA FRAGILIDAD DE PACIENTES CON EPOC

Juan Carlos García Hernández, Esperanza de Lourdes Trejo Mellado, Susana Galicia Amor

*Mar, no puedes abarcar,
aunque quisieras, más que yo.
Yo, que quiero a fuerza
adueñarme de ese amor
pero siempre mi vida se detiene en la orilla
que Dios también a mí me señaló.*

José Alfredo Jiménez

RESUMEN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) será la tercera causa de mortalidad en 2030. Este padecimiento se caracteriza por limitación progresiva y persistente del flujo de aire y 10% de los pacientes que lo presentan son mayores de 40 años. Esto último, en combinación con los efectos sistémicos, se suma al deterioro funcional que pone en riesgo la independencia y la calidad de vida.

La disfunción musculoesquelética conduce a una disminución en la actividad física, lo que en los pacientes con EPOC es aún más notoria. La rehabilitación pulmonar debe ocupar un lugar predominante en el tratamiento no farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica para controlar la disnea y disminuir la fatiga, así como para mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud.

El ejercicio es la piedra angular del programa de rehabilitación pulmonar, por lo que en el presente capítulo se enfatizan los efectos de la disfunción muscular desencadenados por

la enfermedad, se demuestra la predisposición de desarrollar el síndrome de fragilidad y se resume la propuesta de métodos de evaluación entrenamiento físico para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

INTRODUCCIÓN

La disfunción muscular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye una de las complicaciones más importantes con repercusiones negativas en la capacidad para realizar ejercicio y en la calidad de vida del paciente.¹

La EPOC es la enfermedad respiratoria en la que más se ha estudiado la disfunción muscular. Se estima que está presente en al menos un tercio de los pacientes con esta afección, incluso en fases precoces. La disfunción muscular es aún más significativa en los miembros inferiores, lo que compromete la capacidad de marcha y tiene efectos devastadores en la vida diaria de los pacientes.²

DISFUNCIÓN MUSCULAR

La integridad muscular, el bienestar general y el estado nutricional se asocian de forma indirecta con elementos relevantes para los resultados de la EPOC, como la susceptibilidad a las infecciones, la reducción de la densidad mineral ósea y la disminución de la tasa de exacerbaciones.²

Existen tres dominios utilizados para caracterizar la integridad muscular:

1. *Clínico-funcional*: utilizado para apreciar el trabajo muscular, generalmente en forma de resistencia y fuerza.

- a) La fuerza muscular es la capacidad de generar la fuerza máxima en un solo momento.
- b) La resistencia muscular es la capacidad de generar fuerza submáxima sostenida en el tiempo. Depende relativamente de la composición del tipo de fibra de los músculos involucrados y su capacidad oxidativa.
- c) La identificación de la disfunción muscular mediante la fuerza y la resistencia es útil para determinar el trabajo muscular real en el entorno clínico.

2. *Metabólico*: es la capacidad de las fibras musculares para transformar la energía química en trabajo mecánico generado por el motor molecular de la miosina, que está estrechamente relacionado con el uso de oxígeno, la generación de ATP y el manejo del calcio intracelular.

- a) Las fibras tipo I son de contracción lenta, tienen un metabolismo predominantemente oxidativo y son más resistentes a la fatiga que las fibras tipo II.
- b) Las fibras tipo II son de contracción rápida, dependen más del metabolismo anaeróbico y se fatigan con mayor facilidad.

c) La composición del tipo de fibra puede cambiar en presencia de EPOC en un proceso conocido como “cambio de fibra”, lo que hace al diafragma más eficiente metabólicamente y menos a los músculos de las extremidades inferiores.²

d) Los pacientes con EPOC muestran un cambio en la composición de la fibra muscular de tipo I a tipo II.³

3. **Anatómico:** Se refiere a la cantidad total de masa muscular disponible para generar trabajo.

a) La atrofia muscular es un término general que define una reducción en el tamaño de las fibras musculares, la cual suele ser un signo de catabolismo proteico neto.

b) La sarcopenia es también una forma específica de pérdida de masa muscular que ocurre en edades avanzadas sin relación con la pérdida de peso.

c) La atrofia muscular y la sarcopenia son categorías entrelazadas en los pacientes con EPOC, dado que muchos de ellos son de edad avanzada y pueden tener insuficiencia cardíaca, diabetes y/u otras condiciones asociadas con diferentes causas de disfunción muscular.²

Por lo tanto, la combinación de estos dominios (clínico-funcional, metabólico y anatómico) conducirán a formas únicas de disfunción muscular.

El concepto de disfunción muscular incluye la presencia de, al menos, una de las siguientes condiciones:

1. Debilidad muscular, caracterizada por la disminución de fuerza muscular.

2. Resistencia reducida.

3. Fatiga muscular, la cual implica pérdida temporal de la función contráctil que puede revertirse con el reposo. Puede ser parcial o completa, implicando en este último caso la incapacidad total para mantener el esfuerzo. La fatiga muscular puede identificarse mediante indicadores neurofisiológicos o mecánicos que revelan la incapacidad transitoria para realizar una tarea objetivo. Los indicadores vuelven a un nivel fisiológico en condiciones de reposo.

Es importante destacar que la debilidad, la resistencia reducida y la fatiga muscular pueden estar presente simultáneamente en el mismo paciente. Además, un músculo débil se fatigará con mayor facilidad.

La disfunción muscular en la EPOC es el resultado final de una interacción de varios factores que, a su vez, inducen muchos eventos moleculares y celulares dentro del músculo.⁴

Existen diversos factores genéricos y específicos de la EPOC que contribuyen a la disfunción muscular. Los factores genéricos se refieren a cambios relacionados con la edad y la inactividad; los específicos incluyen inflamación, estrés oxidativo, hipoxia, estado nutricional deficiente, tabaquismo y consumo de corticoesteroides orales. Los pacientes con EPOC muestran también un patrón de debilidad muscular compatible con el desuso y mayor reducción de la fuerza de los músculos de los miembros inferiores en comparación con los de los miembros superiores.⁵

FRAGILIDAD Y EPOC

La fragilidad se define como una condición de reserva fisiológica disminuida que conduce a un estado vulnerable y aumenta el riesgo de resultados adversos para la salud cuando se expone a un factor estresante en adultos mayores. Se ha conceptualizado como un estado previo a la discapacidad; sin embargo, también puede describirse como coexistente con la discapacidad.⁶

Esta condición se relaciona con el proceso de envejecimiento y con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Se ha demostrado que los pacientes con enfermedad crónica experimentan un declive acelerado hacia un estado de fragilidad, en tanto que los pacientes con enfermedad crónica pulmonar y fragilidad presentan una mortalidad más alta que aquellos que solamente presentan fragilidad (**Figura 1**).⁷

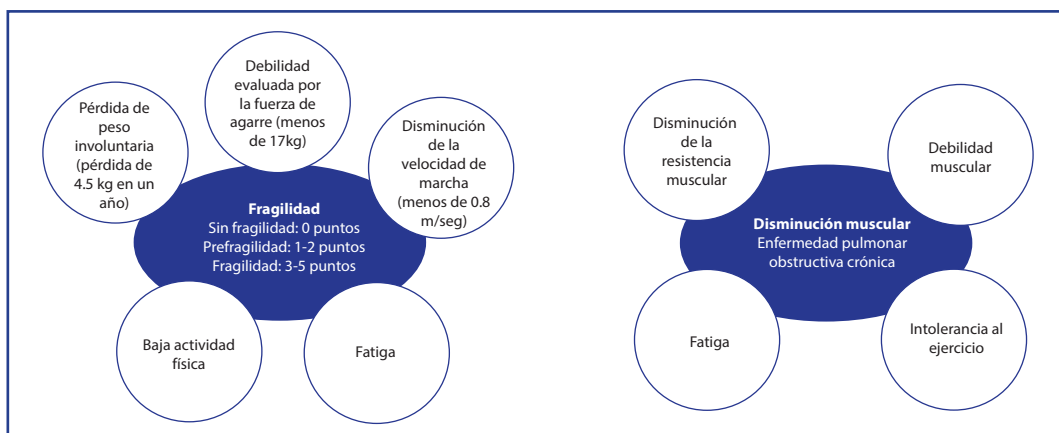


Figura 1. Características principales de la fragilidad y la disfunción muscular en EPOC.

Fuente: imagen elaborada con información de Barreiro et al., 2015,¹ Lee et al., 2020⁶ y Attwell et al., 2017.⁷

Se ha demostrado que la fragilidad y el deterioro respiratorio están fuertemente relacionados entre sí. A medida que los pacientes con EPOC se deterioran, se vuelven cada vez más inactivos, van perdiendo fuerza muscular y desarrollando sarcopenia y fragilidad. Las personas con enfermedad pulmonar también experimentan problemas de movilidad, reducción de la marcha y caídas, lo que contribuye a una alta prevalencia de fragilidad en la EPOC.⁷ La prevalencia de debilidad muscular en personas con EPOC oscila entre 20 y 40%, empeorando con la gravedad de la enfermedad. La masa muscular, la fuerza y la función física también son componentes de las evaluaciones de fragilidad física y sarcopenia, que están ganando cada vez más atención en la literatura sobre EPOC.⁵

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA FRAGILIDAD EN EPOC

De acuerdo con las pautas del Colegio Americano de Medicina Deportiva (ACSM), la evaluación de la función muscular es específica para cada grupo muscular evaluado, el tipo de acción muscular (estática/isométrica, concéntrica y excéntrica), la velocidad del movimiento, el tipo de equipo y el rango de movimiento (ROM) sobre el cual se prueba el músculo.

A continuación, se desglosa la evaluación clínica de la fuerza muscular respiratoria, periférica funcional y la tolerancia al ejercicio que idealmente debe tener un paciente con fragilidad y EPOC.

1. EVALUACIÓN DE FUERZA DE LOS MÚSCULOS RESPIRATORIOS

La medición de las presiones inspiratorias máximas (PI_{max}) y espiratorias máximas (PE_{max}) permite evaluar la fuerza de los músculos respiratorios. La PI_{max} evalúa la fuerza diafragmática y la PE_{max} la de los músculos intercostales y abdominales.

La medición de las presiones respiratorias máximas (PRM) es sencilla: consiste en que el paciente debe generar la PI_{max} (a partir del volumen residual) y la PE_{max} (a partir de la capacidad pulmonar total) contra una vía o equipo ocluido. En la interpretación deben considerarse los porcentajes de los valores medidos en relación con las ecuaciones de referencia. Se aceptan como normales las medidas $>80\%$ del valor predicho o que se encuentren por arriba del límite inferior de la normalidad. Otra propuesta de interpretación es considerar puntos de corte en valores absolutos: un valor de PI_{max} mayor a 75 cmH₂O para hombres y 60 cmH₂O para mujeres es considerado normal, así como un valor de PE_{max} igual o mayor a 100 cmH₂O para hombres y 80 cmH₂O para mujeres.⁸

2. EVALUACIÓN DE LOS MÚSCULOS PERIFÉRICOS: MANIOBRAS VOLUNTARIAS

a) Dinamometría de prensión de mano (*handgrip*). Es una medida sencilla, se realiza con diferentes dinamómetros y es ampliamente utilizada con valor pronóstico de la EPOC.¹ Es factible en entornos clínicos y de rehabilitación, portátil y de bajo costo; sin embargo, sólo mide la fuerza de los músculos tensores de la mano y los dedos.⁵

b) Contracción isométrica máxima del cuádriceps femoral. Se realiza clásicamente en postura sentada, con caderas y rodillas flexionadas a 90°. Mediante la extensión del cuádriceps con la pierna fijada por el tobillo y conectado a un dinamómetro.¹ Si el dinamómetro no está fijado, los resultados dependerán de la fuerza del evaluador, en especial con músculos grandes como el cuádriceps.⁵

3. EVALUACIÓN FUNCIONAL QUE CORRELACIONA CON LAS ACTIVIDADES DIARIAS, CONTROL POSTURAL Y EQUILIBRIO

a) Batería corta de rendimiento físico (SPPB). Esta medida, basada en el rendimiento, es la más utilizada en pacientes con EPOC. Es una herramienta objetiva estandarizada, rápida y

simple de realizar. Corresponde a la suma de los resultados de tres pruebas del componente de funcional: equilibrio de pie, velocidad de marcha de cuatro metros y la prueba de sentarse a levantarse cinco veces (SyL5). Debido a que la fuerza de las extremidades inferiores es importante para completar satisfactoriamente estas actividades de movilidad, la SPPB también se ha citado como medida de la función de las extremidades inferiores. Se ha sugerido que la puntuación final de la SPPB es una medida válida para identificar pacientes con alteraciones de la fuerza del cuádriceps. Varios estudios han demostrado que dos componentes del SPPB (velocidad de la marcha de cuatro metros y SyL5) son los elementos más afectados en la EPOC.⁹

b) Prueba de sentarse y levantarse cinco repeticiones (SyL5). Es la alternativa documentada para evaluar la capacidad de cambiar repetidamente de una posición sedente a una de pie y proporciona una evaluación general de la función de los músculos de las extremidades inferiores con un enfoque en cuádriceps al medir el tiempo más rápido para levantarse de una silla cinco veces con los brazos cruzados sobre el pecho. La prueba SyL5 tiene una buena fiabilidad y validez, así como una correlación significativa con los resultados de las pruebas *Timed Up and Go* y la velocidad de la marcha.¹⁰ Existen algunas variaciones a la SyL5, como realizar el movimiento durante un minuto, que arroja resultados prometedores en pacientes con EPOC al generar mayor demanda hemodinámica y presenta correlaciones significativas con la prueba caminata de seis minutos y la prueba de velocidad de marcha de cuatro metros, así como con la adecuada fuerza de cuádriceps.

c) *Timed Up and Go* (TUG). Esta prueba mide la movilidad de una persona, incluido el equilibrio estático y dinámico, al evaluar el tiempo que tarda en levantarse de una silla, caminar tres metros, dar la vuelta, caminar de regreso a la silla y sentarse. Se usa ampliamente en entornos clínicos y de investigación debido a su confiabilidad moderada a excelente en diversas condiciones e incorpora varios componentes funcionales esenciales para vida independiente. Se correlaciona con la movilidad y la fuerza.¹⁰

4. EVALUACIÓN DE LA TOLERANCIA AL EJERCICIO

Para evaluar la tolerancia al ejercicio suele utilizarse la prueba de caminata de seis minutos (C6M), que corresponde a un ejercicio submáximo el cual permite evaluar de forma global e integral las diferentes funciones: cardíaca, respiratoria, transporte periférico de oxígeno, bioenergética muscular e integración neuromuscular que determinan la capacidad aeróbica del paciente.¹⁰

El propósito de la C6M es medir la distancia y la velocidad máximas que recorre el individuo caminando tan rápido como le es posible en, por lo general, un corredor duro y plano de unos 30 metros.¹¹ Esta prueba tiene una gran validez y confiabilidad para respaldar su uso clínico y de investigación en población con EPOC.¹⁰

La mayor utilidad práctica de esta prueba es analizar los efectos del tratamiento sobre la capacidad de ejercicio (metros caminados). Además, permite medir el estado funcional de

los pacientes con diversas enfermedades; en algunas de ellas es un predictor de mortalidad. También ha demostrado ser de utilidad clínica para la clasificación, seguimiento y pronóstico de los pacientes con diversas enfermedades respiratorias. Se ha propuesto un punto de corte de 54 metros para los pacientes con enfermedades obstructivas.¹¹

ENTRENAMIENTO FÍSICO EN LA FRAGILIDAD DE PACIENTES CON EPOC

La inactividad física y el sedentarismo de la vida actual se han convertido en un grave problema de salud pública.¹² Un primer enfoque para prevenir la morbimortalidad de diversas enfermedades es la modificación del estilo de vida, incluyendo la actividad física regular como estrategia principal en todos los grupos etarios.

La EPOC ha dejado de ser una enfermedad exclusiva del sistema respiratorio para abarcar diversos efectos sistémicos, que contribuyen a la intolerancia física que padecen las personas afectadas por esa enfermedad. Los cambios en las características histológicas y fisiológicas del tejido muscular justifican la necesidad de implementar al ejercicio terapéutico como parte del tratamiento no farmacológico, con el objetivo de contrarrestar esos daños para mantener e incluso mejorar las habilidades físicas y que se reflejen en la independencia funcional y mejoren la calidad de vida del paciente.

Las estrategias prácticas para incrementar la actividad física deben convertirse en una prioridad dentro del tratamiento no farmacológico. La actividad física se define como cualquier tipo de movimiento del cuerpo que aumenta el consumo de energía más allá del nivel de reposo. Cuando se realiza para mejorar o mantener la salud o el estado físico y se utiliza en un sentido planificado, estructurado y repetitivo, se denomina ejercicio o entrenamiento físico.¹³

Las recomendaciones emitidas en las guías internacionales de ejercicio han establecido las pautas generales para mantener y promover una buena salud. Para obtener un beneficio sustancial para la salud, los adultos deben realizar ejercicio de intensidad moderada durante al menos 150 minutos a la semana o actividad física de alta intensidad durante al menos 75 minutos a la semana. El ejercicio recomendado de 150 minutos debe consistir en entrenamiento aeróbico repartido a lo largo de la semana, así como entrenamiento de fuerza para todos los grupos musculares principales al menos dos días a la semana. Además, deben incluirse regularmente varios ejercicios de estiramiento y ejercicios de equilibrio, flexibilidad y coordinación. Para obtener beneficios de salud adicionales y más completos, se recomienda un aumento a 300 minutos por semana a intensidad moderada o 150 minutos por semana a intensidad vigorosa.

Es de suma importancia contar con conocimientos sólidos sobre la fisiología del ejercicio y sobre el estado funcional de cada paciente para realizar una correlación clínica correcta entre el daño en la estructura y función respiratoria con la tolerancia física. Por lo tanto, resulta indispensable la interpretación de la función pulmonar, idealmente contar con es-

pirometría, pletismografía, DLCO, PI_{\max}/PE_{\max} y dinamometría que permitan estatificar la funcionalidad del paciente.

Sumado a lo anterior, es innegable la necesidad de evaluar la actividad dinámica, al menos en una actividad básica diaria como la deambulación con la C6M y, en caso de que la condición clínica lo permita, una prueba de mayor esfuerzo físico, siendo la caminata Shuttle y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar las recomendadas.¹⁴ Durante estas pruebas deben registrarse, entre otros aspectos, frecuencia cardíaca, saturación capilar de oxígeno, percepción al esfuerzo físico (RPE), vatios y velocidad. Una adecuada evaluación integral permitirá identificar la situación funcional y establecer la intensidad a la cual se pretenderá llevar a cada paciente con la finalidad de mejorar su condición física.

El ejercicio inapropiado puede ser riesgoso: una intensidad de ejercicio demasiado baja no sobrecarga los sistemas corporales y, por lo tanto, no conduce a las adaptaciones fisiológicas deseadas, mientras que una intensidad demasiado alta puede causar fatiga y el abandono prematuro de la sesión de entrenamiento; en cualquiera de estos casos, la sesión de entrenamiento sería pobre e ineficaz. Para garantizar un beneficio significativo, es necesario tener en cuenta ciertos principios y estrategias específicas y adaptarlos a cada individuo.¹²

Existe evidencia de un umbral mínimo de intensidad que parece estar relacionado con el estado físico inicial de los sujetos. Los objetivos clínicos iniciales y las necesidades funcionales de cada individuo dan la pauta para la intensidad inicial y final; debe recordarse que la intención primera será promover la independencia y la satisfacción individual en las actividades cotidianas; una vez alcanzadas estas metas, podrá incrementarse la intensidad considerando siempre la estabilidad hemodinámica de cada individuo. Esto es lo que justifica que la evaluación y prescripción sean estrictamente individualizadas con base en el diagnóstico clínico.

BENEFICIOS DEL EJERCICIO EN LA EPOC

Se ha demostrado ampliamente que el entrenamiento físico, componente fundamental de los programas de rehabilitación pulmonar (PRP), es eficaz para mejorar la tolerancia al ejercicio, la fuerza muscular y la calidad de vida, además de reducir la disnea y la fatiga. Por eso es primordial la intervención terapéutica de la disfunción muscular de los pacientes con EPOC.^{15,16}

En pacientes con enfermedad respiratoria crónica, el entrenamiento general debe estar dirigido tanto a mejorar la capacidad aeróbica como a reducir la disfunción muscular característica de la enfermedad. La elección del tipo de entrenamiento estará condicionada por las necesidades del paciente y los objetivos planteados, pero también en gran medida por los recursos de que disponga el centro de rehabilitación.^{17,18} Diversos estudios observacionales y ensayos clínicos demuestran que el entrenamiento aeróbico es uno de los mejores tratamientos para la disfunción muscular de los pacientes con EPOC (evidencia Grado 1A).¹

TIPOS DE ENTRENAMIENTO

1. Ejercicio aeróbico o de resistencia. Esta es la modalidad de ejercicio más utilizada en los PRP y tienen la máxima evidencia para su recomendación (grado 1A).^{16,17,19,20} El ejercicio aeróbico es un esfuerzo submáximo que involucra grandes masas musculares y se mantiene a lo largo de un periodo prolongado. En pacientes con EPOC, este tipo de entrenamiento no sólo permite una mejor adaptación cardiovascular, sino que también mejora la función de la musculatura periférica, lo que se traduce en aumento de la resistencia muscular con fenómenos adaptativos de la bioenergética y la estructura del músculo cuádriceps.^{21,22} La intensidad del entrenamiento es muy importante en la prescripción del ejercicio terapéutico. Se recomienda una intensidad de trabajo que oscila entre 60 y 80% de la capacidad de esfuerzo máxima, con duración mínima de ocho semanas para conseguir un beneficio sustancial, y 12 semanas como duración óptima;¹⁵ aunque programas de ejercicio más prolongados pueden conseguir efectos mayores y más duraderos, sobre todo en los índices de calidad de vida.²³

2. Entrenamiento interválico. Es una modificación del entrenamiento aeróbico estándar en el que se alternan de forma regular periodos cortos (de uno o dos minutos de duración) de ejercicio de alta intensidad (80-120% de la capacidad máxima) con periodos de igual duración de descanso o de trabajo a menor intensidad. De este modo, los pacientes alcanzan niveles elevados de esfuerzo, pero con menor disnea y fatiga, obteniéndose beneficios equivalentes a los del entrenamiento aeróbico clásico.²³⁻²⁵ Diversos estudios demuestran que el entrenamiento interválico es uno de los mejores tratamientos para la disfunción muscular y el restablecimiento de la capacidad de ejercicio de los pacientes EPOC más graves. Es benéfico en la clínica habitual y en estudios de investigación (evidencia grado 1A).²⁰

3. Entrenamiento de fuerza o potencia muscular. Este tipo de ejercicio permite aumentar más fuerza y masa muscular que el entrenamiento aeróbico clásico.²⁶ Sin embargo, la evidencia disponible apoya la combinación del entrenamiento de fuerza con el aeróbico (evidencia grado 1A).²¹ Habitualmente se recurre al uso de mancuernas, polainas, pelotas medicinales y ligas, entre otros accesorios, para fortalecer los músculos tanto de las extremidades superiores como inferiores. También pueden utilizarse aparatos de peso integrado con 70-85% del peso máximo que se puede movilizar en una única maniobra previa o prueba de repetición máxima (1RPM) con pocas repeticiones. Idealmente se recurrirá a planes de dos o tres sesiones por semana durante ocho a 12 semanas.^{16,19} Es importante recalcar que antes de comenzar con el ejercicio de fuerza, deberá trabajarse con ejercicios de estiramiento y calentamiento para reducir el riesgo de lesión del tejido blando. El número de repeticiones y series de ejercicios dependerá de la evaluación inicial y se irá progresando en términos de repeticiones, series y peso, respectivamente, en una intensidad no mayor a 10% semanalmente.¹²

4. Entrenamiento de músculos respiratorios. El entrenamiento muscular inspiratorio ha demostrado mejorar la fuerza y la resistencia con beneficios en la disnea, capacidad funcional y calidad de vida. En general, el entrenamiento muscular inspiratorio debe realizarse dos

veces al día, a una intensidad de al menos 30% de la PI_{\max} y en sesiones de unos 15 minutos de duración. Está indicado fundamentalmente en pacientes con disfunción muscular respiratoria evaluados previamente con una PI_{\max} menor a 70cmH₂O. Cabe mencionar que antes de iniciar este entrenamiento debe verificarse la ausencia de enfermedad bullosa y/o atrapamiento aéreo, sobre todo en este último en que el paciente no haya recibido reeducación respiratoria previa y que identifique la importancia de evitar la hiperinsuflación durante su ejecución para no incrementar la disnea o los accesos de tos. Diversos estudios han demostrado que el entrenamiento de músculos respiratorios beneficia a los pacientes con EPOC y disfunción muscular respiratoria importante (evidencia grado 1B).¹

CONCLUSIONES

Por todo lo anterior, resulta fundamental reconocer que el daño sistémico presente en la EPOC impacta profundamente en la funcionalidad e independencia de los pacientes, pero también es de gran importancia la experiencia en la evaluación integral y la habilidad para prescribir los ejercicios, tomando en cuenta las comorbilidades existentes que podrían complicar la evaluación física y la implementación del acondicionamiento físico, por lo que debe ser un médico especialista experto en el tema quien evalúe, individualice y supervise el ejercicio.

También es primordial que, antes de comenzar cualquier programa de ejercicio, el paciente sea derivado a nutrición clínica para elaborar un plan de alimentación que permita contar con los requerimientos energéticos necesarios para tolerar el ejercicio y que permita ganar masa muscular.

FUENTES CONSULTADAS

1. Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P et al. Normativa SEPAR sobre disfunción muscular de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2015;51(8):384-395.
2. Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. What we know and can do for our patients. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(2):175-186.
3. Iepsen UW, Pedersen BK. Development of limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: smoking, inflammation, or simply disuse? Am J Respir Cell Mol Biol. 2020;62(2):134-135.
4. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. J Appl Physiol (1985). 2013;114(9):1222-1234.
5. Mathur S, Dechman G, Bui KL et al. Evaluation of limb muscle strength and function in people with chronic obstructive pulmonary disease. Cardiopulm Phys Ther J. 2019;30(1):24-34.
6. Lee H, Lee E, Jang IY. Frailty and comprehensive geriatric assessment. J Korean Med Sci. 2020;35(3):e16.
7. Attwell L, Vassallo M. Response to pulmonary rehabilitation in older people with physical frailty, sarcopenia, and chronic lung disease. Geriatrics (Basel). 2017;2(1):9.
8. Mora-Romero UJ, Gochicoa-Rangel L, Guerreo-Zúñiga S et al. Presiones inspiratoria y espiratoria máximas: recomendaciones y procedimiento. Neumol Cir Tórax. 2014;73(4):247-253.
9. Bernabeu-Mora R, Medina-Mirapeix F, Llamazares-Herrán E et al. The short physical performance battery is a discriminative tool for identifying patients with COPD at risk of disability. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:2619-2626.
10. Bui KL, Nyberg A, Maltais F, Saey D. Functional test in chronic obstructive pulmonary disease, part 2: measurement properties. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(5):785-794.

11. Vargas-Domínguez C, Gochicoa-Rangel L, Velázquez-Uncal M et al. Pruebas de función respiratoria, ¿cuál y a quién? *Neumol Cir Tórax*. 2019;78(Suppl2):S81-S96.
12. Xiao J (ed.). *Physical exercise for human health*. Springer, 2020.
13. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126-131.
14. Puente Maestú L, García de Pedro J. Las pruebas funcionales respiratorias en las decisiones clínicas. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(5):161-169.
15. Maltais F, Decramer M, Casaburi R et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15-62.
16. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.
17. Andrianopoulos V, Klijn P, Franssen FME, Spruit MA. Exercise training in pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med*. 2014;35(2):313-322.
18. Güell Rous MR, Díaz Lobato S, Rodríguez Trigo G et al. Pulmonary rehabilitation. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2014;50(8):332-344.
19. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*. 2013;68(Suppl2):ii1-30.
20. Güell Rous MR, Cejudo P, Rodríguez-Trigo G et al. Standards for quality care in respiratory rehabilitation in patients with chronic pulmonary disease. Quality Healthcare Committee. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2012;48(11):396-404.
21. Puente-Maestú L, Tena T, Trascasa C et al. Training improves muscle oxidative capacity and oxygenation recovery kinetics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Appl Physiol*. 2003;88(6):580-587.
22. Vogiatzis I, Terzis G, Nanas S et al. Skeletal muscle adaptation to interval training in patients with advanced COPD. *Chest*. 2005;128(6):3838-3845.
23. Beauchamp MK, Janaudis-Ferreira T, Goldstein RS, Brooks D. Optimal duration of pulmonary rehabilitation for individuals with chronic obstructive pulmonary disease – a systematic review. *Chron Respir Dis*. 2011;8(2):129-140.
24. Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS et al. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease – a systematic review. *Thorax*. 2010;65(2):157-164.
25. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2002;20(1):12-19.
26. Ortega F, Toral J, Cejudo P et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):669-674.

UTILIDAD DEL ESTUDIO DE DIFUSIÓN PULMONAR DE MONÓXIDO DE CARBONO Y ÓXIDO NÍTRICO EN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Gustavo Iván Centeno Sáenz, Erika Meneses Tamayo,
Laura Graciela Gochicoa Rangel

*Después de ti no hay nada,
ni sol ni madrugada,
ni lluvia ni tormenta.
Después de ti... ¿qué?*

José Feliciano

RESUMEN

La medición de la función pulmonar en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas es prioritaria porque además de apoyar el diagnóstico, permite relacionar la gravedad de la patología con la evolución posterior a la instauración del tratamiento y el pronóstico de la enfermedad y de la calidad de vida; también es buena predictora de la mortalidad.

Las pruebas de función pulmonar se dividen en las que evalúan la mecánica pulmonar, el intercambio gaseoso, el control ventilatorio y la respuesta integrada al ejercicio; todas ellas proporcionan información sobre la transferencia del gas entre el alveolo y la sangre de los capilares pulmonares, lo que se traduce principalmente en la pérdida o alteración

de la superficie de intercambio gaseoso y la disminución o aumento del volumen capilar; por lo tanto, determinar la difusión pulmonar de monóxido de carbono y de óxido nítrico es importante para darle seguimiento a los pacientes con patologías pulmonares, particularmente en enfermedades pulmonares intersticiales e hipertensión pulmonar.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades difusas del parénquima pulmonar, llamadas a menudo enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), son un grupo heterogéneo de trastornos que se clasifican dentro de una misma patología debido a que comparten manifestaciones clínicas, radiográficas y fisiológicas.¹ La mayoría de estos trastornos derivan de un proceso patológico complejo y extenso, capaz de afectar todos los compartimientos del sistema respiratorio inferior, desde las vías respiratorias de conducción y la arquitectura alveolar, hasta la vasculatura pulmonar.²

La evaluación inicial de los pacientes con EPI tiene como objetivo identificar la etiología de la enfermedad y su gravedad. Los resultados de las pruebas de función respiratoria (PFR), de laboratorio, y de imagen guían las decisiones del abordaje y manejo terapéutico.^{1,3}

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

De manera inicial se recomienda que, ante la sospecha diagnóstica de una EPI se realicen pruebas completas de función pulmonar para detectar alguna anomalía, ya sea en la mecánica pulmonar, en el intercambio de gases o en la hemodinamia de la vasculatura pulmonar (**Figura 1**).^{2,4}

EVALUACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA

La medición inicial de la función pulmonar mediante espirometría permite definir la gravedad de la afectación pulmonar y el patrón que lo caracteriza, ya sea obstructivo, restrictivo o mixto. Dependiendo del diagnóstico funcional inicial se solicitan estudios complementarios para guiar el diagnóstico definitivo.^{2,4} Estos trastornos comparten generalmente un patrón en común de anomalías fisiológicas caracterizadas por un defecto ventilatorio restrictivo y una capacidad de difusión de gases reducida (**Figura 2**).⁴

Después del diagnóstico, el abordaje y seguimiento de la función respiratoria suele ser similar para todas las enfermedades pulmonares, incluyendo las enfermedades pulmonares intersticiales.² Será necesario evaluar nuevamente al paciente seis meses o un año después de su valoración inicial para valorar el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, así como predecir la mortalidad.⁷⁻⁹

El consenso oficial de diferentes sociedades y asociaciones en el mundo elaborado en 2011 reportó que aquellos individuos con una capacidad vital forzada (FVC) <50% y una prueba

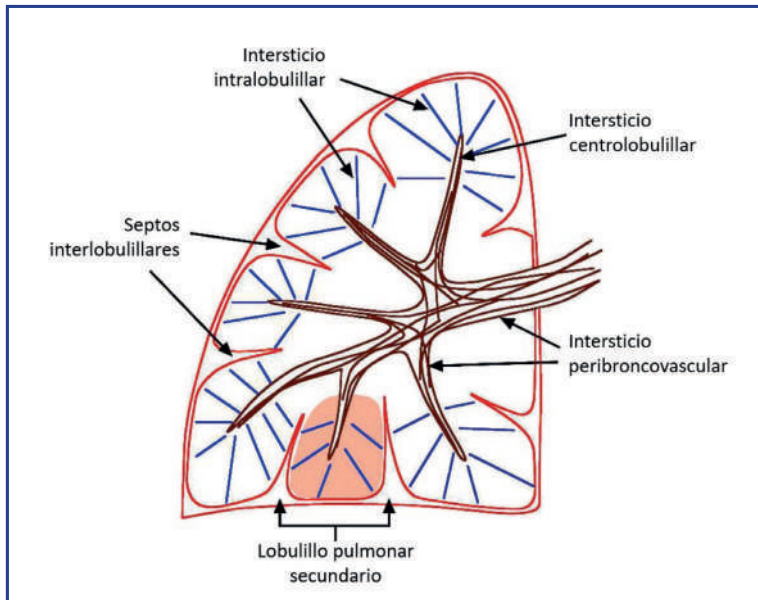


Figura 1. Se muestran los componentes intersticiales pulmonares interconectados. Incluyen el intersticio peribroncovascular y centrolobulillar (o intersticio axial), el intersticio subpleural y los septos interlobulillares (intersticio pulmonar periférico). El reconocimiento de estos sitios anatómicos es esencial para caracterizar la enfermedad del parénquima pulmonar. Fuente: tomada y modificada de Gruden et al, 2019.⁵

de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) <35% al momento del diagnóstico tienen mayor mortalidad a dos años (HR 0.98 [0.97, 0.99], $p=0.002$); (HR 0.98 [0.96, 1.00], $p = 0.02$) respectivamente.^{10,11} Además, está reportado que aquellos individuos con una disminución >10% en FVC y una disminución en DLCO >15% durante los seis meses o un año de seguimiento se asocia de manera confiable con una disminución de la supervivencia.¹⁰⁻¹² Sin embargo, en la última actualización de este consenso, con fecha de 2022, se necesita cualquiera de los siguientes criterios para identificar la progresión de la enfermedad fibrosa: una caída $\geq 5\%$ en FVC y/o una caída de $\geq 10\%$ en DLCO en el seguimiento a un año.¹³

PRUEBAS DE DIFUSIÓN PULMONAR DE MONÓXIDO DE CARBONO Y ÓXIDO NÍTRICO

La prueba más conocida en la evaluación de los pacientes con EPI es la DLCO. Evalúa la integridad de la membrana alveolocapilar, la cual contiene una capa de surfactante, epitelio alveolar, compuesto por neumocitos tipo 1 y 2, membrana basal alveolar, una capa de intersticio, membrana basal del endotelio capilar, epitelio capilar pulmonar y membrana del eritrocito (**Figura 3**).

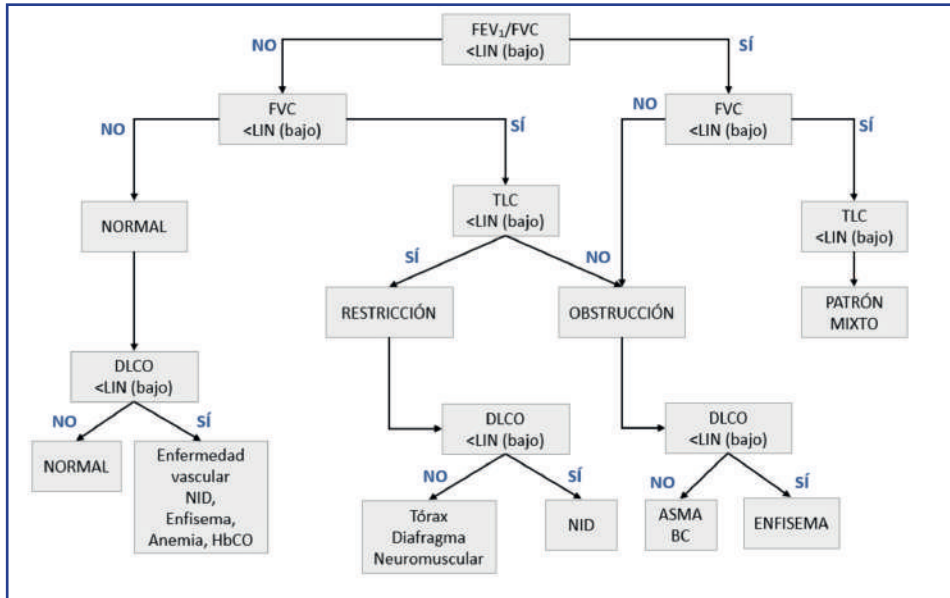


Figura 2. Algoritmo de evaluación e interpretación (con modificaciones) de las pruebas de función respiratoria recomendado por los estándares de la Sociedad Americana del Tórax y de la Sociedad Europea Respiratoria (ATS/ERS 2005). La interpretación inicia con la evaluación del cociente obtenido del volumen espirado forzado en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC). Un FEV1/FVC bajo, menor del límite inferior normal (<LIN), define obstrucción al flujo de aire, mientras que un cociente FEV1/FVC normal es compatible con normalidad o sugiere restricción pulmonar. La incorporación de pruebas que miden la capacidad pulmonar total (TLC), como la pletismografía corporal, definen la presencia de restricción pulmonar o patrón mixto (coexistencia de obstrucción y restricción pulmonar). En una segunda etapa de evaluación se incorpora la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) que es una prueba de intercambio gaseoso y que ayuda a realizar diagnóstico diferencial entre causas de enfermedades pulmonares restrictivas u obstructivas. BC: bronquitis crónica; NID: neumonía intersticial difusa.

Fuente: tomada y modificada de Vázquez García et al., 2007.⁶

Los pacientes con enfermedades de tipo intersticial presentan una DLCO disminuida. Esta se mide mediante una prueba de respiración única en la que el paciente inhala una mezcla de gases que incluye un gas insoluble como helio (He) o metano (CH₄) junto con monóxido de carbono (CO). Este último difunde rápidamente a través de la membrana alveolocapilar hacia el eritrocito para unirse finalmente a la hemoglobina. El volumen en donde se produce el intercambio de gases (VA, volumen alveolar) y el constante de transferencia de CO (KCO) se calculan a partir de la reducción de las concentraciones de He/CH₄ y CO en el aire exhalado. En general, la DLCO refleja específicamente el intercambio de gases en los pulmones, mientras que el KCO refleja un intercambio de gases por unidad de volumen pulmonar.⁴

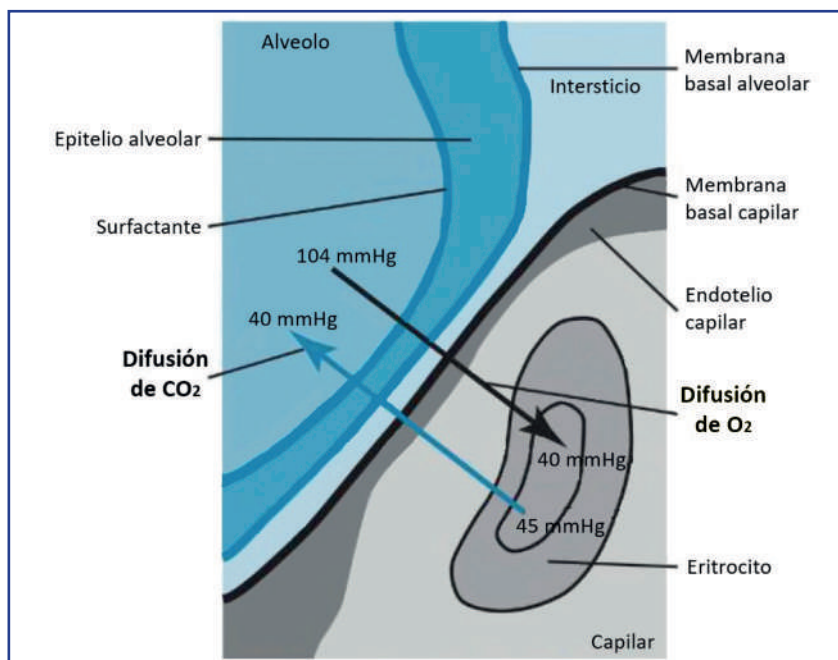


Figura 3. Componentes de la membrana alveolocapilar en donde se produce el intercambio de gases. Se ilustra el intercambio de gases entre el dióxido de carbono (CO₂) y el oxígeno (O₂), los cuales deberán atravesar todas las capas mencionadas de la membrana alveolocapilar. Fuente: tomada y modificada de Mottram et al., 2011.¹⁴

En sujetos con EPI, la DLCO disminuye debido al daño capilar y alveolar difuso, en tanto que el VA medido es bajo por la pérdida de alveolos aireados; esta reducción en la DLCO resulta de lesiones parenquimatosas y vasculares, tal como lo describe el modelo de Roughton-Forster, en el que la difusión de gas a través de la barrera alveolar depende de la conductancia de la membrana (DmCO) y la conductancia vascular, esta última depende principalmente del volumen capilar pulmonar.¹⁵ Generalmente, el KCO (DLCO/VA) se reduce en menor medida que la DLCO, ya que las EPI son típicamente heterogéneas con cierta desviación del flujo sanguíneo de las unidades más afectadas hacia las que están menos dañadas.¹⁶

En personas con estas enfermedades respiratorias, tanto el VA, como el KCO se ven disminuidos en diversos grados. Cabe destacar que el KCO se encuentra en el rango normal hasta en 30% de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), particularmente en pacientes con una DLCO moderadamente baja.¹⁰ Es importante no malinterpretar este hallazgo como indicativo de una preservación de las unidades de intercambio de gases, ya que puede suponerse que la capacidad pulmonar total (CPT) puede no ser alcanzable en pacientes con FPI, en quienes la fibrosis subpleural afecta la distensibilidad pulmonar. En sujetos normales, el KCO aumenta

con volúmenes pulmonares bajos, por lo que los valores predichos son inadecuados para interpretar el KCO en pacientes con enfermedad restrictiva o por una expansión incompleta de las paredes alveolares.¹⁷ Además, la heterogeneidad espacial de las lesiones en la FPI puede influir en el KCO, ya que se ventilan perfectamente áreas relativamente conservadas del pulmón.¹⁰

La DLCO y el KCO se correlacionan fuertemente con la extensión de la enfermedad determinada por tomografía computada de tórax en pacientes con FPI, así como con el grado de disnea y la supervivencia, lo cual es clínicamente relevante.¹⁰

Otra prueba que potencialmente ayuda a evaluar la capacidad de difusión en la membrana alveolocapilar es la difusión pulmonar de óxido nítrico (DLNO). La molécula de óxido nítrico reacciona casi inmediatamente con la hemoglobina, por lo que la capacidad de DLNO es independiente de la conductancia vascular y es prácticamente igual a la conductancia o difusión de membrana alveolocapilar al óxido nítrico (DmNO).^{18,15} Dado que DmNO/DmCO es fija, tanto DmCO como la conductancia vascular (dependiente principalmente del volumen capilar pulmonar) se pueden calcular con la técnica DLCO/DLNO.¹⁵ Ambas pruebas muestran disminuciones graves y similares tanto en la conductancia de la membrana como en el volumen capilar (Vc) pulmonar en pacientes con FPI, lo que indica que las alteraciones en la membrana alveolar y la vasculatura pulmonar contribuyen al deterioro de la difusión de gases en la FPI.¹⁵ Sin embargo, no está claro si las alteraciones en la membrana alveolocapilar o en la vasculatura pulmonar son el mecanismo predominante de las reducciones de la DLCO en la FPI.

En resumen, la reacción ultrarrápida del NO con la hemoglobina implica que la DLCO mide principalmente la capacidad de difusión de la membrana alveolocapilar desde el espacio alveolar hasta el capilar pulmonar, pero debido a la reacción más lenta del CO con la hemoglobina oxigenada, la DLCO refleja sobre todo la conductancia de los eritrocitos y se reducirá cuando el volumen capilar pulmonar se vea comprometido, como en presencia de enfermedades de la vasculatura pulmonar.¹⁹

La relación DLNO/DLCO, según la ecuación de Roughton y Forster, está relacionada positivamente con la relación DmCO/Vc. Así mismo, en estudios con sujetos sanos, el promedio del cociente DLNO/DLCO va de 3.9 a 5.44. Se han propuesto tres patrones funcionales de acuerdo con el resultado de DLNO/DLCO: A) alto ($\geq 110\%$ predicho), asociado con enfermedad vascular pulmonar, B) normal (95%) en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve a moderada, insuficiencia cardíaca crónica y obesidad mórbida, C) bajo ($\leq 95\%$ del predicho) asociado con EPOC moderada a grave, fibrosis quística, pero predominantemente bajo en pacientes con EPI con fibrosis (**Tabla 1**).¹⁹

DLCO Y DLNO EN FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

La FPI se asocia con múltiples anomalías en la vasculatura pulmonar. En conjunto con los cambios de la membrana alveolocapilar, las modificaciones vasculares perjudican tanto la difusión de gas como la relación ventilación/perfusión (V/Q), lo que reduce la capacidad

Tabla 1. Patrones funcionales de acuerdo con los resultados de DLNO y DLCO

Grupo	DLNO/DLCO	DLNO	DLCO	Observaciones
Grupo A	>110% del predicho	<67% del predicho	<67% del predicho	Asociado con enfermedad vascular pulmonar (hipertensión arterial pulmonar, o remodelación y dilatación capilar pulmonar del síndrome hepatopulmonar)
Grupo B	110-97% del predicho	Normal o baja	<80% del predicho	Asociado con hipertensión pulmonar (arterial o venosa, falla cardíaca crónica)
Grupo C	<95% del predicho	<67% del predicho	<67% del predicho	Asociado con destrucción alveolar (EPOC moderada/grave, fibrosis quística, pero predominantemente bajo en pacientes con EPI con fibrosis)

Todos los valores son porcentaje del predicho de DLNO/DLCO "control" (3.9 a 5.4), dividido en tres grupos: A, >110%; B, 110-95% y C, <95%. DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono; DLNO: difusión pulmonar de óxido nítrico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPI: enfermedades pulmonares intersticiales.

Fuente: Hugues et al., 2017.¹⁹

de difusión pulmonar, aumenta el espacio muerto y el gradiente alveoloarterial de oxígeno (PA-aO₂) con hipoxemia arterial crónica.¹⁵

La supervivencia está relacionada con la distinción histopatológica entre la neumonía intersticial usual (NIU) y la neumonía intersticial no específica (NINE). En un estudio retrospectivo se evaluó la función pulmonar seriada a los 6 y 12 meses de 104 pacientes (NIU, n=63; NINE fibrótica, n=41) para conocer la significancia pronóstica de los diagnósticos histopatológicos con los índices basales y seriados de la función pulmonar (DLCO, FVC y FEV1), en este estudio se demostró que la supervivencia fue menor en pacientes con patrón NIU que con patrón NINE fibrótico (p=0.001), pero no se observó diferencia en aquellos con deterioro grave de la función respiratoria; las tendencias de DLCO son fuertemente predictivas de supervivencia cuando ocurre una disminución significativa (más del 15% del valor basal) (n=28) a diferencia de la estabilidad o mejoría de la DLCO (n=44) (p<0.0005), por lo que el índice fisiológico fue el determinante más fuerte de mortalidad en estos pacientes (p<0.001).¹⁰

La reducción de la DLCO es un hallazgo común, aunque inespecífico en la EPI que se debe, en parte, a la eliminación de las unidades capilares alveolares y, a lo que es más importante, al grado de desajuste de la ventilación y la perfusión de los alveolos. En algunas EPI, particularmente la sarcoidosis, puede haber disminución considerable en los volúmenes pulmonares y/o hipoxemia grave, pero con DLCO normal o sólo ligeramente disminuida.

DLCO Y DLNO EN HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar (HP) es una condición hemodinámica con aumento en la presión de la arteria pulmonar (PAP), determinada por cateterismo cardíaco derecho (CCD), que es

la prueba de oro según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Respiratoria Europea (ESC/ERS) de 2015 y del Simposio Mundial de 2018.

La HP se clasifica en cinco grupos: el grupo 1 se refiere a la hipertensión arterial pulmonar (HAP); el grupo 2 a la HP con insuficiencia cardiaca izquierda; el grupo 3 a la HP con enfermedades pulmonares o hipoxia; el grupo 4 a la HP tromboembólica crónica (HPTEC) u otras obstrucciones de las arterias pulmonares, y el grupo 5 a la HP con mecanismos poco claros o multifactoriales.²⁰

En el grupo 1, la difusión pulmonar suele estar disminuida de manera leve a moderada (hasta en 75% de los pacientes) y, aunque es poca la información disponible, también se ha reportado disminuida en el grupo 2.²¹

La medición de la difusión pulmonar en enfermedades pulmonares ayuda al clínico a valorar su gravedad y evolución; el valor de DLCO es pronóstico para la supervivencia, se correlaciona con la gravedad del enfisema en pacientes con EPOC y, además, durante el seguimiento de la enfermedad respiratoria con pruebas de función pulmonar, la disminución desproporcionada de la DLCO en presencia de estabilidad en la mecánica pulmonar (medida por espirometría) indica la existencia de hipertensión pulmonar (índice FVC%/DLCO% mayor a 1.5).^{20,22,23}

En el grupo 3 la disminución de la DLCO se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, esto debido principalmente a la pérdida o alteración de la superficie de intercambio gaseoso (membrana alveolocapilar);^{22,24} mientras que en el grupo 4, hasta 60% de los pacientes cursa con disminución leve a moderada de la DLCO. Las posibles causas para la reducción de la difusión pulmonar en la HP en los grupos 1, 2 y 4 son las alteraciones V/Q pulmonar, disminución en los componentes de la membrana alveolocapilar y reducción del volumen capilar, al verse incrementada la resistencia vascular periférica, así como disminución del gasto cardiaco y trombosis local, característica de la hipertensión pulmonar. Por su parte, en el grupo 5, particularmente en la HP asociada con sarcoidosis, a menor DLCO, mayor la gravedad de la HP, por lo que se sugiere el uso de esta prueba para el seguimiento de la enfermedad.²⁵

La disminución de la transferencia de gases en pacientes con HAP se atribuye tradicionalmente a la remodelación y pérdida progresiva de la vasculatura arterial pulmonar que da como resultado una disminución del volumen de sangre capilar disponible para el intercambio de gases. Esta hipótesis se demostró en un estudio en el que compararon a 41 personas sanas y 19 personas con HAP, utilizando la medición simultánea de una sola respiración de la DLCO y DLNO a lo largo del tiempo y concluyó que tanto la DLCO como la DLNO se redujeron en los pacientes con HAP en comparación con los pacientes sanos ($p < 0.01$). Mientras que la DLCO de los pacientes con HAP no cambió con el tiempo, la DLNO disminuyó 24 ml/min/mmHg/año ($p = 0.01$). Estos resultados indican que una transferencia de gas inferior a la normal en pacientes con HAP se debe a la pérdida tanto de la capacidad de difusión de la membrana alveolocapilar (D_m) como del volumen de sangre capilar pulmonar (V_c), pero que el deterioro de D_m/V_c con el tiempo está relacionado con el empeoramiento de la difusión por membrana.²⁶

En la EPI, la DLCO es anormal, principalmente cuando hay presencia de HAP asociada a esclerosis sistémica (SSc), pero el mecanismo de reducción de la DLCO sigue siendo controvertido. Se presume que los determinantes del deterioro de la DLCO difieren en la afectación intersticial o vascular del pulmón de los pacientes con SSc.

La DLCO y DmNO disminuyen en pacientes con SSc en comparación con los controles, mientras que Vc no fue significativamente diferente. Los pacientes con EPI-SSc mostraron una reducción altamente significativa en Dm y Vc en comparación con los pacientes y controles con SSc. El Vc tendió a ser menor la que Dm en pacientes con HAP en EPI-SSc. Ambos (Dm y Vc) correlacionaron negativamente con los niveles de PAP y TC-AR, pero la asociación con la puntuación de TC-AR fue más fuerte.²⁷

La DLNO es más sensible que la DLCO para detectar deterioro funcional en SSc sin anomalías radiológicas ni hemodinámicas. Una disminución desproporcionada de Dm en relación con Vc sugiere un engrosamiento de la barrera de difusión de sangre y gases en estos pacientes. En pacientes con SSc e ILD detectable, el deterioro del intercambio gaseoso se debe a ambos componentes de la capacidad de difusión pulmonar, y la partición de la DLCO en Dm y Vc es de poca utilidad para distinguir a los pacientes con ILD solamente de aquellos con ILD complicada con PAH (Figura 4).²⁷

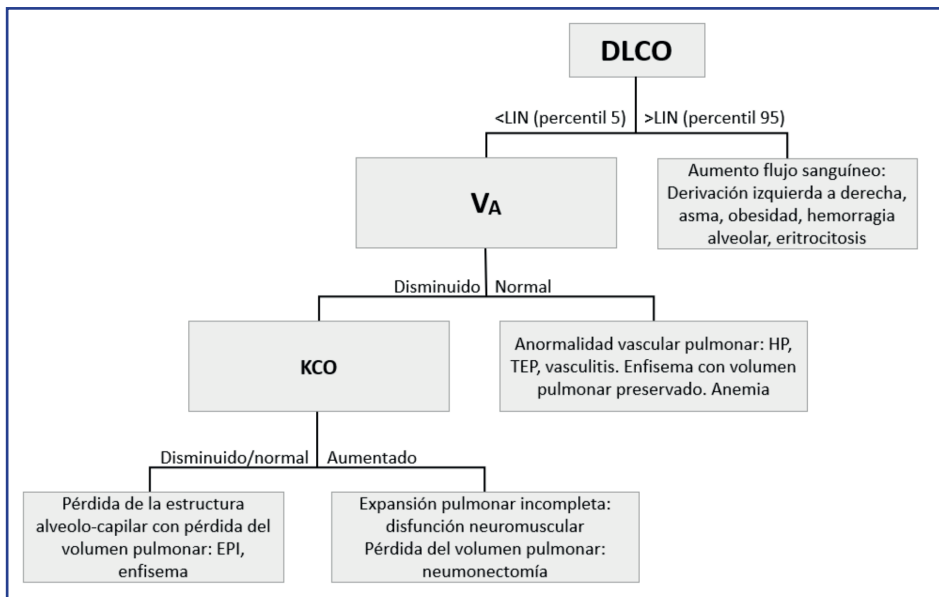


Figura 4. Algoritmo de interpretación de DLCO. Evaluar si la DLCO se encuentra aumentada o disminuida de acuerdo con el LIN definido por percentiles 5 y 95. Si la DLCO se encuentra disminuida, se recomienda evaluar el VA; si es normal, es compatible con anomalía vascular pulmonar. Cuando el VA está disminuido, se evaluará el KCO, si se encuentra disminuido traduce pérdida de la estructura alveolocapilar.

Fuente: tomada y modificada de Stanojevic et al., 2022.²⁸

FUENTES CONSULTADAS

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-748.
2. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thoracic Soc*. 2006;3(4):315-321.
3. Bradley B, Branley HM, Egan JJ et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(Suppl5):v1-58.
4. Graham BL, Brusasco V, Burgos F et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016.
5. Gruden JF, Naidich DP, Machnicki SC et al. An algorithmic approach to the interpretation of diffuse lung disease on chest CT imaging: a theory of almost everything. *Chest*. 2019;157(3):612-635.
6. Vázquez García JC, Pérez-Padilla R. *Manual para el uso y la interpretación de la espirometría por el médico*. México: Boheringher Ingelheim Promeco/Asociación Latinoamericana del Tórax, 2007.
7. Salisbury ML, Xia M, Zhou Y et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Gender-Age-Physiology Index Stage for Predicting Future Lung Function Decline. *Chest*. 2016;149(2):491-498.
8. Paterniti MO, Bi Y, Rekić D et al. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(9):1395-1402.
9. Ley B, Bradford WZ, Weycker D et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1374-1381.
10. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):531-537.
11. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
12. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax*. 2005;60(4):270-273.
13. Raghu G, Remi-Jardin M, Richeldi L et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47.
14. Mottram CD. Chapter 3. Diffusing capacity tests. En Ruppel's manual of pulmonary function testing. 11va edición. Estados Unidos: Elsevier, 2017:203-256. Tomado de <https://dr-notes.com/ruppels-manual-of-pulmonary-function-testing-pdf-uas>, consultado el 7 de septiembre de 2023.
15. Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan AT et al. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2018;27:170062.
16. Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, Goldring RM. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease. Lack of clinical relevance. *Chest*. 1989;96(5):1036-1042.
17. Johnson DC. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir Med*. 2000;94(1):28-37.
18. Zavorsky GS, Hsia CCW, Hughes JMB et al. Standardisation and application of the single-breath determination of nitric oxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1600962.
19. Hughes JMB, Dinh-Xuan AT. The DLNO/DLCO ratio: Physiological significance and clinical implications. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017;241:17-22.
20. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1081913.
21. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693-718.
22. Lacedonia D, Carpagnano GE, Galgan G et al. Utility of FVC/DLCO ratio to stratify the risk of mortality in unselected subjects with pulmonary hypertension. *Intern Emerg Med*. 2017;12(3):319-326.
23. Lv H, Liu J, Pan Q et al. Clinical retrospective analysis of interstitial lung disease patients associated with pulmonary hypertension. *Med Sci Monit*. 2019;25:7763-7769.
24. Rose L, Prins KW, Archer SL et al. Survival in pulmonary hypertension due to chronic lung disease: Influence of low diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(2):145-155.
25. Mirsaeidi M, Omar HR, Baughman R et al. The association between BNP, 6MWD test, DLCO% and pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;33(4):317-320.
26. Farha S, Laskowski D, George D et al. Loss of alveolar membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2013;14(1):6.
27. Guarnieri G, Zanatta E, Mason P et al. Determinants of impairment in lung diffusing capacity in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4Suppl91):S80-86.
28. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

Robinson Emmanuel Robles Hernández, Alan Bedolla
Tinoco, Esmeralda Gordillo Valdés

*Espérame en el cielo corazón,
si es que te vas primero,
espérame que pronto yo me iré
ahí donde tú estés.*

Lucho Gatica

RESUMEN

Las complicaciones cardiovasculares asociadas con las enfermedades pulmonares intersticiales se aprecian cada vez más como un factor ligado a la morbilidad y a la propia evolución natural de la enfermedad. El desarrollo de dichas complicaciones está inmerso en un innumerable conjunto de mecanismos fisiopatogénicos que ilustran de manera antinatural la pérdida de la interacción corazón pulmón. Esta revisión de orientación clínica se centra en los conceptos actuales sobre la patogenia de las complicaciones cardiovasculares desde la hipertensión pulmonar y los cambios del ventrículo izquierdo, hasta el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

INTRODUCCIÓN

A lo largo del desarrollo de la enfermedad intersticial, la insuficiencia y los síntomas respiratorios suelen ser el foco inicial de atención por parte de los clínicos; sin embargo, el

deterioro y los cambios cardiovasculares inician junto con la aparición de la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). El deterioro cardiovascular, dominado por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP), la hipertensión pulmonar (HP) y la insuficiencia cardíaca derecha, se aprecia cada vez más como un factor importante que contribuye a la carga de la enfermedad.

La HP debida a EPID está incluida en el grupo 3 (HP debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia) en la clasificación clínica actualizada de HP.¹ La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) ha sido el arquetipo y la fuente de la mayor parte del conocimiento actual sobre este fenómeno, pero, por lo general, los pacientes con EPID secundaria a enfermedad sistémica, principalmente enfermedad del tejido conjuntivo y sarcoidosis, también se ven afectados y su curso clínico puede tener diferentes matices. El curso de las complicaciones cardiovasculares en EPID menos comunes se han informado en casos y series confirmando el desarrollo de HP en condiciones más raras, como la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar (PLCH, por sus siglas en inglés) y la linfangioleiomiomatosis.²

Examinar el espectro de las EPID en su conjunto resulta desafiante, pues dentro de este término general se engloban más de 300 condiciones diferentes, con fisiopatologías e historias naturales variables. Por lo tanto, los hallazgos en ciertas poblaciones no siempre pueden extrapolarse a todos los tipos de EPID. Además, la combinación heterogénea de compromiso del parénquima pulmonar y deterioro vascular pulmonar convierte a esta población de pacientes en un difícil objeto de estudio.

La cuestión de qué grado de HP puede esperarse en el contexto de la enfermedad pulmonar es de gran importancia, ya que aquella no siempre es su única causa. No es raro que se necesiten más procedimientos de diagnóstico para descartar comorbilidades causantes, entre las que destacan las enfermedades del corazón izquierdo, la hepática y la pulmonar tromboembólica crónica. Incluso es posible que la HP sea una “verdadera” hipertensión arterial pulmonar (HAP, hipertensión pulmonar del grupo 1) con una enfermedad pulmonar coexistente, sin importancia causal, lo que conlleva importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas.³

El objetivo de la presente revisión es analizar la patogenia y las interacciones del deterioro vascular pulmonar y cardíaco en las EPID.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que entre 8 y 15% de los pacientes con FPI en estadio inicial tienen mPAP \geq 25 mmHg y de 30 a 50% de los pacientes en estadios más avanzados presentan HP. En la mayoría de los pacientes, la HP se encuentra en grados de leve a moderada, pero también pueden presentarse casos graves. Un estudio longitudinal sugirió que la mPAP aumenta alrededor de 1.8 mmHg por año, aunque se ha informado una progresión rápida en pacientes con FPI en etapas tardías.³⁻⁷

FISIOPATOLOGÍA

CIRCULACIÓN DERECHA

El corazón derecho y la circulación pulmonar son el blanco de afectación en las EPID, pues incrementan la RVP y esto conduce a una presión arterial pulmonar (PAP) elevada y al desarrollo de HP. Dichos cambios en la vasculatura pulmonar son mediados por la hipoxia, que es el estímulo más importante para la vasoconstricción que afecta principalmente a los pequeños vasos precapilares.²⁻⁴ El lecho pulmonar es el único que reacciona con vasoconstricción ante el estímulo hipóxico, además de desencadenar la liberación de otros mediadores como los factores inducibles de hipoxia 1 y 2 (HIF-1 y HIF-2).^{2,3}

Así mismo, los cambios estructurales de un parénquima pulmonar fibrótico producen reducción de la compliancia de los vasos sanguíneos ocasionando su colapso y disminución de la densidad vascular. Esto se asocia a otros factores que favorecen desarrollo de la hipoxemia, tales como trastornos en la ventilación/perfusión (V/Q) y espacio muerto con desarrollo de hipoventilación en las fases terminales de las EPID. Además, los cambios anatómicos microscópicos fijos (remodelación) de la vasculatura pulmonar, incluida la hipertrofia de la media, la proliferación y fibrosis obstructivas de la íntima, contribuyen a un mayor estrechamiento del lecho vascular pulmonar y aumento de la RVP.⁴ En algunos casos especiales como la sarcoidosis, se ha descrito una vasculopatía causada por invasión granulomatosa primaria y remodelación, e incluso compresión vascular extrínseca por los granulomas.⁵

Otros fenómenos identificados, principalmente hallazgos en FPI, sugieren que los cambios en el lecho vascular están mediados por anomalías complejas en la función endotelial con alteración de la homeostasis normal en apoptosis, angiogénesis, factor de crecimiento endotelial vascular y expresión de citocinas e incremento de la actividad de la cascada de coagulación.^{4,6,7}

Finalmente, incluso después del ajuste por edad, los pacientes con EPID parecen estar inusualmente predisuestos a una serie de comorbilidades que pueden provocar HP de forma independiente, como enfisema, apnea obstructiva del sueño (AOS) y tromboembolismo pulmonar.^{2,3,6}

El grado de HP suele ser de leve a moderado (mPAP en reposo ≥ 25 mmHg, a < 35 mmHg).³ Sin embargo, un subconjunto de pacientes en todo el espectro desarrolla HP grave que no puede explicarse por completo por el grado de hipoxia y defecto ventilatorio restrictivo, como lo indica la escasa o nula correlación con tensión arterial de oxígeno y volúmenes pulmonares.^{2,3} Se cree que es secundario a la remodelación de la arteria pulmonar que acompaña a la enfermedad del parénquima. Sin embargo, la gravedad de la HP en algunas patologías del conjunto, como la esclerodermia y la sarcoidosis, se correlaciona significativamente con la baja capacidad de difusión del monóxido de carbono del pulmón (especialmente con valores $< 40\%$ del valor teórico)^{5,8} que refleja el deterioro de la perfusión, presentando remodelación de la arteria pulmonar y las arteriolas.

El fenómeno mecánico que ocasiona la vasoconstricción de la circulación pulmonar ante la hipoxemia se caracteriza por la transmisión retrógrada de la PAP elevada, que incrementa

la presión intraluminal y aumenta la tensión de la pared del ventrículo derecho (VD). La presión sobre la pared aumenta la demanda de oxígeno del miocardio, disminuye la fase de relajación y, a su vez, puede disminuir la perfusión miocárdica, lo que conlleva a una adaptación del ventrículo, que aumenta el grosor de su pared mediante hipertrofia miocárdica y asume una forma más redondeada.^{4,9,11} Sin embargo, cuando estos mecanismos son insuficientes, el VD claudica y se dilata, estableciendo un círculo vicioso con mayor aumento en la presión de la pared, mayor demanda de oxígeno e insuficiente entrega de este, intensificando la falla de la cavidad y manifestándose clínicamente por edema, limitación significativa del ejercicio, disnea y aumento de la mortalidad.

En realidad, la salida de flujo del VD está limitada mucho antes de que ocurra la dilatación, ya que la insuficiencia del VD en la HP es un proceso continuo desde una función sistólica insuficiente hasta un aumento de las dimensiones de la misma cavidad. En teoría, la función del corazón derecho también puede verse comprometida por la rigidez del parénquima pulmonar debido a la restricción del llenado diastólico del VD y, a su vez, la prevención de un aumento compensatorio en el volumen sistólico por el mecanismo de Starling.⁹⁻¹¹ (Figura 1).

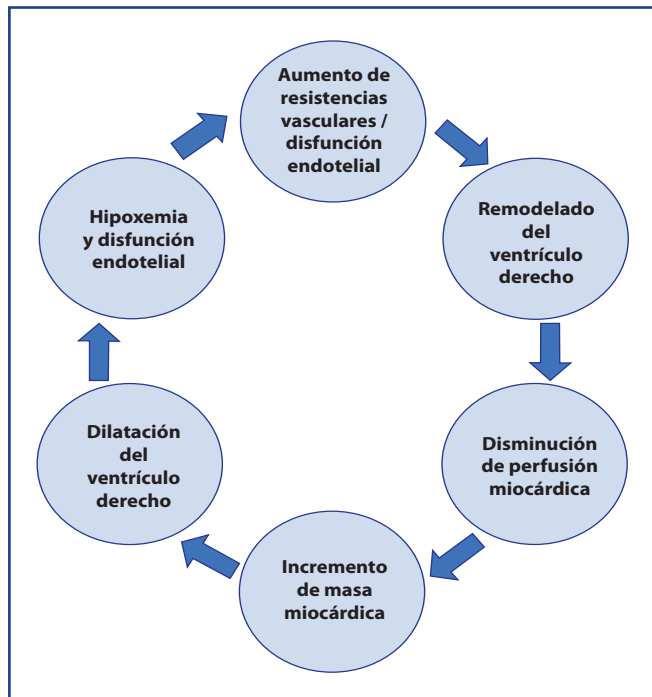


Figura 1. Interacción del ventrículo derecho y cambios inducidos por hipoxemia.
Fuente: elaborada por los autores.

Además de estos mecanismos, también se ha encontrado la participación de procesos protrombóticos *in situ*, lo que incrementa las resistencias vasculares pulmonares precapilares. Se ha descrito, además, mayor prevalencia de tromboembolia pulmonar (2.8-8.7% en algunas cohortes).⁷

CIRCULACIÓN IZQUIERDA

En presencia de HP, la disfunción biventricular ocurre cada vez con mayor frecuencia y gravedad. A medida que disminuye la función del VD, se desarrolla un llenado insuficiente del ventrículo izquierdo (VI) como resultado de la disminución del volumen sistólico y del aumento del tiempo de contracción del VD. La contracción prolongada del VD produce asincronía ventricular y desviación del tabique interventricular hacia la izquierda (movimiento septal paradójico), alterando el volumen de llenado del VI durante la diástole temprana.¹²

Al igual que las alteraciones en la circulación derecha, la afectación en el VI y circulación izquierda puede ser mediada por mecanismos heterogéneos en las EPID; por ejemplo, en la esclerosis sistémica o la alveolitis fibrosante, las lesiones cardiacas isquémicas, fibróticas e inflamatorias ocurren comúnmente y pueden conducir a disfunción ventricular izquierda diastólica subclínica o clínica.¹³⁻¹⁵ Los pacientes con sarcoidosis también pueden sufrir afectación miocárdica directa con infiltración granulomatosa del miocardio, que puede dar lugar a disfunción del ventrículo izquierdo (**Figura 2**).⁵

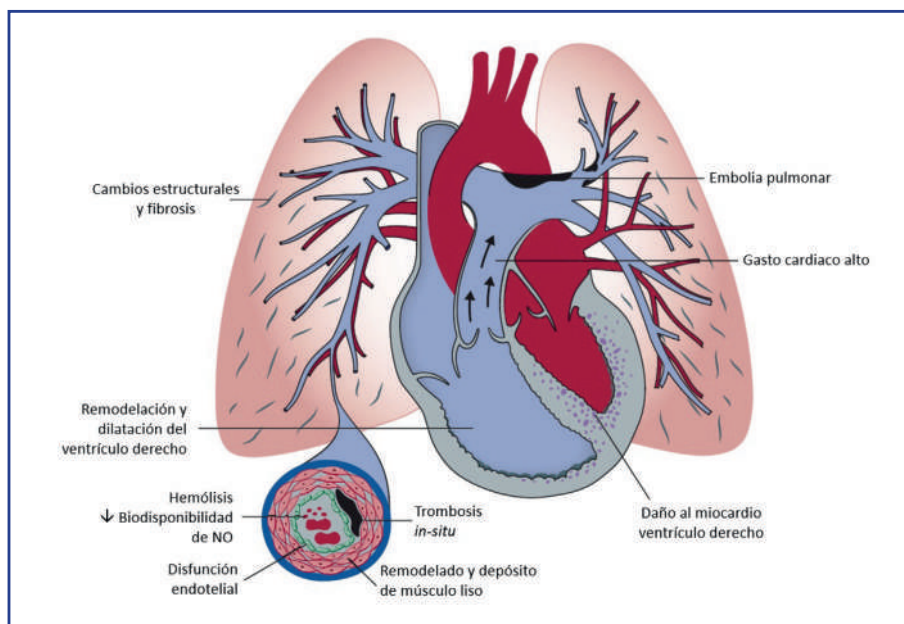


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad pulmonar intersticial y sus implicaciones cardiovasculares.

Fuente: tomada y adaptada de Anthi et al., 2013.¹⁶

En general, los pacientes con EPID pueden sufrir cambios cardiovasculares tempranos y ser identificados desde su diagnóstico. En un análisis del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) con 97 pacientes que padecían FPI, neumonía por hipersensibilidad (NH) y EPID asociada a autoinmunidad, se evaluaron los cambios cardiovasculares mediante ecocardiografía, holter, monitorización continua de la oxigenación de 24 horas y monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA), se compararon síntomas y cambios estructurales según su grado de eventos de hipoxemia intermitente (IDO) mayor a cinco eventos por hora, encontrándose que los pacientes con IDO >5 mostraban mayor diámetro basal del VD (38.02 ± 5.49 , $p=0.520$), PSAP elevada (39.66 ± 10.95 vs. 32.77 ± 7.48 , $p=0.14$), mayor frecuencia de complejos ventriculares prematuros (29.41%, $p=0.004$). En las alteraciones hemodinámicas también existieron diferencias significativas, con una tendencia a la hipertensión arterial sistémica (PAM 87.76 ± 6.68 vs. 80.85 ± 8.0 $p=0.002$). Con respecto al riesgo de presentar elevada probabilidad para HP, la caminata <350 m otorgó un OR 2.79 (IC 0.72-10.87, $p=0.0137$), seguido de la bendopnea con OR 2.35 (IC 0.84-6.57, $p=0.101$).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR Y ASPECTOS GENÉTICOS

Existe evidencia actual sobre la asociación de la fisiopatología de esta complicación, específicamente de la remodelación cardiaca y arterial pulmonar, con la reactivación de patrones de genes y vías fetales/embrionales encargados de promover el crecimiento rápido de tejidos, que en etapa postnatal se encuentran normalmente reprimidas. Una de las vías de importancia es la *The Wingless and INT-1 (Wnt)* por la estabilización de la beta-catenina, ampliamente relacionada con la tenascina C (TnC), ambas involucradas en la diferenciación de células musculares lisas de arterias pulmonares (PASMC) durante la morfogénesis pulmonar. La sobreexpresión de TnC está relacionada con la mutación de *BMPR2*. Otra de las vías implicadas en la proliferación de PASMC es la *NOTCH*, específicamente el receptor *NOTCH3*; mientras que el *NOTCH1* se asocia con una mayor proliferación de células endoteliales. Otras moléculas involucradas en dicha proliferación y resistencia a la apoptosis son la Forkhead Box Protein M1 (*FOXM1*), Paired-Related Homeobox 1 (*PRX1*), Homeobox A5 (*HOXA5*) y las deacetilasas de histonas (HDAC).¹⁷

Además, se ha descrito una cantidad considerable de mutaciones genéticas relacionadas con la patogénesis de la HAP, la más relacionada es la del receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2 (*BMPR2*), responsable de aproximadamente 75% de los casos de HAP familiar; entre otros como el del receptor activina A tipo II tipo quinasa I (*ACVRL1ALK1*), endoglin/*ENG*, *SMAD9*, *KCNK3* y *CAV1*. Todos estos genes tienen en común su intervención con la vía de TFG-B; se les describe alta plausibilidad, pero penetrancia reducida, por lo que, por sí solas, se asocian a una mínima cantidad de casos de HAP, otorgando un campo amplio de investigación de los factores capaces de elevar dicha penetrancia, entre las que destacan los estrógenos y, por lo tanto, el sexo femenino, así como aspectos epigenéticos.¹⁸

DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN EPID

Las modalidades no invasivas que podrían despertar la sospecha de la presencia de HP en la EPID incluyen biomarcadores circulantes, pruebas de función pulmonar, ecocardiografía e imagen multimodal (**Figura 2**). Los niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral (BNP) o pro-BNP N-terminal están elevados en la HPC-HP grave, pero tienen menos sensibilidad y especificidad para la HP moderada y pueden confundirse con anomalías del corazón izquierdo. En la EPID, la HP generalmente se asocia con una prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) más baja, capacidad de ejercicio disminuida e intercambio de gases más deteriorado en reposo o durante el ejercicio de lo esperado en función de las deficiencias ventilatorias.¹⁹

Los hallazgos sugestivos de HP incluyen:

- 1) Síntomas y signos: disnea desproporcionada, S2 reforzado, signos de insuficiencia cardíaca derecha, desviación del eje a la derecha en el ECG, niveles elevados de péptido natriurético.
- 2) Anomalías en las pruebas de función pulmonar: DLCO baja; por ejemplo, <40% del valor teórico, bajo cociente de Krogh (KCO).
- 3) Hallazgos en una prueba de esfuerzo: caminata de seis minutos con menor distancia recorrida, disminución de la saturación arterial de oxígeno o aumento del índice de Borg, disminución de la reserva circulatoria, reserva ventilatoria conservada en la prueba de ejercicio cardiopulmonar.
- 4) Hallazgos de imagen por tomografía de tórax: tronco de la arteria pulmonar con un diámetro mayor a 30 mm, relación de diámetro de arteria pulmonar/aorta aumentada > 1 en la tomografía computarizada (TC).
- 5) La ecocardiografía se considera la mejor modalidad no invasiva para detectar HP y estadificar el riesgo de HP según la propuesta de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Sin embargo, la capacidad de determinar la velocidad máxima de regurgitación tricúspidea para estimar la presión sistólica del ventrículo derecho es limitada en estos pacientes. En la FPI y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se han recomendado medidas ecocardiográficas alternativas, como el diámetro del tracto de salida del VD, la excursión sistólica del plano anular tricúspideo y la evaluación cualitativa de la estructura y función de las cavidades derechas.¹⁹

¿CUÁNDO REALIZAR CATETERISMO CARDIACO DERECHO?

La prueba definitiva para el diagnóstico de HP será el cateterismo cardíaco derecho (CCD), que continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de HP, sólo si influyen en consideraciones terapéuticas o de manejo.

Tabla 1. Criterios a favor de la hipertensión pulmonar Grupo 1 frente al grupo 3*

Criterio a favor del grupo 1 (HAP)	Prueba	Criterio a favor del grupo 3 (HP debida a enfermedad pulmonar)
Extensión a la enfermedad pulmonar		
Normal o levemente alterado: <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 >60% del predicho (EPOC) • FVC >70% del predicho (FPI) • Baja capacidad de difusión en relación con cambios obstructivos/restrictivos 	Pruebas de función pulmonar	Moderado a severamente alterado: <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 <60% del predicho (EPOC) • FVC <70% del predicho (FPI) • La capacidad de difusión "corresponde" a cambios obstructivos/restrictivos
Ausencia o anomalías modestas de las vías respiratorias o del parénquima	Tomografía computarizada de alta resolución**	Anormalidades características de las vías respiratorias y/o del parénquima
Perfil hemodinámico		
HP moderada a severa	Cateterismo del corazón derecho Ecocardiograma	HP leve a moderada
Pruebas auxiliares		
Presente	Otros factores de riesgo de HAP (VIH, enfermedad de tejidos conectivos, mutaciones de <i>BMPR2</i> , etc.)	Ausente
Características de la reserva circulatoria agotada: <ul style="list-style-type: none"> • Reserva respiratoria preservada • Saturación de oxígeno reducida • GC/V'O₂ en pendiente • Saturación venosa mixta de O₂ en límite inferior • PaCO₂ sin cambio o disminución durante el ejercicio 	Test de ejercicio cardiopulmonar*** PaCO ₂ es particularmente relevante en EPOC	Características de la reserva ventilatoria agotada <ul style="list-style-type: none"> • Reserva respiratoria reducida • Saturación de oxígeno normal • GC/ V'O₂ normal • Saturación venosa mixta de por arriba del límite inferior • PaCO₂ incrementado durante el ejercicio
Perfil predominante hemodinámico		Perfil predominante obstructivo/restrictivo

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FVC: capacidad vital forzada; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; GC: gasto cardiaco; V'O₂: consumo de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono. *Los grupos 2 y 4 de pacientes fueron excluidos con base en el criterio diagnóstico; **Los cambios parenquimatosos relacionados con la enfermedad venoclusiva pulmonar pueden ser discriminados de los asociados con enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas; ***En EPOC-HP y FPI-HP severas podrían observarse características de una reserva circulatoria limitada.

Fuente: Nathan et al., 2019.¹⁹

La realización de CCD se indica cuando hay sospecha de HP significativa y el manejo del paciente se verá influido, probablemente, por los resultados de la prueba, incluidos la derivación a trasplante, la inclusión a ensayos clínicos o registros, el tratamiento de la disfunción cardíaca izquierda detectada por cateterismo o el uso de terapia paliativa (**Tabla 1**).¹⁹

Puede considerarse CCD cuando:

- 1) El empeoramiento clínico, la limitación progresiva del ejercicio y/o las anomalías en el intercambio de gases no se atribuyen a la insuficiencia ventilatoria.
- 2) Se vuelve necesaria una evaluación pronóstica precisa.

Mediciones de presión durante CCD

Como resultado de cambios exagerados en las presiones intratorácicas durante el ciclo respiratorio en pacientes con enfermedad pulmonar, se sugiere un promedio durante varias respiraciones (sin contener la respiración) para medir las presiones medias, incluida la presión de enclavamiento capilar pulmonar.^{2,3}

Se aconseja adaptar la definición de HP en el contexto de EPID-HP:

- 1) EID sin HP (PAPm <21 mmHg o PAPm 21-24 mmHg con resistencia vascular pulmonar [PVR] <3 Unidades Wood [WU]).
- 2) EPID con HP (mPAP 21-24 mmHg con PVR ≥ 3 WU, o mPAP 25-34 mmHg) (EPID-HP).
- 3) EPID con HP severa (mPAP ≥ 35 mmHg, o mPAP ≥ 25 mmHg con índice cardíaco bajo (<2.0 l·min⁻¹·m⁻²) (EPID-HP severa).¹⁹

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Las recomendaciones para el tratamiento de complicaciones diferentes a la HP son iguales que para pacientes sin EPID; es decir, se dirigen al control de la presión arterial, al tratamiento para dislipidemia o riesgo vascular, entre otros. Sin embargo, el tratamiento de HP y EPID parecen mantenerse en una zona gris, pues no está definido específicamente.^{4,19,20}

Tratamiento de HP en pacientes con EPID

Se requiere de un equilibrio riesgo-beneficio de la terapia dirigida a la HP y las recomendaciones actuales indican que la enfermedad pulmonar subyacente debe tratarse de manera óptima de acuerdo con las pautas actuales. El tratamiento con oxígeno a largo plazo (OLP) se recomienda en pacientes con enfermedad pulmonar que están hipoxémicos. Sin embargo, sólo se ha evaluado prospectivamente en la EPOC. La evidencia del efecto benéfico de la OLP en la EPID es menos clara que en la EPOC y no hay estudios que soporten el impacto de la OLP en la HP asociada con este grupo de enfermedades.²¹

Tabla 2. Estudios que evaluaron las terapias dirigidas a hipertensión pulmonar en enfermedad pulmonar intersticial difusa

Estudio	Resultados
ARTEMIS-IPF	Se terminó prematuramente porque un análisis provisional indicó que los pacientes con FPI tratados con ambrisentán tenían más probabilidades de progresión de la enfermedad, en particular hospitalizaciones debido a eventos respiratorios. ²² Por lo tanto, ambrisentán está contraindicado en pacientes con FPI
Ensayo RISE-IIP	Evaluó el efecto de riociguat en la 6MWD en pacientes con NII. El estudio se terminó antes de tiempo sobre la base de resultados provisionales que mostraban un aumento de la mortalidad y el riesgo de eventos adversos graves en el grupo de riociguat. ^{23,24} Por tanto, riociguat está contraindicado en pacientes con FPI e HP
STEP-IPF	Incluyó pacientes con FPI e HP subyacente mediante la inclusión de pacientes con DLCO <35%, se evaluó el sildenafil como tratamiento para HP; aunque no logró alcanzar el criterio principal de valoración de un aumento de 20% en la distancia de la PM6M, el sildenafil demostró un efecto positivo en la calidad de vida en comparación con el grupo placebo ²⁵
INSTAGE	Este ensayo analizó pacientes con FPI y alteración grave del intercambio gaseoso. La combinación nintedanib + sildenafil demostró beneficios numéricos en la puntuación total del Cuestionario Respiratorio de St. George, BNP y FVC disminución vs. nintedanib solo ²⁶
Bosentan en hipertensión pulmonar asociada con FPI	Este es el primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la terapia específica de hipertensión arterial pulmonar con bosentan, en la HP asociada con neumonía intersticial idiopática fibrótica. Este estudio no mostró diferencias en la hemodinámica pulmonar invasiva, la capacidad funcional o los síntomas entre los grupos tratados con bosentan y placebo durante 16 semanas ²⁷

HP: hipertensión pulmonar; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NII: neumonía intersticial inespecífica; DLCO: prueba de difusión de monóxido de carbono; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; BNP: péptido natriurético cerebral; FVC: capacidad vital forzada.

Fuente: elaborado con información de Raghu et al., 2013,²² Hoepfer et al., 2013,²³ Nathan et al., 2017,²⁴ Collard et al., 2007,²⁵ Behr et al., 2019²⁶ y Corte et al., 2014.²⁷

La seguridad y eficacia de la terapia dirigida a la HP en EPID ha sido evaluada en los últimos años; sin embargo, sólo ha habido unos pocos ensayos clínicos en EPI, EPOC y sarcoidosis (**Tabla 2**).

Efectos sobre la hemodinámica pulmonar

Estudios no controlados han demostrado mejoría en la hemodinámica pulmonar en pacientes con HP-FPI con el uso de riociguat y treprostinil.²³ Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no han podido corroborar tal mejoría en esta población, incluso parecen incrementar la mortalidad, por lo que no se sugiere su prescripción.²⁴ El estudio BPHIT²⁷ no mostró cambios

significativos en la hemodinámica pulmonar en pacientes con IIP-PH tratados con bosentan durante 16 semanas. El ensayo ARTEMIS-IPF tampoco demostró ningún efecto significativo de ambrisentán sobre la hemodinámica pulmonar en el subgrupo de pacientes que se sometieron a una segunda evaluación con CCD.²² También se ha probado el macitentan en ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, en los que básicamente no se observaron diferencias en los desenlaces de disminución del empeoramiento de la enfermedad, muerte o pruebas de función respiratoria.²⁸

Análisis de supervivencia retrospectivo en el grupo 3 PH

El impacto de la terapia dirigida a la HAP sobre la supervivencia en el grupo 3 se evaluó en estudios retrospectivos que incluyeron pacientes con diferentes enfermedades pulmonares crónicas (EPC) y, por lo general, con HP grave.²⁹ Un estudio encontró beneficio en la supervivencia de pacientes con HP-EPOC grave con una respuesta hemodinámica y funcional favorable después de tres meses de terapia, mientras que dos estudios mostraron una supervivencia más prolongada en pacientes tratados con terapia dirigida a HAP (principalmente inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5) en comparación con pacientes que no recibieron tratamiento dirigido a la HAP.²⁹ En uno de estos estudios, el beneficio en supervivencia fue evidente en pacientes con HP severa, pero no con HP leve/moderada.^{30,31} Estos estudios deben interpretarse con cautela, dada la naturaleza de su diseño de estudio sin ningún ECA que hasta el momento certifique un beneficio en la supervivencia.

Conclusión

En resumen, puede señalarse que riociguat y ambrisentán están contraindicados en EPID-HP (específicamente para pacientes con FPI). No hay evidencia de beneficio para otros antagonistas de los receptores de endotelina en NII-PH. Quizá algunos datos que podrían ser alentadores se encuentran en el uso de sildenafil, mientras que la evidencia para la terapia con prostanoides es limitada para las recomendaciones actuales.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES CON EPC E HP

Debido a las múltiples EPID, las respuestas al tratamiento deben individualizarse e incluso estimar subgrupos fenotípicos y dirigir tratamientos:

- 1) Pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva leve (FVC >70%), en quienes el análisis de TC no muestra anomalías macroscópicas del parénquima o de las vías respiratorias y que refieren HP clínicamente relevante. En tales pacientes sigue siendo un dilema si se pueden catalogar como HP grupo 1 con enfermedad pulmonar concomitante o HP debida a enfermedad pulmonar del grupo 3.¹⁹

2) Pacientes con enfermedad pulmonar grave (por ejemplo, FPI con FVC <70% del valor teórico) y HP menos grave acompañante (mPAP 20-24 mmHg con PVR ≥ 3 WU, o PAPm >25-30 mmHg). La mayoría de los pacientes con EPID-HP pueden clasificarse en estos grupos. Actualmente no es posible determinar si estos pacientes se benefician del tratamiento para HP; sin embargo, los cambios vasculares pueden contribuir a la progresión de la enfermedad y quizá podría justificarse el inicio de fármacos para HP.¹⁹

3) EPID avanzada y HP grave (mPAP ≥ 35 mmHg, o mPAP ≥ 25 mmHg) con índice cardiaco bajo (<2.0 l·min⁻¹ ·m⁻²). Estos pacientes tienen mal pronóstico y deben ser derivados a un centro con experiencia tanto en HP como en EPOC para una atención individualizada; incluso podrían ser candidatos para ensayos clínicos.

4) Pacientes con EPID en fases “terminales” e HP asociada. En estos casos avanzados, las medidas de supervivencia, como la ventilación mecánica o el soporte de oxigenación por membrana extracorpórea, sólo deben considerarse como un puente al trasplante. En algunos de estos grupos, la terapia para HP puede ser una opción siempre y cuando salgan del algoritmo de manejo, si todo lo demás falla, buscar si los fármacos aprobados para HAP pueden mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida, prolongar el tiempo hasta el empeoramiento clínico, mejorar la supervivencia o proporcionar un puente para el trasplante. En ausencia de dichos ensayos, las decisiones sobre la atención individualizada de los pacientes deben tomarse en el contexto de los centros expertos.¹⁹

CONSIDERACIONES PARTICULARES

ESCLERODERMA

Estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar HAP aislada, pero también pueden presentar enfermedad pulmonar significativa y/o un componente de enfermedad cardiaca izquierda. A menudo hay dificultad para discriminar la HAP del grupo 1 del grupo 3 PH, ya que con bastante frecuencia estos pacientes tienen evidencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa, que puede o no estar acompañada de fisiología restrictiva. Los pacientes con esclerosis sistémica con fibrosis pulmonar combinada e HP tienen un riesgo de mortalidad particularmente alto. Los pacientes con HP precapilar y fibrosis leve generalmente se clasifican como con HAP, y se han incluido en la mayoría de los ECA de medicamentos para HAP. Sin embargo, la evaluación del grado de fibrosis se basa, por lo regular, en pruebas de función pulmonar y no en la tomografía computarizada de alta resolución. Los pacientes con volúmenes pulmonares preservados pueden ser tratados de manera segura con fármacos para HAP.³²

SARCOIDOSIS

Para los pacientes con sarcoidosis no existe un tratamiento específico; pese a que se han probado diversos fármacos, los resultados no son concluyentes, por lo tanto, la recomendación para el inicio de fármacos en HP y sarcoidosis debe ser bajo ensayos clínicos.

PRONÓSTICO

Es sabido que, cuando se detecta HP asociada a enfermedad pulmonar intersticial, disminuye la calidad de vida asociada a la salud e incrementa la mortalidad; por ejemplo, en FPI, la presión arterial media de la arteria pulmonar 20 mmHg es óptima para predecir el pronóstico (HR=1.064; IC 95%: 1.015-1.116, p=0.010). Para otras EPID, la HP también se considera un factor de pronóstico negativo, como en esclerosis sistémica, sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis, por mencionar algunas.

En la esclerosis sistémica, la hipertensión pulmonar relacionada con la EPI se asoció con una supervivencia significativamente menor que la HAP relacionada con esclerosis sistémica, a pesar de una hemodinámica pulmonar similar.³²

CONCLUSIONES GENERALES

La asociación entre HP y EPID es una interesante relación de múltiples mecanismos fisiopatológicos complejos, son entidades nosológicas que ejemplifican la interacción estrecha entre los sistemas cardiovascular y respiratorio y que al establecerse potencia el avance y el deterioro clínico de los pacientes. Aún existen áreas de oportunidad para su detección temprana e incluso para considerar intervenciones terapéuticas. Estas áreas son parte de las necesidades de investigación y dirección para un óptimo tratamiento.

FUENTES CONSULTADAS

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
2. Seeger W, Adir Y, Barberà A et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Suppl.25):D109-D116.
3. Caminati A, Cassandro R, Harari S. Pulmonary hypertension in chronic interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):292-301.
4. Panagiotou M, Church AC, Johnson MK, Peacock AJ. Pulmonary vascular and cardiac impairment in interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160053.
5. Nunes H, Humbert M, Capron F et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax*. 2006;61(1):68-74.
6. Chapman Jr HA, Bertozzi P, Reilly Jr JJ. Role of enzymes mediating thrombosis and thrombolysis in lung disease. *Chest*. 1988;93(6):1256-1263.
7. Baranova OP, Novikova L, Speranzkaya A et al. Pulmonary thromboembolism (PE) in patients with interstitial lung diseases (ILD). *Eur Respir J*. 2016;48(Suppl60):PA3543.
8. Condliffe R, Howard LS. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *F1000Prime Rep*. 2015;7:06.
9. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2014;23(134):476-487.
10. Zangiabadi A, De Pasquale CG, Sajkov D. Pulmonary hypertension, and right heart dysfunction in chronic lung disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014: 739674.
11. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Suppl25):D22-33.
12. Clarson LE, Bajpai R, Whittle R et al. Interstitial lung disease is a risk factor for ischaemic heart disease and myocardial infarction. *Heart*. 2020;106(12): 916-922.
13. Hoepfer MM, Andreas S, Bastian A et al. Pulmonary hypertension due to chronic lung disease: updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011;154(Suppl1):S45-53.

14. Renzoni EA, Walsh DA, Salmon M et al. Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(3):438-443.
15. Steen V, Medsger Jr TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):516-522.
16. Anthi A, Organos SE, Armaganidis A. Pulmonary hypertension in β thalassaemia. *Lancet Respir Med.* 2013;1(6):488-496.
17. Lemay SE, Awada C, Shimauchi T et al. Fetal gene reactivation in pulmonary arterial hypertension: good, bad, or both? *Cells.* 2021;10(6):1473.
18. Chew JD, Loyd JE, Austin ED. Genetics of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017; 38(5):585-595.
19. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801914.
20. Gupta S, Padhan P, Subhankar S, Singh P. Cardiovascular complications in patients with interstitial lung disease and their correlation with 6-minute walk test and spirometry: A single-center study. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(9):3330-3335.
21. Bell EC, Cox NS, Goh N et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160080.
22. Raghu G, Behr J, Brown KK et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158(9):641-649.
23. Hoepfer MM, Halank M, Wilkens H et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J.* 2013;41(4):853-860.
24. Nathan SD, Behr J, Collard HR et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(9):780-790.
25. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(3):897-899.
26. Behr J, Kolb M, Song JW et al. Nintedanib and sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right heart dysfunction. A prespecified subgroup analysis of a double-blind randomized clinical trial (INSTAGE). *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(12):1505-1512.
27. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190(2):208-217.
28. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1622-1632.
29. Han MK, Bach DS, Hagan PG et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest.* 2013;143(6):1699-1708.
30. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1292-1301.
31. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(2):151-157.
32. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2013; 85(6):456-463.

ADAPTACIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO AL EJERCICIO

Celemi Mairim Vigil López, José Luis Sandoval Gutiérrez

*Corazón malherido,
sólo queda de este amor un latido de dolor.
Corazón sin fe, dar el alma para qué.
Hay un precio que pagar
si el corazón ya se cansó de amar.*

Edith Márquez

RESUMEN

Tradicionalmente, la mayoría de los estudios se han enfocado en los beneficios que puede traer el entrenamiento físico al ventrículo izquierdo en condiciones de salud o enfermedad. El ejercicio de alto rendimiento incrementa la presión de la arteria pulmonar, lo que puede provocar que la contractilidad del ventrículo derecho se exceda en su desempeño, cambiando asimismo su estructura y morfología.

La adaptación del ventrículo derecho está determinada por el nivel de exposición a una sobrecarga hemodinámica (de la pre- y postcarga), así como a la función contráctil intrínseca. Al evaluar la progresión clínica de una enfermedad es importante considerar tres procesos del ventrículo derecho, que son: la sobrecarga de presión, la sobrecarga de volumen y la cardiomiopatía de este ventrículo, las cuales están asociadas con el distinto curso clínico y enfoque terapéutico, aunque en realidad podrían coexistir en algún nivel. La relación entre el ventrículo derecho y el izquierdo, así como su acoplamiento con la circulación pulmonar ayudan a modelar el comportamiento del ventrículo derecho en distintos escenarios clínicos y su adaptabilidad al ejercicio.

Avances recientes en el estudio de este sistema cardiovascular mediante técnicas invasivas y no invasivas de diagnóstico han permitido aclarar la participación tan importante que tiene la circulación pulmonar y los mecanismos involucrados en su adaptación a distintos niveles de esfuerzo.

INTRODUCCIÓN

Los beneficios a la salud que provoca el ejercicio están bien establecidos. Los mecanismos por los que el ejercicio beneficia al sistema cardiovascular son multifactoriales: mejora la función endotelial, el aporte sanguíneo muscular, la contractilidad ventricular y la eficiencia ventilatoria.¹

A lo largo del tiempo se ha valorado la repercusión del ejercicio en el ventrículo izquierdo (VI); sin embargo, la función del ventrículo derecho (VD) es distribuir todo el volumen sanguíneo que recibe hacia la circulación pulmonar, sin incremento en la presión auricular derecha,² por lo que resulta determinante en la respuesta a condiciones patológicas de la vasculatura pulmonar, como la hipertensión pulmonar.³

El VD desempeña un papel trascendental en el pronóstico en condiciones de falla cardíaca y cardiopatía isquémica, debido a la interacción entre la postcarga y la reserva contráctil de ambos ventrículos.

ANATOMÍA

El VD ocupa la mayor parte de la superficie anterior en la proyección frontal de la silueta cardíaca, desde la válvula tricúspide situada en posición baja, hasta la válvula pulmonar en la región anterosuperior, se proyecta desde abajo hasta por encima del VI cuando se observa en posición lateral. El VD es la cámara del corazón posicionada de manera más anterior con respecto a las demás cámaras, directamente posterior al esternón. El borde derecho de la silueta cardíaca está formado en su totalidad por la aurícula derecha, mientras que el VD forma la cara inferior cardíaca, descansando casi horizontalmente al diafragma. Se extiende desde el orificio atrioventricular derecho (válvula tricúspide) cerca del ápice cardíaco hasta el orificio pulmonar (válvula pulmonar). De manera topográfica, el ventrículo posee un componente interno que da soporte y rodea la válvula tricúspide.⁴⁻⁶

El componente o cámara de entrada contiene la válvula tricúspide, zona que está limitada por la inserción de los músculos papilares, sin existir una línea anatómica bien definida, entre las porciones de entrada y la zona trabecular del VD. Esta última región se extiende hacia abajo y guarda una dirección más horizontal a partir de las inserciones de los músculos papilares, resultando la pared más fina de la cavidad ventricular derecha. El miocardio del VD es aproximadamente una sexta parte de la del VI y la forma de su cavidad semeja una media luna (**Figura 1**).

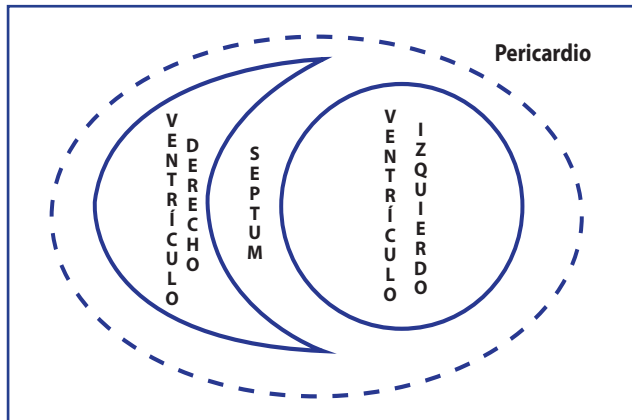


Figura 1. Esquema de los aspectos normales de cavidades cardiacas.
Fuente: esquema tomado de Sandoval Gutiérrez, 2006.⁷

FISIOLOGÍA

Ambos ventrículos tienen periodos sincrónicos entre la sístole y diástole, las válvulas del corazón derecho e izquierdo se abren y cierran al unísono. La principal diferencia entre ambos ventrículos reside en la magnitud de la presión sistólica más alta que pueden alcanzar, el tiempo de contracción y la cantidad de sangre que pueden almacenar.⁸ En condiciones normales, el VI se contrae más tardíamente (25 a 50 milisegundos [ms]) y permanece en este estado por más tiempo durante la diástole de esta cámara que el resto del VI.

Desde un punto de vista anatómico, el VD se describe con tres componentes: 1) una cámara de entrada, que incluye la válvula tricúspide, las cuerdas tendinosas y músculos papilares; 2) un ápice trabeculado, con una pared delgada, la cual la hace más susceptible a estrés de su pared; y 3) la cámara salida o infundíbulo (cono), una estructura muscular tubular que da soporte a la válvula pulmonar. Estas características facilitan la contracción secuencial desde el seno hacia el cono, y posee una elevada distensibilidad⁹ (**Figura 2**).

La adaptación del VD se determina en gran medida por la interacción hemodinámica de la precarga y postcarga, además de la función contráctil intrínseca. La precarga puede ser definida como el volumen de sangre contenido en el corazón y las características de este al inicio de la contracción, y puede ser estimada por la presión al final de la diástole. La postcarga es la fuerza que se opone a la expulsión de sangre de los ventrículos. La contractilidad es una propiedad del músculo cardíaco para acortarse y desarrollar mayor tensión en la pared ventricular. Si el volumen es constante, al cambiar la presión de una cámara se modificará concomitantemente la otra.

La circulación pulmonar es un sistema de baja resistencia y alta distensibilidad, lo que contrasta con la circulación sistémica. Durante el ejercicio, ambos sistemas requieren adaptarse



Figura 2. Distribución de las fibras cardíacas en el corazón.

Fuente: imagen tomada de Heras Gómez, 2017.¹⁰

al aumento del gasto cardíaco (GC). Una actividad simple como caminar puede duplicar el volumen del GC, en un ejercicio vigoroso puede aumentar de tres a cinco veces y en atletas de alto rendimiento llega a elevarse a cantidades de 35 a 40 l/min. Todo este incremento masivo del flujo a través de la vasculatura pulmonar provoca distensión y dilatación vascular y reduce la resistencia en aproximadamente 30%.¹¹

Aunque existe independencia entre la presión de la arteriola y de la vénula pulmonar, en caso de ejercicio continuo se promueve un proceso de remodelación vascular y en la estructura cardíaca. Desde el punto de vista funcional, el VD tiene una reserva contráctil para acomodarse al aumento normal en la presión arterial pulmonar durante el ejercicio.

Los volúmenes sistólicos y diastólicos, así como la fracción de expulsión del VD son muy sensibles a los cambios en la postcarga ventricular; sin embargo, la dilatación del VD como respuesta al incremento en su postcarga está limitada porque su pared ventricular es más delgada que la del VI y por la acción restrictiva del pericardio. El método más frecuentemente utilizado desde hace tiempo para conocer la función ventricular derecha es la termodilución, la cual consiste en aplicar un bolo de solución de cloruro de sodio al 0.9% de manera rápida en la porción proximal de un catéter la arteria pulmonar. La solución inyectada se mezcla con sangre y el cambio en la temperatura se evalúa con un sensor térmico localizado al final del catéter. De esta manera se evalúa el flujo sanguíneo mediante la administración de la solución y la tasa de flujo sanguíneo es inversamente proporcional al

cambio de concentración del indicador en un periodo de tiempo determinado, generando una curva temperatura-tiempo.^{12,13}

Existen otros métodos para la evaluación del VD, los cuales pueden dividirse en invasivos y no invasivos:

1. Invasivos: cateterismo cardiaco derecho (ventriculografía contrastada, cateterización estándar, termodilución, micro manómetro de alta fidelidad, catéter de conductancia y ecocardiografía intracardiaca)
2. No invasivos: ultrasonido (2D, 3D, Doppler y contrastado), resonancia magnética, tomografía computarizada e imagen nuclear.⁸

PATOLOGÍA

El llamado “corazón de atleta” se refiere a la remodelación de toda la musculatura cardiaca inducida por el aumento de trabajo que ocasiona el entrenamiento deportivo continuo¹⁴ (**Tabla 1**).

Las condiciones hemodinámicas, específicamente en el rendimiento cardiaco y la resistencia vascular periférica, varían dependiendo de la disciplina deportiva. Aunque existe superposición, la actividad física puede ser analizada en dos formas con diferencias hemodinámicas bien definidas. El ejercicio isotónico, también llamado ejercicio de resistencia, implica elevación del rendimiento cardiaco, con resistencia vascular periférica normal o reducida. Esta actividad representa principalmente un reto en el volumen del corazón que afecta sus cuatro cámaras; Incluye deportes como atletismo de largas distancias, ciclismo, remo y natación. En contraste, el ejercicio isométrico, también conocido como ejercicio de fuerza, implica actividades caracterizadas por resistencia vascular periférica normal o ligeramente elevada en el rendimiento cardiaco.¹⁶ Dependiendo del ejercicio que realice el atleta, serán el tiempo y las modificaciones que pueda causar en sus aurículas y ventrículos, aunque se ha observado una mayor y más rápida remodelación del VD en atletas que realizan ejercicio de resistencia (**tablas 2 y 3**).

En reposo, cuando el flujo cardiaco es bajo, hay modestos gradientes de presión auriculo-ventriculares, presión auricular izquierda y del VD baja. Durante el ejercicio, el estado de alto flujo resulta en un llenado auricular sustancial y aumento de la presión durante la sístole cuando las válvulas auriculo-ventriculares se cierran, ocasionando una presión auricular izquierda que se transfiere de vuelta a la circulación pulmonar y resulta en un incremento de la postcarga del VD, causando dilatación de este.¹⁸ En la **Figura 3** se observan las cámaras del corazón ante el ejercicio al final de la sístole y en la diástole temprana.

En algunos atletas se ha observado la presencia de arritmias ventriculares asociadas con anomalías en la estructura y función del VD (miocarditis aguda o crónica, síndrome de Brugada, cardiomiopatía mitocondrial).¹⁹ Existen también condiciones familiares de cardiomiopatía ventricular derecha arritmogénica, aunque son, por lo regular, poco frecuentes.

Tabla 1. Hallazgos del “corazón de atleta”

Estudio	Hallazgo
Exploración	Bradicardia Arritmia Tercer ruido
Electrocardiograma	Bradicardia sinusal Arritmia sinusal Repolarización precoz Ondas T vagotónicas Aumento de amplitud QRS
Rx de tórax	Cardiomegalia global Aumento de vascularización apical
Ecocardiograma	Dilatación de cavidades derechas Aumento de masa del VI Aumento del volumen sistólico

QRS: despolarización de los ventrículos; Rx: radiografía; VI: ventrículo izquierdo.
Fuente: adaptado y modificado de Yañez, 2012.⁹

Tabla 2. Exigencia metabólica en el consumo de oxígeno (MET) en diferentes deportes

Exigencia metabólica	Deporte
Alta	Atletismo, boxeo, ciclismo, remo, triatlón, basquetbol
Moderada	Culturismo, futbol americano y soccer, natación, beisbol
Baja	Billar, tiro con arco, golf, boliche

Fuente: elaborada con información de Sasson, 2016.¹⁰

Tabla 3. Cambios hemodinámicos en atletas de alto rendimiento durante el ejercicio

Mediciones	Descanso	Frecuencia cardiaca		
		100 por minuto	130 por minuto	150 por minuto
GC (4 l/min)	4.0 ± 0.6	8.4 ± 2.1	10.9 ± 1.9	10.1 ± 0.8
PASP (mmHg)	28.1 ± 15.9	56.6 ± 10.1	55.0 ± 7.2	54.5 ± 1.0
PAPm (mmHg)	17.4 ± 4.0	40.2 ± 6.4	36.2 ± 9.4	36.0 ± 9.4
RVP (UW)	1.4 ± 0.8	2.0 ± 1.1	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.3

GC: gasto cardiaco; PASP: presión arterial sistólica pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar; l/min: litros por minuto; UW: unidades Wood.

Fuente: modificada de Sasson, 2016.¹⁷

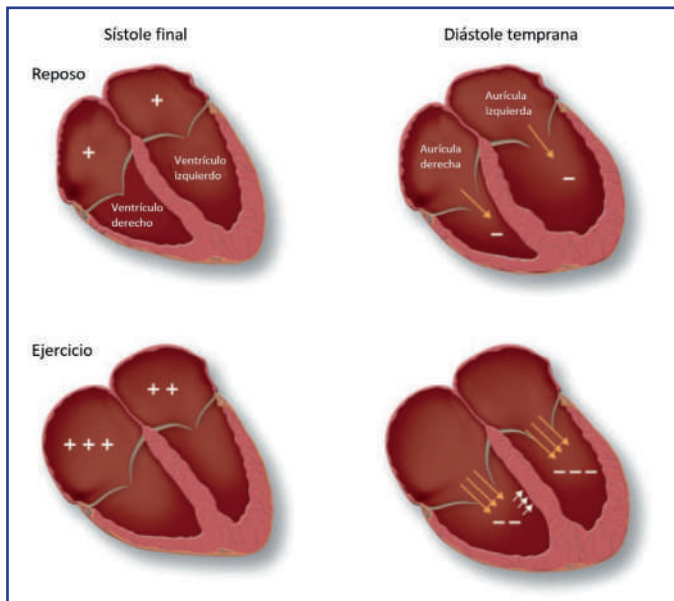


Figura 3. Cambios estructurales del corazón ante el ejercicio.

Fuente: modificada de La Gerche, 2017.¹⁸

EVIDENCIA

Se ha demostrado una relación entre edad, área de superficie corporal e intensidad de entrenamiento en el remodelamiento del VD. La función sistólica del VD disminuye a

consecuencia de esta remodelación, la cual no es exclusiva del deporte de alto rendimiento, también del ejercicio continuo y moderado.^{14,20-22}

En distintos estudios realizados en los últimos años se han observado las modificaciones ocasionadas en el VD debido al ejercicio continuo y de resistencia. Estos análisis, realizados principalmente con grupos de atletas de alto rendimiento vs. con grupos control sedentarios han demostrado una diferencia en la remodelación del VD en comparación con el VI, debido a las diferentes características morfológicas y funcionales de estas cámaras, como las ya mencionadas.

En su investigación, Kleinnibbelink y colaboradores expusieron a 15 personas a entrenamiento de ejercicio hipóxico durante 12 semanas con el propósito de observar las diferencias ecocardiográficas pre- y postentrenamiento del VD. Todos los individuos eran personas sanas y relativamente sin entrenamiento. En la **Figura 4** se observan los cambios del área ventricular derecha durante la sístole y la diástole, antes y después de la sesión de entrenamiento de 12 semanas, observándose una disminución de área del VD, denotando así un aumento de tamaño del músculo cardíaco.²⁰

Una de las teorías acerca del remodelamiento acelerado del VD se debe a su tamaño más pequeño; al tener una menor capacidad de elevar sus medidas de función sistólica durante el ejercicio, es más susceptible a una adaptación posterior.¹⁹

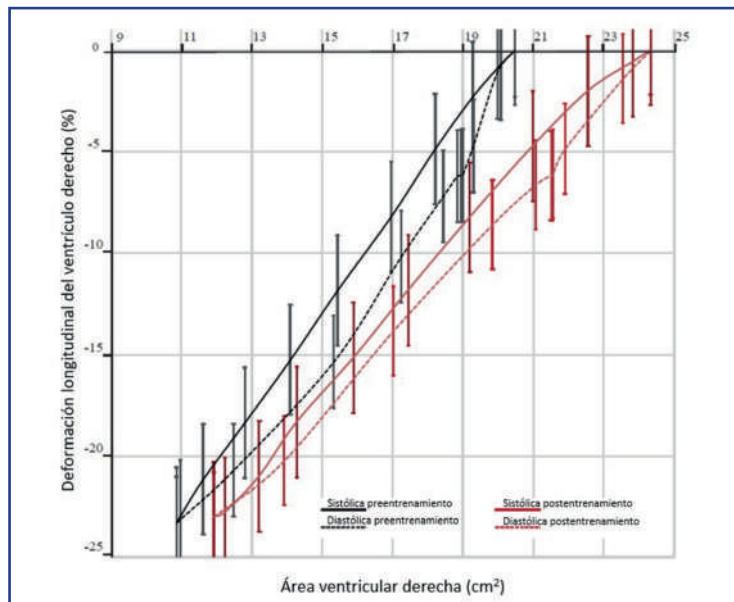


Figura 4. Bucles de área de deformación media del VD.
Fuente: tomada y modificada de Kleinnibbelink et al., 2021.²⁰

CONCLUSIONES

Los ejercicios de resistencia, sobre otros tipos, causan grandes cambios morfológicos y funcionales del VD. Esta actividad aumenta las necesidades metabólicas y hemodinámicas, con la consecuente elevación crónica de la presión en las cámaras cardíacas.

Existe evidencia de que la circulación pulmonar y el VD desempeñan un papel importante durante el ejercicio, tanto en el sujeto sano como en aquel con enfermedad, elevando la carga hemodinámica del VD. Se ha demostrado estadísticamente que existe una asociación entre el remodelado del VD y la edad, el área de superficie corporal y la intensidad del ejercicio. La función sistólica del VD disminuye en atletas de alto rendimiento, siendo una adaptación normal al ejercicio inducida por cambios estructurales dentro de sus límites normales.

Si bien aún no se estudian ampliamente las modificaciones del VD en distintos tipos de ejercicio o actividades físicas, la investigación hasta el día de hoy ha confirmado la adaptación al ejercicio del VD y cómo esto puede afectar la funcionalidad del sistema cardiovascular.

FUENTES CONSULTADAS

1. Miller TD, Anavekar NS. Right ventricle and exercise capacity: more than a passive conduit. *Circ Cardiovasc imaging*. 2016;9(11):e005703.
2. La Gerche A, Claessen G. Is exercise good for the right ventricle? Concepts for health and disease. *Can J Cardiol*. 2015;31(4):502-508.
3. Lakatos BK, Kiss O, Tokodi M et al. Exercise-induced shift in right ventricular contraction pattern: novel marker of athlete's heart? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(6):H1640-H1648.
4. Wang JMH, Rai R, Carrasco M et al. An anatomical review of the right ventricle. *Trans Res Anat*. 2019;17:100049.
5. Ho SY. Cardiac Anatomy and Pathology. En *Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy*. 5ta edición, Elsevier, Philadelphia, 2017:3-14.
6. Stranding S. *Gray's Anatomy*, 39th edition: The Anatomical Basis of Clinical Practice (Book Review). *Am J Neuroradiol*. 2005;26:2703-2704.
7. Sandoval Gutiérrez JL. Interacciones cardiopulmonares: la unidad de cardioneumología. *Neumol Cir Tórax*. 2006;65(3):118-122.
8. Mohrman DE, Heller L (eds). *Cardiovascular Physiology*, 9na ed. McGraw Hill, 2018.
9. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E et al. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):1463-1482.
10. Heras Gómez ME. Valoración ecocardiográfica del ventrículo derecho en deportistas de élite. Estudio comparado sobre el ventrículo derecho en deportistas con diferente componente dinámico y estático. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Tomado de <<https://eprints.ucm.es/id/eprint/44425/1/T39197.pdf>>, consultado el 20 de febrero de 2023.
11. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care*. 2016;20(1):266.
12. Omote K, Reddy YNV, Borlaug BA. Chapter 35. Invasive hemodynamic assessments during exercise: normal patterns and clinical value. En *Textbook of Arterial Stiffness and Pulsatile Hemodynamics in Health and Disease*. Academic Press, 2022:545-563.
13. Martín Vivas A, Saboya Sánchez S, Patiño Rodríguez M et al. Monitorización hemodinámica: sistema PICCO®. *Enferm Intensiva*. 2008;19(3):132-140.
14. Conti V, Migliorini F, Pilone M et al. Right heart exercise-training-adaptation and remodelling in endurance athletes. *Sci Rep*. 2021;11(1):22532.
15. Yañez F. Síndrome corazón de atleta: historia, manifestaciones morfológicas e implicancias clínicas. *Rev Chil Cardiol*. 2012;31:215-225.
16. Baggish AL, Wood MJ. Athlete's Heart and Cardiovascular Care of the Athlete. *Scientific and Clinical Update*. *Circulation*. 2011;123(23):2723-2735.
17. Sasson SM. Right-sided cardio-pulmonary relationships in endurance athletes: potential long-term consequences of higher pulmonary pressure generation during exercise. Tesis de maestría en ciencia. Universidad de Toronto, 2016. Tomado de <chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/71701/1/Sasson_Shira_

M_201603_MSc_thesis.pdf>, consultado el 20 de febrero de 2023.

18. LaGerche A, Rakhit DJ, Claessen G. Exercise and the right ventricle: a potential Achilles' heel. *Cardiovasc Res.* 2017;113(12):1499-1508.

19. Dello Russo A, Compagnucci P, Casella M et al. Ventricular arrhythmias in athletes: Role of a comprehensive diagnostic workup. *Heart Rhythm.* 2022;19(1):90-99.

20. Kleinnibbelink G, van Dijk APJ, Fornasiero A et al. Acute exercise-induced changes in cardiac function relates

to right ventricular remodeling following 12 wk hypoxic exercise training. *J Appl Physiol (1985).* 2021;131(2):511-519.

21. Dawkins TG, Curry BA, Wright SP et al. Right Ventricular Function and Region-Specific Adaptation in Athletes Engaged in High-Dynamic Sports: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14(5):e012315.

22. Arbab-Zadeh A, Perhonen M, Howden E et al. Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training. *Circulation.* 2014;130(24):2152-2161.

COVID-19. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POR IMAGEN

Aloisia Paloma Hernández Morales

*Y cuando todo se acabe,
y se hagan polvo las alas,
no habré sabido porqué
me he vuelto loco por nada.*

Pedro Guerra

RESUMEN

El abordaje multidisciplinario con nuevas técnicas de diagnóstico ha modificado la rígida estructura de generalizar al paciente. A más de dos años de pandemia, en el momento en que se escribe este capítulo, el camino ha sido intrincado, encontrando situaciones verdaderamente desafiantes en el diagnóstico de la COVID-19 por imagen de tórax.

El presente capítulo pretende mostrar los diferentes diagnósticos por imagen que pueden simular neumonía por COVID-19, sin perder de vista la probabilidad dependiente de prevalencia de la enfermedad comunitaria. Por tanto, es importante tomar en consideración el cuadro clínico y el momento en el cual el paciente es sometido a un método diagnóstico radiológico.

INTRODUCCIÓN

El método de detección para la infección viral asociada a coronavirus (COVID-19) es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR), el

cual, desde el inicio del brote pandémico en el año 2019, sigue siendo el estándar de referencia para el diagnóstico final.¹

La tomografía computarizada (TC) de tórax como método diagnóstico de imagen no está recomendada como herramienta de escrutinio para COVID-19 en pacientes asintomáticos o con síntomas leves a pesar de contar con factores de riesgo; más bien se indica en pacientes con síntomas moderados a severos, independiente del resultado de su prueba PCR, y en pacientes con infección confirmada de COVID-19 con empeoramiento de los síntomas respiratorios.

La TC tiene una alta sensibilidad, de 94 a 97% en la detección de signos tempranos de COVID-19, progresión de la enfermedad, complicaciones y diagnósticos alternativos posibles, tales como falla cardíaca o embolismo pulmonar.² Sin embargo, la especificidad es baja (cerca de 37%),² ya que muchas enfermedades pulmonares pueden simular COVID-19, y la certeza se encuentra entre 68 y 72%. El valor predictivo positivo y la certeza de la tomografía es más alta en pacientes mayores de 60 años.¹

Dada la presencia de anomalías tomográficas, la probabilidad de que estos hallazgos representen COVID-19 dependen de la probabilidad pretest de infección, la cual es definida por la prevalencia de la infección en la comunidad.¹

Un hallazgo típico por TC puede inducir la repetición de una PCR negativa. Sin embargo, los hallazgos típicos pueden resultar en un caso falso negativo con el riesgo de confundir el diagnóstico de neumonía por COVID-19 y sus complicaciones.

Las anomalías tomográficas en pacientes con COVID-19 varían de acuerdo con el momento de la imagen. Una tomografía negativa puede observarse durante los primeros dos días después de instalados los síntomas; el patrón en vidrio despulido usualmente se desarrolla entre el primer y cuarto día después de instalados los síntomas, con un pico entre el día 6 y el 13.³

Se han identificado cuatro estadios de afección pulmonar en la tomografía de tórax y los hallazgos semiológicos pueden coexistir en transición de fases:⁴ durante los dos primeros estadios de la enfermedad, que son (1) temprana y (2) progresiva, el hallazgo predominante es vidrio despulido; en (3) fase de progresión también podrán observarse focos de consolidación y/o patrón en empedrado, y en la (4) fase de absorción o resolución vuelve a observarse vidrio despulido tenue, descrito por algunos autores como “miel derretida” en un romántico intento por describir su baja atenuación, y algunas imágenes lineales asociadas a bandas pleuroparenquimatosas, atelectasias lineales y escaso retículo; por lo que el patrón de vidrio despulido se ha convertido en el parámetro diagnóstico diferencial cuando hay sospecha clínica.

APARIENCIA MORFOLÓGICA DE LA COVID-19

En la radiografía de tórax, la afección pulmonar aparece inicialmente como un patrón reticular y escasas zonas de vidrio despulido, pero en estadios iniciales de la enfermedad la

placa de tórax puede ser de escaso valor diagnóstico debido a su menor sensibilidad en comparación con la tomografía (menor a 70%).¹

La Sociedad Radiológica de Norteamérica propone la estandarización del reporte tomográfico en cuatro grupos: a) apariencia típica, b) apariencia indeterminada, c) apariencia atípica y d) negativo para neumonía.

a) Los hallazgos típicos son: 1) patrón de vidrio despulido de distribución periférica y asimétrica, con o sin consolidación y patrón en empedrado; 2) patrón de vidrio despulido multifocal de morfología redonda, y 3) signo del halo reverso u otro hallazgo de neumonía organizada. Algunos autores han descrito el signo vacuolar (lucencias dentro del vidrio despulido)⁵ como parte de los hallazgos iniciales y típicos. Conforme la enfermedad progresa, parches de consolidación se extienden por ambos pulmones, esto último con predominio en lóbulos inferiores. El engrosamiento vascular, visible en el espesor de las zonas de vidrio despulido, es definido como dilatación luminal/congestión o engrosamiento mural de los vasos pulmonares (mayor a 3 mm) dentro de las áreas de vidrio despulido. Este signo contribuye al daño y al edema de la pared capilar causada por factores proinflamatorios, o puede ser resultado de un fenómeno de microtrombosis focal.

b) Los hallazgos indeterminados son: 1) vidrio despulido multifocal, difuso, perihiliar o unilateral; 2) ausencia de distribución específica, y 3) vidrio despulido no redondeado o no periférico.

c) Las características atípicas observadas pueden ser: 1) consolidación aislada o segmentaria con vidrio despulido; 2) patrón nodular; 3) cavitación, y 4) engrosamiento septal interlobulillar liso con derrame pleural.

d) Negativo para neumonía: sin características tomográficas asociadas a neumonía.

Partiendo de que la clave del diagnóstico es vidrio despulido, el cual representa llenado alveolar parcial del espacio aéreo y puede deberse a diferentes causas, su valor diagnóstico de forma aislada es pobre. Las causas del vidrio despulido pueden dividirse en vasculares y no vasculares, o puede deberse a una combinación de ambas causas;² sin embargo, un abordaje organizado del diagnóstico diferencial de vidrio despulido se basa en la instalación de los síntomas, que pueden ser agudos o crónicos.⁶ Abordar una enfermedad pulmonar con síntomas agudos se convierte en un reto diagnóstico diferencial de COVID-19, en especial si se trata de otras neumonías virales.

En el contexto de síntomas crónicos (de semanas a meses), existen diferentes condiciones que resultan en vidrio despulido; el espectro de las patologías es amplio y la evaluación radiológica también se basa en la presencia de signos parenquimatosos típicos de enfermedad crónica (como fibrosis y distorsión de la arquitectura). La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax ofrece una ventaja para identificar los signos de fibrosis y panal, los cuales revelan un proceso crónico dentro del pulmón. Los más frecuentemente vistos son enfermedades fibrosantes, entre ellas neumonía intersticial usual, neumonía intersticial no específica, neumonitis por hipersensibilidad y bronquiolitis respiratoria-enfer-

medad pulmonar intersticial. Sin embargo, otras entidades pueden tener cursos subagudos o crónicos y características radiológicas similares a COVID-19, especialmente neumonía organizada, enfermedad pulmonar asociada a drogas, proteinosis alveolar y neumonía por aspiración.⁶

A continuación, se exponen los principales diagnósticos diferenciales, en primer lugar otras patologías infecciosas virales que simulan COVID-19, posteriormente enfermedades no infecciosas para concluir con lesiones inducidas por agentes externos, como pueden ser radiación, drogas y cigarrillos electrónicos.

ETIOLOGÍA INFECCIOSA QUE PUEDE SIMULAR COVID-19

NEUMONÍAS VIRALES

Los patógenos virales son una de las etiologías más frecuentes de neumonía, representando alrededor de 25 a 70% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad en adultos y niños, respectivamente.⁸

La neumonía viral se manifiesta comúnmente como neumonía intersticial y con hallazgos no específicos como: vidrio despulido, parches de consolidación, engrosamiento peribroncovascular, nódulos centrilobulares, un patrón de “árbol en gemación” y engrosamiento septal interlobar de distribución multifocal, aleatorizada o segmentaria. Al contrario de otras neumonías virales, en la causada por COVID-19 no son comunes los nódulos.⁷

Características como la patogénesis de la enfermedad, el grupo etario y el estatus inmune, permiten a los radiólogos y clínicos sospechar de algún virus en específico; sin embargo, algunos hallazgos no específicos en la tomografía pueden solaparse con otras condiciones pulmonares.

Adenovirus es más prevalente en niños, pero en adultos solamente representa 1% de las infecciones respiratorias. En la imagen, el adenovirus se manifiesta como parches de vidrio despulido, nódulos centrilobulares y consolidación peribronquial. Entre las secuelas pueden incluirse engrosamiento de la pared bronquial, bronquiectasias y bronquiolitis postinfecciosa obliterante.⁵

El engrosamiento de la pared bronquial y el derrame pleural son hallazgos comunes en infecciones por adenovirus y también se observan con parvovirus, paramixovirus, herpes, hantavirus y fenuivirus, aunque son raros en COVID-19.

En las infecciones por hantavirus y COVID-19 puede haber hallazgos tomográficos compartidos, como engrosamiento septal interlobular. En adenovirus, herpes (herpes virus y varicela-zóster), paramixovirus (sarampión), pneumovirus y ortomixovirus predominan los micronódulos pulmonares, así como nódulos de mayor tamaño, no así en COVID-19, que son infrecuentes.⁸

En la neumonía por influenza virus se observa vidrio despulido focal o difuso, bilateral, asociado a consolidación que tiende a la confluencia. Estos hallazgos son similares a lo expuesto en COVID-19, por lo que su diagnóstico diferencial es difícil. Durante la neumonía por influenza pueden desarrollarse derrame pleural y cavitación, y con frecuencia se observan bronquiectasias y nódulos centrolobulillares.² Las formas H1N1 y H5N1 de influenza A se presentan como neumonía rápidamente progresiva que, con frecuencia, originan síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Las características de la imagen tomográfica son: consolidación multifocal y áreas difusas de vidrio despulido con linfadenopatía, cavitación y derrame pleural,⁶ en tanto que las formas H5N1 y H7N9 originan cavitación y formación de neumatocelos, aunque también pueden estar asociadas a linfadenopatías, hallazgos no típicos en COVID-19 (Figura 1).⁵

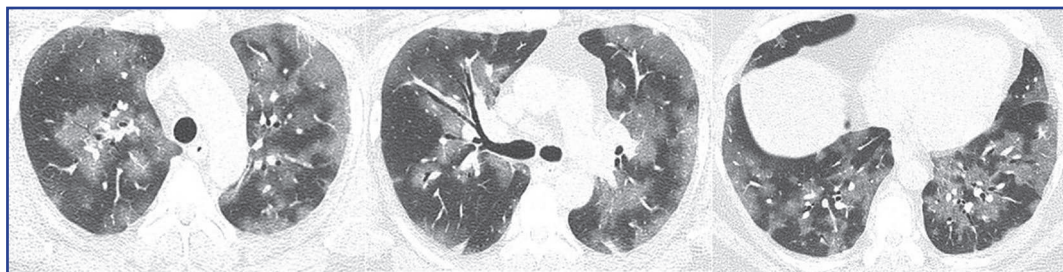


Figura 1. Masculino de 44 años diagnosticado con infección por influenza. Se observan amplias zonas de vidrio despulido de distribución periférica y central, peribroncovasculares, hallazgos que son similares en COVID-19. Características sutiles, como la ectasia vascular asociada con vidrio despulido y la morfología de las áreas afectadas, permiten el diagnóstico diferencial; sin embargo, resulta difícil.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Metapneumovirus humano causa aproximadamente 4% de las neumonías adquiridas en la comunidad durante el invierno. Los pacientes inmunocompetentes se recuperan, generalmente, sin secuelas, mientras que los inmunocomprometidos pueden desarrollar formas severas que ponen en riesgo la vida. Este virus causa daño alveolar e impactación de moco, resultando en un patrón de árbol en gemación y opacidades en vidrio despulido;² estos hallazgos son atípicos en la infección por COVID-19.

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* es una causa frecuente de neumonía, sobre todo en niños y adultos jóvenes. Los hallazgos típicos son engrosamiento de la pared bronquial y nódulos centrilobulares, así como vidrio despulido y consolidación que afectan, por lo común, a más de un lóbulo. Con menor frecuencia se observan opacidades reticulares o lineales, linfadenopatía y derrame pleural. Los nódulos centrilobulares y el engrosamiento de la pared bronquial suelen ser visibles en infecciones por *M. pneumoniae*, pero poco frecuentes en COVID-19.⁹

INFECCIÓN POR HONGO

El principal hallazgo de la infección por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) es zonas de vidrio despulido extensas, homogéneas, simétricas, con distribución central, lobar media y superior con relativo respeto subpleural, aunque pueden ocurrir patrones difusos. En estadios avanzados se observa un patrón empedrado, mientras que el patrón de atenuación en mosaico es descrito en 50% de los casos.² Alrededor de un tercio de los pacientes con esta infección presentan quistes pulmonares con forma, grosor de la pared y tamaño variables.

Tanto en la infección por *P. jirovecii* como en COVID-19 se presenta algún grado de consolidación, engrosamiento septal interlobular y patrón en empedrado, mientras que los nódulos y el patrón de árbol en gemación son poco frecuentes (**Figura 2**); sin embargo, en COVID-19 predomina el vidrio despulido multifocal y periférico.

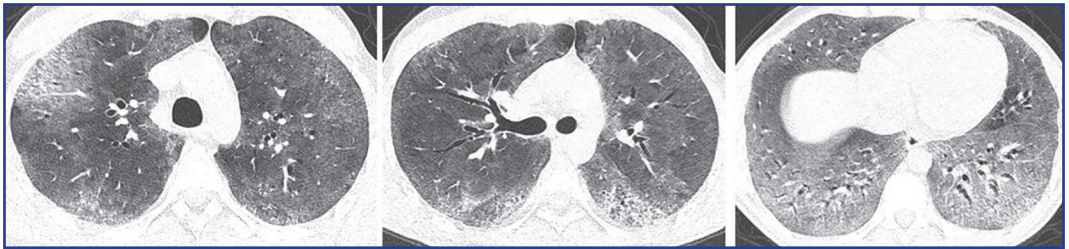


Figura 2. Masculino de 20 años con infección por *Pneumocystis jirovecii*. Cuadro de 20 días con dolor torácico anterior, tos no productiva y pérdida ponderal. La característica de la infección es vidrio despulido bilateral, simétrico con patrón en empedrado y distribución lobar media y superior, así como engrosamiento septal interlobular liso. Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

COINFECCIÓN

El análisis agrupado del riesgo relativo crudo para muerte indica que los pacientes con COVID-19 y coinfección tuvieron más probabilidad de morir que los pacientes sin coinfección (OR 5.82, IC 95%: 3.4-9.9).¹⁰ Se estima que 3% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 fueron también coinfectados con otros virus respiratorios; los patógenos más frecuentemente identificados fueron el virus sincitial respiratorio y el de la influenza A.¹⁰

La presencia de hallazgos atípicos en COVID-19, como derrame pleural, linfadenopatías, consolidación o árbol en gemación, debe originar la sospecha de coinfección o una superinfección. De hecho, un reciente metaanálisis reportó una frecuencia de coinfección viral de 7% y para la neumonía bacteriana de 3%.⁶

ETIOLOGÍA NO INFECCIOSA QUE PUEDE SIMULAR COVID-19

EMBOLISMO PULMONAR

La coexistencia de embolismo pulmonar y COVID-19 es común, con una incidencia en angiotomografía de 22 a 30%. Incluso antes de la pandemia de COVID-19, los virus respiratorios ya habían sido asociados con actividad procoagulante en las células endoteliales. De igual forma, la COVID-19 se ha relacionado con eventos trombóticos en macro y microcirculación.⁹

Los hallazgos por imagen, además de los asociados a oclusión de las estructuras vasculares, representan signos indirectos de la enfermedad aguda: típicamente se observa un infarto pulmonar como un área de consolidación de morfología triangular de disposición subpleural, mientras que en lóbulos inferiores puede observarse un halo en vidrio despulido. La hemorragia pulmonar puede o no estar asociada a infarto. Otras características son atelectasias, derrame pleural y patrón de perfusión en mosaico.

HEMORRAGIA PULMONAR

El patrón de vidrio despulido y consolidación, junto con el patrón en empedrado son manifestaciones en TCAR de hemorragia pulmonar (**Figura 3**). Las alteraciones pueden ser bilaterales, focales o de distribución parcheada, y dependen de la causa de hemorragia: en caso de contusión pulmonar o lesión iatrogénica, es visible como vidrio despulido focal y unilateral; la vasculitis (síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangeítis o granulomatosis eosinofílica con poliangeítis), la terapia de anticoagulación o la lesión inducida por cocaína se manifiestan como lesión pulmonar difusa. Pueden relacionarse algunos signos clave, como el halo, el halo reverso, nódulos (con o sin cavitación) o nódulos centrilobulares,⁶ cuya distribución puede diferenciarse de aquella encontrada en pacientes con COVID-19.



Figura 3. Hemorragia pulmonar. Son características las manifestaciones como vidrio despulido y consolidación, así como el patrón en empedrado. La distribución permite la diferenciación ante la sospecha de COVID-19. La hemorragia suele ser bilateral, focal o parcheada de acuerdo con la causa, con predominio central y perihiliar. En la imagen se observa la distribución central de la hemorragia.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

NEUMONÍA ORGANIZADA

El patrón de neumonía organizada es la representación de la imagen de un proceso en curación. La patología muestra pérdida de las inserciones del tejido conectivo en el espacio aéreo y vía aérea distal; por sus características de imagen y distribución, es uno de los principales diagnósticos diferenciales de COVID-19. Debido a las diversas formas de presentación, la neumonía organizada puede tener un considerable número de diagnósticos diferenciales más allá de la infección, como toxicidad a drogas, enfermedad autoinmune y lesiones actínicas cuando no se trata de una enfermedad idiopática.⁹

La neumonía organizada criptogénica es una enfermedad pulmonar intersticial que representa la forma idiopática de este patrón. La incidencia anual reportada varía de 1.1 a 7 casos por cien mil admisiones hospitalarias. Los pacientes tienen usualmente entre 50 y 60 años y afecta por igual a hombres y mujeres.⁹

La certeza de la TC alcanza 79% para el diagnóstico de neumonía organizada, mientras que en 62 a 90% de los casos de neumonía organizada la afección pulmonar es difusa y bilateral.⁵ La imagen tomográfica está caracterizada principalmente por un patrón mixto de consolidación y vidrio despulido, que puede ser único o múltiple, con distribución focal, broncocéntrica o subpleural.

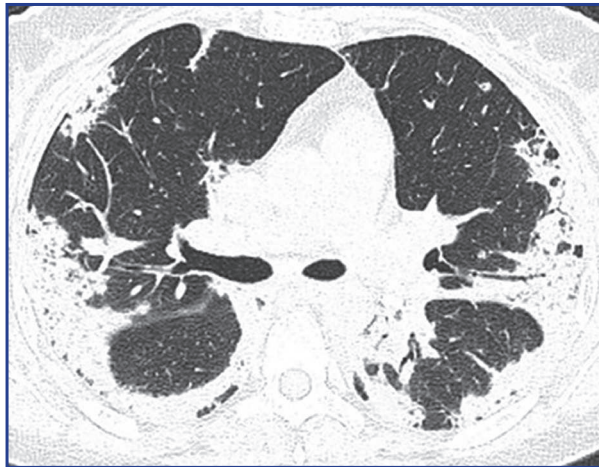


Figura 4. Femenino de 57 años con dolor torácico y diagnóstico de neumonía organizada criptogénica. Se observan las zonas de consolidación subpleurales. La imagen tomográfica muestra, principalmente, un patrón mixto de consolidación y vidrio despulido que puede ser único o múltiple con distribución focal, broncocéntrica o subpleural. Este es uno de los principales diagnósticos diferenciales de COVID-19.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

broncocéntrico o subpleural. Sin embargo, pueden tener un patrón nodular o empedrado y signo del halo reverso.

La afección unilateral, aunque menos común (10 a 38%) se manifiesta como nódulo pulmonar solitario, consolidación única, y/o vidrio despulido en localización peribronquial, asociada a bronquiectasias y distorsión de la arquitectura. Además de consolidación, pueden verse nódulos peribronquiales de varios tamaños en forma difusa y unilateral (**Figura 4**).⁵

NEUMONÍA INTERSTICIAL NO ESPECÍFICA

Uno de los patrones de enfermedad intersticial más comunes en la tomografía de tórax es la neumonía intersticial no específica (NINE). Se asocia por lo común a enfermedad de tejido conectivo, como esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, polimiositis y dermatomiositis. La NINE puede relacionarse con infección por VIH o ser idiopática.

La historia clínica suele incluir disnea y tos con desarrollo subagudo en semanas o meses, y cerca de un tercio de los casos refiere fiebre o síntomas similares a la gripa. La NINE asociada con enfermedad de tejido conectivo tiene una distribución similar entre hombres y mujeres, mientras que la forma idiopática afecta a mujeres en edad media sin antecedente de tabaquismo.

La tomografía de tórax muestra vidrio despulido subpleural, bilateral y con predominio en lóbulos inferiores con o sin anomalías reticulares y fibrosis subpleural. Por tanto, el componente de vidrio despulido puede considerarse como un diagnóstico alternativo de COVID-19; sin embargo, las áreas de vidrio despulido son menos geográficas y hay cerca algún componente fibrótico subpleural, como una reticulación subpleural. Con el subtipo fibrótico también hay bronquiectasias de tracción y pérdida del volumen del lóbulo afectado (**Figura 5**).



Figura 5. Femenino de 64 años con diagnóstico de neumonía intersticial no específica. La fase no fibrótica, celular puede compartir hallazgos de vidrio despulido y reticulación. A diferencia de la COVID-19, en presencia de NINE se muestran áreas de vidrio despulido menos geográficas y algún componente fibrótico subpleural cerca de ellas, particularmente en lóbulos inferiores, tal como se observa en la imagen.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

NEUMONÍA INTERSTICIAL DESCAMATIVA

La neumonía intersticial descamativa (NID) se observa predominantemente en fumadores, con pocas condiciones adicionales asociadas con su presentación, como enfermedad autoinmune y VIH. En el análisis patológico existe una reacción intersticial causada por el tabaco, mostrado por pigmentación de conglomerados de macrófagos en el alveolo y varios grados de fibrosis intersticial. La NID es rara, ocurre en menos de 1% de las enfermedades intersticiales. Mas de 90% de los paciente son fumadores, entre la cuarta y quinta décadas de vida, y hay una relación hombre:mujer de 2:1 con instalación de síntomas insidiosos, tales como tos y disnea.⁹

La tomografía de tórax muestra opacidades en vidrio despulido subpleurales y bilaterales asociadas frecuentemente con opacidades lineales irregulares que afectan sobre todo lóbulos inferiores; a diferencia de la COVID-19, la morfología del vidrio despulido, así como la instalación de los síntomas favorecen el discernimiento en el diagnóstico (**Figura 6**).

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA AGUDA Y CRÓNICA

Las enfermedades pulmonares eosinofílicas (EPE) conforman un grupo heterogéneo de desórdenes marcados por lesión pulmonar y eosinofilia periférica. El diagnóstico de EPE puede establecerse al encontrar las siguientes características:



Figura 6. Masculino de 52 años con antecedente de artritis reumatoide y neumonía descamativa. En la tomografía computarizada de alta resolución en corte axial se aprecia vidrio despulido bilateral, simétrico, con zonas de reticulación en regiones posteriores. En la COVID-19, el patrón de vidrio despulido muestra una morfología diferente.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

1. Opacidades pulmonares y eosinofilia, como algún patrón de incremento en la densidad parenquimatosa pulmonar, descritos abajo.
2. Tejido eosinofílico confirmado por biopsia.
3. Incremento de eosinófilos en el líquido del lavado alveolar.

Independientemente de la instalación de la enfermedad, las EPE pueden dividirse en aguda y crónica:

Forma aguda

Como indica su nombre, los pacientes sufren de una instalación aguda/subaguda de fiebre e hipoxemia. La prevalencia exacta es desconocida, algunas series reportan una incidencia de 9.1 por cien mil personas/año. Cualquier grupo de edad puede verse afectado, sobre todo en la tercera década de vida, sin diferencias por sexo, y el desencadenante implicado con mayor frecuencia es el tabaquismo.⁹

En la tomografía de tórax, la forma aguda de neumonía eosinofílica muestra áreas parcheadas de vidrio despulido acompañadas de consolidación y engrosamiento septal interlobular liso. El engrosamiento del haz peribroncovascular, crecimiento de los ganglios linfáticos y derrame pleural son hallazgos comunes que, por lo general, no tienen preferencia o gradiente craneocaudal o axial, pero se observa una distribución lobar inferior y periférica,² por lo que en literatura previa todavía se llama a este tipo de distribución “negativo del edema pulmonar”, y aunque la distribución es periférica, puede ayudar a la diferenciación el que, en COVID-19, la morfología del vidrio despulido es redondeado y perilobar (**Figura 7**).

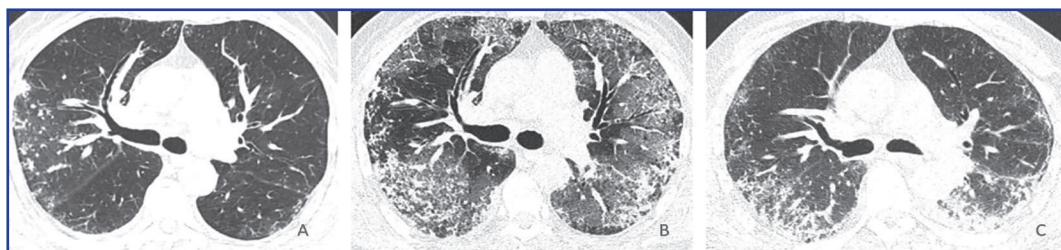


Figura 7. Masculino de 80 años con exposición previa a ácido sulfúrico, ácido muriático y ácido nítrico; también presenta eosinofilia periférica. A) Al inicio de la enfermedad, con zonas de vidrio despulido periféricas, subpleurales y escaso patrón de llenado alveolar; B) a 11 días de su hospitalización con incremento de zonas de vidrio despulido, retículo y consolidación sobrepuestas; C) a un mes de tratamiento. Las áreas parcheadas de vidrio despulido acompañadas de consolidación y engrosamiento septal interlobular liso son características de la neumonía eosinofílica.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Forma crónica

Los pacientes con neumonía eosinofílica crónica refieren una instalación insidiosa de síntomas y muestran eosinofilia tanto en el líquido de lavado broncoalveolar, como periférica e incremento frecuente en los niveles séricos de IgE. La tomografía de tórax muestra áreas no segmentarias de consolidación del espacio aéreo con predominio periférico. Vidrio despulido, nódulos, reticulación y derrame pleural son hallazgos raros en esta forma.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

En la imagen tomográfica, la forma no fibrótica de la neumonitis por hipersensibilidad (NH) puede simular COVID-19. En ella, los hallazgos principales son vidrio despulido bilateral y simétrico, así como consolidación con patrón en vidrio despulido. Sin embargo, en NH no fibrótica las alteraciones parenquimatosas son más difusas en distribución, sin un gradiente craneocaudal; se observan nódulos difusos y bilaterales bien definidos, así como atrapamiento aéreo,² lo que no es visible en el contexto de COVID-19 (**Figura 8**).

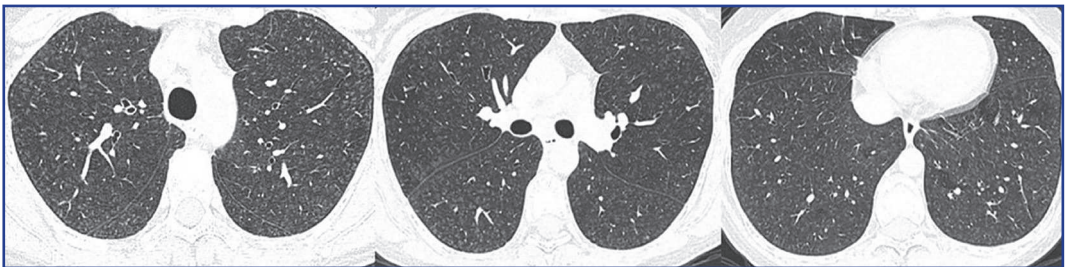


Figura 8. La forma no fibrótica de neumonitis por hipersensibilidad puede confundirse con COVID-19 debido a la distribución del vidrio despulido, pero es típica la presencia de atrapamiento aéreo y nódulos centrilobulares en lóbulos superiores. En este caso, se observa en la imagen tomográfica nódulos centrilobulillares de baja atenuación, más visibles en lóbulos superiores (primer corte tomográfico).

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

EDEMA PULMONAR

El edema pulmonar es definido como un incremento anormal de líquido en los espacios extravasculares del pulmón. En términos de fisiopatología, el edema pulmonar puede ser clasificado como incremento en la presión hidrostática (cardiogénico), incremento en la permeabilidad con o sin daño alveolar difuso (DAD) y edema mixto con incremento en la presión hidrostática y cambios en la permeabilidad.

Por lo general, el edema pulmonar se desarrolla en dos fases: intersticial y alveolar, que corresponden con los hallazgos de imagen radiológica y tomográfica. El edema pulmo-

nar intersticial se manifiesta con distensión de arterias pulmonares y venas, engrosamiento septal interlobular y engrosamiento intersticial peribroncovascular, en tanto que el edema pulmonar alveolar es visto como vidrio despulido o consolidación. La combinación de engrosamiento septal y vidrio despulido puede ser resultado de un patrón en empedrado en la tomografía, el cual puede simular los hallazgos de COVID-19 (Figura 9).⁵

El edema pulmonar es un hallazgo muy común en la práctica clínica y el edema hidrostático es reportado como la principal causa no infecciosa de vidrio despulido generalizado en pacientes hospitalizados. El aspecto típico es el signo de “alas de murciélago”, caracterizado por opacidades en vidrio despulido asociadas con engrosamiento septal liso bilateral y simétrico, respetando la periferia pulmonar. Cuando hay distribución asimétrica del edema, es probable que se relacione con regurgitación de la válvula mitral o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En esos casos, los cambios tomográficos predominan, respectivamente, en el lóbulo superior derecho y en las regiones menos afectadas por la enfermedad previa.¹¹

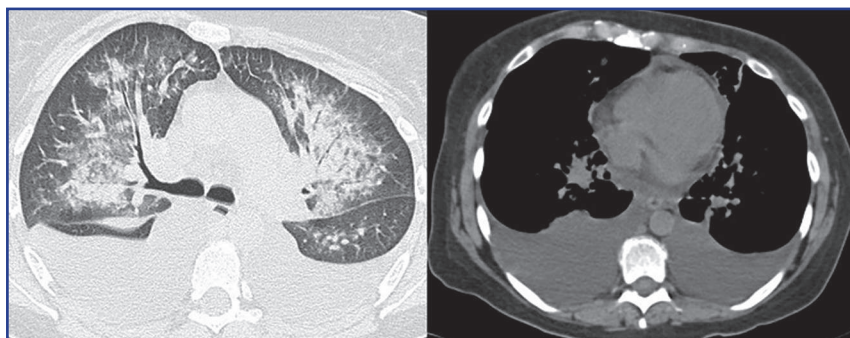


Figura 9. Se observa predominio central perihiliar, junto con derrame pleural, engrosamiento septal liso, redistribución vascular, cardiomegalia y agrupación peribroncovascular que ayudan al diagnóstico diferencial del edema pulmonar. Como se aprecia en la imagen tomográfica, predomina el vidrio despulido y la consolidación central que, a diferencia de la COVID-19, suele acompañarse de derrame pleural y/o pericárdico, como se identifica en la ventana para mediastino.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Particularmente en el edema hidrostático, los hallazgos tomográficos comunes son vidrio despulido bilateral simétrico, distribuido en regiones dependientes de los lóbulos inferiores y en localización perihiliar. También se observa engrosamiento peribronquial y septal interlobular, lo que refleja sobrecarga de drenaje linfático. El derrame pleural bilateral pequeño es frecuente y ayuda a confirmar el diagnóstico.²

EXACERBACIÓN AGUDA DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

La exacerbación aguda de enfermedad pulmonar intersticial es un deterioro respiratorio agudo (aumento de la hipoxemia y disnea) que progresa con rapidez a falla respiratoria; suele tener una duración menor a un mes y se acompaña de anormalidades pulmonares tomográficas extensas. Los episodios de exacerbación son frecuentes en invierno y primavera, y sugestivos de infección como posible factor desencadenante. Son más frecuentes en aquellos casos con patrón radiológico e histopatológicos de neumonía intersticial usual.²

En la tomografía se observan zonas de vidrio despulido bilaterales extensas, algunas veces con consolidación focal asociada a un patrón de fondo consistente con enfermedad pulmonar intersticial subyacente. Y, a pesar de la sobrecarga cardiaca existente, no es común la presencia de derrame pleural.

La distribución de las nuevas anormalidades pulmonares es variable y se han clasificado como periféricas, multifocales o difusas; sin embargo, el factor pronóstico más significativo es la extensión de la enfermedad en la tomografía: a mayor extensión, peor pronóstico.

Algunas veces, una exacerbación aguda coexiste con superinfección, y esta se asocia frecuentemente con pobre pronóstico y alta mortalidad (entre 50 y 90% de los pacientes admitidos en unidades de terapia intensiva).⁶

Actualmente hay un mayor reconocimiento de las anormalidades pulmonares intersticiales no específicas, las cuales afectan más de 5% en cualquier zona pulmonar y se han descrito varios patrones tomográficos, incluyendo vidrio despulido con o sin reticulación intersticial, nodularidad centrilobular y bronquiectasias de tracción. Es importante el reconocimiento temprano de las anormalidades pulmonares fibrosantes que son, probablemente, las más progresivas, que se asocian con incremento en la mortalidad⁶ y pueden confundirse con infección pulmonar por COVID-19.

NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA

La neumonía intersticial aguda (NIA), conocida también como síndrome de Hamman Rich, es una enfermedad pulmonar intersticial progresiva de etiología desconocida que origina rápidamente DAD/SDRA, requiriendo ventilación mecánica después de siete a diez días de instalados los síntomas.⁶ La NIA presenta imágenes similares a SDRA, con áreas extensas de vidrio despulido simétrico, bilateral y consolidación (con predilección de los lóbulos inferiores), distorsión de la arquitectura parenquimatosa y bronquiectasias de tracción. La mortalidad es muy alta dentro de los seis meses posteriores a la presentación.

La COVID-19 también puede causar DAD/SDRA, sobre todo en pacientes con factores de riesgo como edad avanzada, enfermedad cardiaca-pulmonar crónica, diabetes y obesidad. En COVID-19, el SDRA suele desarrollarse dentro de los 10 primeros días de infección y la imagen tomográfica es similar a SDRA de causa intrapulmonar. El diagnóstico diferencial puede ser difícil y, si la historia clínica y el análisis de laboratorio no son suficientes, podría requerirse lavado bronquioalveolar o biopsia pulmonar.

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) presenta hallazgos similares a neumonía por COVID-19, en especial vidrio deslustrado difuso y bilateral, patrón en empedrado y consolidaciones parcheadas. En PAP, un tercio de los pacientes son asintomáticos y 90% de los casos es una forma idiopática. Por supuesto, el incremento en las opacidades y los síntomas respiratorios agudos revelan una enfermedad infecciosa en progresión. Ya que PAP es causada por una acumulación anormal intraalveolar de material lipoproteínico surfactante, el lavado bronquioloalveolar funciona como diagnóstico y terapia. Además, el anticuerpo antiGM-CSF (factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos) en suero es útil para diagnosticar PAP autoinmune (**Figura 10**).⁶

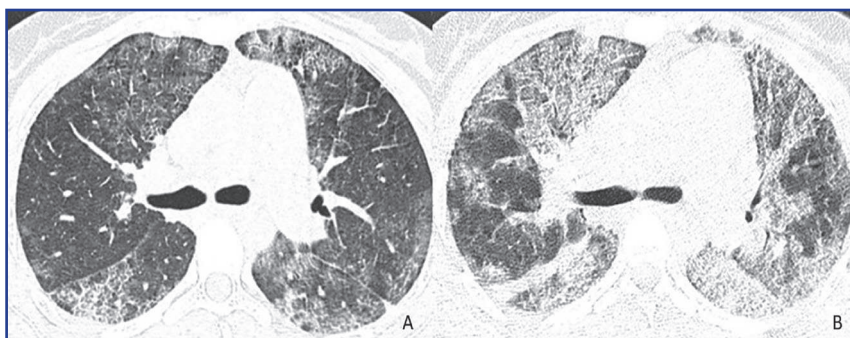


Figura 10. La proteinosis alveolar se caracteriza por presentar patrones de vidrio deslustrado y en empedrado. Un tercio de los pacientes son asintomáticos y 90% son formas idiopáticas. A) Femenino de 19 años con amplias zonas de patrón en empedrado, difuso, bilateral antes de la pandemia. B) Coinfección de COVID-19 del patrón tomográfico previo. Se observa la irregularidad de la superficie pleural y retículo adyacente, así como distribución extensa del patrón en empedrado.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

NEUMONÍA LIPOIDEA Y ENFERMEDADES POR ASPIRACIÓN

Tanto la neumonía lipoidea como las enfermedades por aspiración afectan los lóbulos inferiores y se manifiestan, típicamente, como vidrio despulido y consolidación, algunas veces se muestra un patrón en empedrado superpuesto y consolidación con densidad grasa (menor a -40 UH), sobre todo en caso de acumulación lipídica. De hecho, la neumonía lipoidea exógena es causada por aspiración/inhalación de grasa animal o aceites minerales (por ejemplo comida o medicinas con base oleosa, como aceites para constipación) durante largos periodos. Los síntomas son usualmente inespecíficos (disnea y tos) y, algunas veces,

las alteraciones pulmonares son detectadas de manera incidental. Conocer las condiciones clínicas del paciente, desórdenes de la deglución preexistentes o demencia, es fundamental en el diagnóstico diferencial.⁶

CÁNCER PULMONAR

La neumonía en COVID-19 es descrita, por lo regular, como una apariencia típica de vidrio despulido llamado “redondo”. Especialmente si es una lesión única, los procesos neoplásicos deben ser considerados en el diagnóstico diferencial. Varias lesiones neoplásicas tienen características de imagen variables; de hecho, lesiones preinvasivas (por ejemplo, adenocarcinoma in situ), adenocarcinoma temprano y multifocal podrían manifestarse como un nódulo en vidrio despulido, vidrio deslustrado con consolidación o un nódulo sólido rodeado de vidrio despulido (signo del halo). También, el linfoma primario pulmonar o lesiones secundarias de adenocarcinoma pueden manifestarse como nódulos en vidrio despulido o signo del halo. Este último puede ser manifestación de un tumor con crecimiento lipídico, hemorragia peritumoral o diseminación linfangítica (si está asociada con engrosamiento septal interlobular). Usualmente existen signos clave como derrame pleural o linfadenopatías hiliares-mediastinales.⁶

LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR RADIACIÓN

Después de la irradiación terapéutica de neoplasias intratorácicas y de la pared torácica son comunes las lesiones pulmonares, las cuales pueden ser divididas en aguda (con duración menor a seis meses de terminada la terapia) y crónica (con duración de alrededor de dos años de terminada la terapia).

La lesión aguda se presenta frecuentemente como áreas de vidrio despulido, las cuales pueden solaparse con engrosamiento intersticial resultando en un patrón en empedrado. Las alteraciones densitométricas reflejan los campos irradiados. La radiación puede inducir una reacción pulmonar que resulta en bandas parenquimatosas fibróticas lineales a consolidaciones masivas causando retracción del tejido pleural/parenquimatoso y mediastino, bronquiectasias y distorsión de la arquitectura. Esas áreas están, por lo general, en los campos irradiados.

Hallazgos adicionales como nódulos, atelectasias y árbol en gemación son más comunes en neumonitis postradiación, derrame pleural en el estadio temprano y engrosamiento pleural en la fase crónica.

LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR DROGAS

Las reacciones adversas a drogas, incluyendo la lesión inducida por drogas (DLI), son una de las principales causas de morbilidad, representando 5% de las hospitalizaciones.² La DLI puede ocurrir después de la presunta ingesta de drogas múltiples en forma de diversos patrones de daño pulmonar. Las drogas inmunosupresoras y quimioterapias son las que se asocian con mayor frecuencia a DLI.

El DAD es causado sobre todo por bleomicina, busulfan, carmustina, ciclofosfamida, mitomicina, melfalan y sales de oro, en tanto que la neumonía organizada es inducida, en general, por bleomicina, sales de oro, metotrexato y ciclofosfamida. Recientemente se detectó toxicidad pulmonar específica, un efecto secundario causado por el factor del receptor de crecimiento epidérmico (EGF) y los inhibidores de tirosina cinasa (TKI), utilizados para tratar el cáncer pulmonar de células no pequeñas.³

Por lo inespecífico de los síntomas y hallazgos de la imagen, se vuelve indispensable integrar la información clínica, de imagen y laboratorio para establecer el diagnóstico. La DLI resulta de un diagnóstico de exclusión, con base en la relación temporal entre la introducción de la droga sospechada, la instalación de los síntomas y las anomalías de imagen en el pulmón, excluyendo otras causas.

Se han descrito cuatro patrones comunes en DLI: 1) patrón de NH, asociado frecuentemente al tratamiento con metotrexato, se caracteriza por vidrio despulido en parches o difuso y nódulos centrolobulillares pobremente definidos sin distorsión de la arquitectura; 2) DAD, la forma severa de DLI, es secundaria a agentes citotóxicos quimioterapéuticos que originan vidrio despulido difuso y consolidación con engrosamiento septal y distorsión parenquimatosa; 3) NINE con consolidación/vidrio despulido en distribución peribroncovascular y respeto subpleural, y 4) neumonía organizada, consistente en múltiples consolidaciones subpleurales no segmentarias con o sin signo del halo reverso.²

LESIÓN PULMONAR ASOCIADA A CIGARRILLO ELECTRÓNICO O VAPEO

Aproximadamente 4.9% de los estudiantes de preparatoria y 20.8% de los universitarios reportan ser usuarios actuales de cigarrillos electrónicos; es decir, que lo han consumido en los últimos 30 días.¹² Desde febrero de 2020, los Centros de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) de Estados Unidos han reportado un total de 2,807 hospitalizaciones/muertes secundarias a lesión pulmonar asociada a cigarrillo electrónico o vapeo (EVALI).¹³

La EVALI¹² se asocia por lo común con el uso de productos de vapeo basados en cannabis, especialmente aquellos obtenidos de origen informal como familiares, amigos y distribuidores personales o en línea. Se debe a la inhalación de aerosoles contenidos en los cigarrillos electrónicos, como acetato de vitamina E, aceite de coco y limonero.¹³

El vidrio despulido multifocal, bilateral, con o sin consolidación y predominio en lóbulos inferiores es visible tanto en EVALI como en COVID-19. El respeto subpleural y el posible signo del atolón son reportados con mayor frecuencia en EVALI, además de la información clínica preexistente.¹²

LESIÓN PULMONAR AGUDA RELACIONADA CON TRANSFUSIÓN

Es la causa más común de morbimortalidad relacionada con hemoterapia, con una incidencia estimada entre 0.01 y 0.085% por unidad transfundida de plasma, y una mortalidad de 5 a 14%.²

La lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI) es un edema pulmonar agudo no cardiogénico, ocurre generalmente dentro de las siguientes seis horas seguidas de la transfusión de plasma que contiene productos sanguíneos, usualmente entre 39 minutos y dos horas después de la transfusión.

La patogénesis de la TRALI no es completamente clara, pero se sabe que los neutrófilos desempeñan un papel muy importante debido a su efecto citotóxico sobre el endotelio pulmonar, lo que resulta en un incremento en la permeabilidad capilar. La presentación clínica no es específica y se caracteriza por tos, disnea, fiebre, hipoxemia, cianosis, leucopenia y, algunas veces, falla respiratoria.

La TC muestra vidrio deslustrado bilateral extenso con engrosamiento septal interlobular y del haz broncovascular, en tanto que la consolidación del espacio aéreo aparece con llenado alveolar progresivo y el corazón se observa normal. A pesar de los síntomas no específicos y las características de imagen, la información anamnésica de la transfusión de los productos de sangre debe sugerir esta entidad.

CONTUSIÓN PULMONAR

En caso de trauma de tórax, la radiografía es el primer método de imagen para evaluar neumotórax. En casos negativos, el paso siguiente es la tomografía. La contusión pulmonar es la lesión pulmonar más común en el contexto de trauma de tórax no penetrante. Es definida como una lesión traumática en el alveolo con hemorragia alveolar, pero sin ruptura alveolar significativa. Aparece en la tomografía seis horas después del evento y la resolución inicia 24 a 48 horas posteriores al evento. La tomografía muestra vidrio despulido y/o consolidación irregular, con tendencia al respeto de la periferia del parénquima adyacente a la pleura, localizado en el sitio del trauma o en el lado contralateral, no respeta cisura y/o distribución bronquial.¹¹

CONCLUSIONES

En el contexto clínico apropiado, y si se considera que existen muchas enfermedades que pueden simular radiológicamente infección por COVID-19, el diagnóstico diferencial puede ser fácilmente resuelto; sin embargo, las neumonías virales representan un verdadero reto diagnóstico, en especial aquellas que pueden coexistir con COVID-19, como influenza y adenovirus.

En el espectro de las enfermedades de etiología no infecciosa, la tromboembolia pulmonar, la hemorragia pulmonar y otros hallazgos tomográficos compatibles con neumonía organizada pueden coexistir con COVID-19.

Cuando una enfermedad pulmonar intersticial difusa coexiste con COVID-19, se observarán hallazgos asociados a reticulación, panalización o bronquiectasias de tracción subyacentes.

En el caso de tener un antecedente previo como el uso de drogas, transfusión, vapeo o trauma, aunque el patrón radiológico sea similar a infección por COVID-19, es más probable que lo que se observa sea producto del antecedente.

Finalmente, es importante realizar una semiología exhaustiva de los hallazgos, principalmente su distribución, lo cual puede hacernos sospechar diagnóstico diferente a infección por COVID-19 o sugerir su pronóstico.

FUENTES CONSULTADAS

1. Recaldini C, Fontana F, Zorzetto G, Venturini M. Radiological pictures of COVID-19. En Tangianu F, Para O, Capello F (eds). *COVID-19 in clinical practice. Lessons learned and future perspectives*. Springer, 2021;101-124.
2. Carlicchi E, Gemma P, Poerio A et al. Chest-CT mimics of COVID-19 pneumonia-a review article. *Emerg Radiol*. 2021;28(3):507-518.
3. Elmokadem AH, Batouty NM, Bayoumi D et al. Mimickers of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) on chest CT: spectrum of CT and clinical features. *Insights Imaging*. 2021;12(1):12.
4. Guarnera A, Podda P, Santini E, Paolantonio P, Laghi A. Differential diagnoses of COVID-19 pneumonia: the current challenge for the radiologist-a pictorial essay. *Insights Imaging*. 2021;12(1):34.
5. Hanfi SH, Lalani TK, Saghir A et al. COVID-19 and its mimics: what the radiologist needs to know. *J Thorac Imaging*. 2021;36(1):W1-W10.
6. Cozzi D, Cavigli E, Moroni C et al. Ground-glass opacity (GGO): a review of the differential diagnosis in the era of COVID-19. *Jpn J Radiol*. 2021;39(8):721-732.
7. Duzgun SA, Durhan G, Demirkazik FB et al. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. *Insights Imaging*. 2020;11(1):118.
8. Hochhlegger B, Mandelli NS, Stüker G et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia presentations in chest computed tomography: a pictorial review. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2021;50(3):436-442.
9. Hochhegger B, Zanon M, Altmayer S et al. COVID-19 mimics on chest CT: a pictorial review and radiologic guide. *Br J Radiol*. 2021; 94(1118):20200703.
10. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266-275.
11. Rosa de Matos JM, Egypto Rosa ME, Mizubuti Brito V et al. Differential diagnoses of acute ground-glass opacity in chest computed tomography: pictorial essay. *Einstein (Sao Paulo)*. 2021;19:eRW5772.
12. Darmawan DO, Gwal K, Goudy BD et al. Vaping in today's pandemic: E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury mimicking COVID-19 in teenagers presenting with respiratory distress. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020; 8:2050313X20969590.
13. Kichloo A, Khan A, Siddiqui N et al. Habit mimics the illness: EVALI during the era of the COVID-19 pandemic. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020; 8:2324709620972243.

FUNCIÓN ENDOTELIAL. LA IMPORTANCIA DE MEDIRLA Y CÓMO HACERLO

Yazmín Debray García, Julio Santiago Cruz, Alejandra Loeza Román, Anita Vega Miranda, Martha Patricia Sierra Vargas, Octavio Gamaliel Aztatzi Aguilar

*Bajo la penumbra de un farol se dormirán
todas las cosas que quedaron por decir,
se dormirán.
Junto a la manillas de un reloj esperarán,
todas las horas que quedaron por vivir.*

José Luis Perales

RESUMEN

El endotelio es una estirpe celular de reciente estudio, cuyas funciones son necesarias para la homeostasis de diferentes órganos, aparatos y sistemas. La síntesis, liberación y uso de moléculas generadas por el endotelio participan en la señalización endocrina, paracrina y autocrina. Tanto la activación como la lesión endotelial desempeñan papeles muy importantes en la fisiopatología de enfermedades (por ejemplo, la diabetes mellitus y las enfermedades autoinmunes).

Gran parte de la función del endotelio es muy activa metabólicamente, lo que permite una regulación eficiente del tono vasomotor y, por tanto, del flujo sanguíneo regional tanto para la migración de células sanguíneas, como para el transporte de elementos nutricionales, evitar trombosis y modular procesos de fibrinólisis. Por otro lado, la vulnerabilidad del endotelio ante agentes ambientales contaminantes está más que reconocida en la actualidad y la evidencia científica que la respalda va en aumento. Como consecuencia, ocurren procesos de neoangiogenesis, apoptosis de células endoteliales y vasculogénesis ineficiente.

INTRODUCCIÓN

El sistema cardiovascular (SCV) está constituido de manera central por el corazón y a la periferia por la circulación mayor y menor; sin embargo, el control de sus funciones depende de las señales neuroendócrinas locales y sistémicas. Entre estas funciones destaca el transporte del tejido sanguíneo, que a su vez regula procesos vasoactivos a través de la exposición de factores tisulares. Parte esencial de la homeostasis del SCV radica en una pequeña y delgada capa de células conocidas como endotelio, el cual recubre el interior de la vasculatura y del corazón y posee diversos receptores para realizar sus actividades fisiológicas.

ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

En 1865, el anatomista Wilhelm His introdujo el término endotelio para denominar a esta estirpe de células diferentes a las epiteliales de origen mesodérmico.¹ Las células endoteliales se originan a partir del hemangioblasto, una célula progenitora derivada del mesodermo que da lugar a las células madre hematopoyéticas y a los angioblastos, que son los precursores de las células endoteliales. Los hemangioblastos se hinchan y forman grupos, conocidos como islotes sanguíneos. Estos grupos exhiben la primera distinción entre las células endoteliales externas y las células hematopoyéticas internas; las primeras se aplanan y se convierten en endotelio, las segundas se diferencian como células hematopoyéticas.²

En la etapa adulta, la organización de los vasos sanguíneos está determinada por la presencia de tres capas: túnica íntima, media y adventicia. La túnica íntima está compuesta por las células endoteliales y su membrana basal. Por otro lado, los pequeños vasos capilares están constituidos únicamente por células endoteliales.³

Aunque posee diversas funciones hemostáticas y endocrinas, anatómica e histológicamente el endotelio no es igual en todo el cuerpo y su disposición en los diferentes vasos sanguíneos es órgano-dependiente. El endotelio microvascular presenta diferentes fenotipos en la etapa adulta: continuo, fenestrado y discontinuo. Las diferencias morfológicas se correlacionan con la permeabilidad del endotelio y de sus funciones, y en un mismo órgano pueden existir diferentes fenotipos endoteliales.²

A principios de los años setenta, Eric Jaffe y Michael Gimbrone reportaron, de forma independiente, el primer aislamiento y cultivo primario de células endoteliales de venas umbilicales.¹ Pero también han sido aisladas células endoteliales de diferentes órganos y se ha observado que la morfología de células endoteliales difieren entre el capilar cerebral, capilar pulmonar, capilar adiposo y endotelial aórtico, teniendo como principal diferencia el espacio entre las células endoteliales aórticas en comparación con las células endoteliales capilares cerebrales fuertemente opeustas.⁴

Las hormonas sexuales ejercen un importante efecto sobre la función endotelial; el estradiol, por ejemplo, disminuye la regulación génica del receptor de angiotensina tipo-I y de la enzima convertidora de angiotensina en diferentes tejidos.⁵ Las diferencias en la función

endotelial entre sexos definen la prevalencia y severidad de diversas enfermedades. Asimismo, se ha demostrado, mediante el empleo de la dilatación mediada por flujo (DMF), el cual es un proceso dependiente de la capacidad de respuesta del endotelio, que existe mayor porcentaje de DMF en la etapa lútea del ciclo menstrual, y mejoría en la DMF en la terapia de remplazo hormonal de mujeres menopáusicas e, inclusive, en mujeres transgénero con tratamiento hormonal respecto a hombres.⁶

LAS FUNCIONES ENDOTELIALES

Las células endoteliales son células secretoras que llevan a cabo funciones lumbinales constitutivas, anticoagulantes y antiinflamatorias, así como actividades no constitutivas, activadas y tromborreguladoras (**Figura 1**). Además, estas células secretan factores angiocrinos que orquestan varias vías, incluida la organogénesis embrionaria, la hematopoyesis, la metástasis y la regeneración pulmonar y hepática. El endotelio es una barrera altamente selectiva y un órgano metabólicamente activo con un papel crucial en la homeostasis vascular, reconocido actualmente como un tejido endocrino y paracrino. La homeostasis vascular implica mantener un balance altamente regulado entre un estado vasodilatador, el cual es asociado frecuentemente con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitrombóticas, y un estado vasoconstrictor, asociado frecuentemente con un estado prooxidante, proinflamatorio y protrombótico.⁷

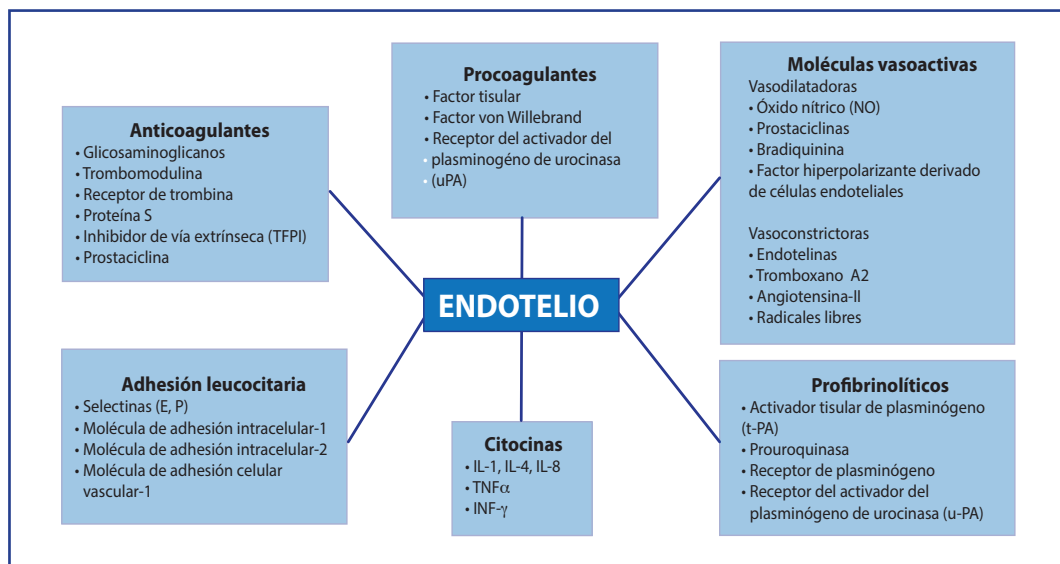


Figura 1. El endotelio y sus moléculas. El endotelio participa en la homeostasis tisular a través de la secreción de una diversidad de moléculas mediadoras de los procesos vasoactivos, inflamatorios y de coagulación.

Fuente: tomada y modificada de Duboscq, 2017.⁸

La activación endotelial está caracterizada por un estado proinflamatorio, proliferativo, prooxidante y procoagulante. En cambio, la disfunción endotelial debe ser entendida como una alteración de las funciones constitutivas y no constitutivas activadas del endotelio que contribuye al desarrollo de enfermedades propias del SCV y su relación con el estado patológico de otros órganos y tejidos.⁹ Por lo anterior, las alteraciones metabólicas (como la diabetes mellitus), las patologías autoinmunes y la exposición a agentes xenobióticos contribuyen a la activación y disfunción endotelial que impacta sobre el SCV.

DAÑO ENDOTELIAL DE LA MACRO- Y MICROVASCULATURA EN LA DIABETES

La diabetes es una enfermedad multifactorial caracterizada por hiperglucemia crónica, la cual produce daño vascular y genera complicaciones macrovasculares (enfermedad arterial coronaria, arterial periférica y cerebrovascular) o microvasculares (retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía periférica). Estas complicaciones derivan del establecimiento de estrés oxidante junto con un proceso inflamatorio persistente, además de la presencia de moléculas como los productos de glicación avanzada (AGE), que alteran el equilibrio hemostático para favorecer el aumento de la reactividad plaquetaria y la disfunción de las células endoteliales.^{10,11}

La diabetes es un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares (ECV). Los ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento riguroso de la presión arterial, la dislipidemia y la hiperagresión plaquetaria reduce notablemente el riesgo de complicaciones macrovasculares.¹²

En la diabetes se han encontrado niveles séricos aumentados de marcadores como tromboomodulina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lipoproteína asociada con la fosfolipasa A2, mieloperoxidasa y paraoxonasa; estos marcadores ayudan a evaluar la aterosclerosis acelerada y la enfermedad microvascular.^{13,14} También se ha demostrado que la presencia de proteinuria e hipoadiponectinemia constituye un predictor del daño endotelial en los pacientes con diabetes tipo 2 que padecen neuropatía diabética temprana.¹⁵

La adiponectina participa en la regulación de la sensibilidad a la insulina al disminuir la síntesis de ácidos grasos libres y mejorar la captación de glucosa por los adipocitos y las células musculares; además, tiene acciones antiinflamatorias y antiaterogénicas tales como inhibir la activación del factor nuclear $\kappa\beta$, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la proliferación de las células musculovasculares lisas, la expresión de moléculas de adhesión al endotelio vascular, e incrementa la producción de óxido nítrico (NO).¹⁶

La disfunción endotelial es evaluada a través de la cuantificación de los niveles plasmáticos del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), factor de von Willebrand (vWF), moléculas de adhesión celular, fibrinógeno, factores VII, VIII, XI, calicreína y disminución de la concentración plasmática de antitrombina III y proteína C coagulante. La producción

de PAI-1 es estimulada por el hiperinsulinismo, los ácidos grasos libres, las lipoproteínas (VLDL) cargadas de triglicéridos y la inflamación crónica, los sitios de síntesis son el tejido adiposo visceral y el hígado; los niveles elevados se relacionan con alteraciones de la coagulación. Por su parte, el factor VIII es una proteína muy inestable, por lo que circula junto con el vWF formando un complejo más estable.¹⁷⁻²⁰

Por otro lado, la disfunción endotelial también ha sido propuesta como manifestación temprana de la aterosclerosis, y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de presentarla. Así, la hiperglucemia y la hipertrigliceridemia crónicas desempeñan un papel importante en el desarrollo y la progresión de las complicaciones vasculares en la diabetes, probablemente a través del aumento del estrés oxidante.^{21,22}

Las alteraciones microvasculares están íntimamente relacionadas con el flujo sanguíneo; la vasoconstricción induce oclusión capilar, que representa una de las lesiones tempranas más importantes en la retinopatía diabética. Múltiples vías metabólicas han sido implicadas en el daño vascular inducido por hiperglucemia, incluidas la de los polioles, la acumulación de AGE, la vía de la proteína cinasa C (PKC) y la de la hexosamina, además de la pérdida de estructuras como los pericitos, que son los responsables de brindar soporte estructural a los capilares; esta pérdida conduce a la evaginación localizada de las paredes de los capilares. Este proceso está asociado con la formación de microaneurismas. Por otra parte, la apoptosis de las células endoteliales y el engrosamiento de la membrana basal también se detectan en la retinopatía diabética.²³

Factores metabólicos, hemodinámicos, de crecimiento, sistémicos y genéticos así como citoquinas específicas cooperan para determinar el nivel y la extensión del daño en la retina y el riñón. Se considera que la inflamación sistémica inducida por el riñón dañado (reflejada en la severidad de la albuminuria) acelera el curso clínico de las demás complicaciones microvasculares tanto en el ojo como en el riñón.²⁴

DAÑO ENDOTELIAL EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Desde hace más de dos décadas, las enfermedades autoinmunes han sido asociadas con el desarrollo temprano de aterosclerosis y con varios tipos de vasculopatías. De hecho, se ha involucrado a la disfunción vascular en numerosos procesos autoinmunes, como la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, lupus eritematoso sistémico, espondiloartropatías, síndrome de antifosfolípidos y esclerosis sistémica.^{25,26} Soltész y colaboradores agrupan los factores de riesgo de las vasculopatías en tres grupos: tradicionales, inmunitarios y relacionados con el tratamiento.²⁷

La autoinmunidad es un proceso complejo en el que participan factores externos, componentes del sistema inmunitario y factores genéticos. Los procesos autoinmunes, el desarrollo de autoanticuerpos y células T y B autorreactivas tienen fuertes repercusiones en todos los órganos al inducir inflamación crónica, pero uno de los más sensibles a este desbalance inmunitario es el SCV. La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales

complicaciones de las enfermedades autoinmunes, y es resultado de complejas interacciones entre factores de riesgo tradicionales (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus), genéticos y disregulación inmune. Además, se han implicado otros mecanismos como estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, dislipidemia, disfunción endotelial, mediadores inflamatorios y moléculas protrombóticas.²⁸

La inflamación tiene una función preponderante en el desarrollo de las vasculopatías, en particular relacionadas con enfermedades autoinmunes. En primer lugar, contribuye con el desarrollo del proceso autoinmune y, más tarde, usualmente en forma crónica inducida por el propio proceso autoinmune, daña la estructura y la función de los vasos. Algunos ejemplos pueden ser la inflamación persistente en la artritis reumatoide²⁸ y la diabetes tipo 1.²⁹

La respuesta inmune adquirida es responsable del desarrollo de la autoinmunidad cuando fallan sus mecanismos reguladores, la identificación de los autoanticuerpos y la actividad de las células T reguladoras (Treg). Una vez establecido el proceso autoinmune, este tiene un profundo efecto en los vasos y son las vasculopatías las principales complicaciones de la autoinmunidad. Así, una vez establecida la aterosclerosis, puede generarse autoinmunidad contra los LDL y otros antígenos que exacerban el curso de la enfermedad.³⁰

Se ha encontrado reactividad autoinmune contra componentes modificados de la placa aterosclerótica. En la disfunción endotelial, los anticuerpos contribuyen con la formación de depósitos de complejos autoinmunes; reparación vascular desajustada asociada con la diabetes, inflamación de la placa aterosclerótica inducida por cristales de colesterol^{31,32} y participación de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA, por su abreviatura en inglés) en la vasculitis positiva a ANCA-PR3 (PR3 es uno de los blancos de los ANCA).³³

Las enfermedades reumáticas autoinmunes como la artritis reumatoide han sido asociadas con una aterosclerosis acelerada y varios tipos de vasculopatías. La disfunción endotelial en estas enfermedades se asocia con respuestas inmunitarias innatas, activación de células dendríticas y macrófagos a través de receptores de tipo Toll y carroñeros para LDL modificados o naturales, lo mismo que de neutrófilos y activación de complemento, disregulación de las respuestas inmunes adaptativas con proliferación de células Th1 autorreactivas y función defectiva de células dendríticas y Treg. Dado que el sinovio de la artritis reumatoide y la placa aterosclerótica muestran patologías similares, se han propuesto mecanismos comunes para el inicio de la aterosclerosis acelerada en la artritis reumatoide. Además, el tabaquismo es un factor de riesgo común para la aterosclerosis y para una mayor susceptibilidad a la artritis reumatoide con peor pronóstico, sobre todo en sujetos con autoanticuerpos contra péptidos/proteínas citrulinadas.

Como resultado de la inflamación crónica, los pacientes con artritis reumatoide tienen niveles de LDL elevados, de HDL bajos y sintetizan mayores cantidades de hormonas aterogénicas (leptina y resistina) y menores cantidades de hormonas antiaterogénicas (adiponectina). Los mecanismos autoinmunes-inflamatorios que se relacionan con la sinovitis en la artritis reumatoide y en la formación de placa aterosclerótica incluyen acumulación de células T, células B y macrófagos, lo mismo que mayor secreción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión, como ICAM-1 y VCAM-1. Además, se ha obser-

vado una expansión clonal de células T CD4+/CD28+ característica en pacientes tanto con artritis reumatoide como con ECV.³⁴

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune más sensible a las complicaciones vasculares que la tipo 2. El mecanismo clave de la diabetes tipo 1 es la susceptibilidad genética y una respuesta autoinmune. Los individuos con genes de susceptibilidad producen autoanticuerpos contra las células β e inician una respuesta autoinmunitaria bajo estimulación de factores externos, lo cual conduce a insulinitis, destrucción progresiva de células β y deficiencia total de secreción de insulina, con el consiguiente incremento de los niveles de glucosa en la sangre. En este proceso, las células inmunitarias como los macrófagos y las células asesinas naturales tienen una función importante. La hiperglicemia y la activación de células, con la liberación de factores proinflamatorios y especies reactivas de oxígeno (ROS) aumentan la permeabilidad vascular, engrosamiento de la membrana basal vascular y daño en los capilares.²⁹

Los análisis genómicos (microarreglos y de secuenciación) han permitido la identificación de firmas genéticas que explican algunos de los perfiles proaterotrombóticos en la AR, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome antifosfolípido (SAF). Se ha visto que durante el desarrollo de la inflamación y la enfermedad cardiovascular se desarrollan alteraciones genéticas específicas en diferentes tejidos y células inmunes de pacientes con LES o AR, entre las cuales se encuentran los genes de mediadores proinflamatorios y protrombóticos, receptores de la superficie celular y rutas de señalamiento intracelular.^{35,36}

Las vasculitis asociadas con autoanticuerpos ANCA (VAA) se caracterizan por inflamación necrotizante de vasos de pequeño y mediano diámetro. Estas patologías no tienen una distribución geográfica uniforme, lo cual hace pensar que entre sus factores de riesgo tienen un componente genético. El estudio de los polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) ha revelado una asociación entre las VAA y genes del sistema HLA y del autoantígeno PR3 (el blanco de ANCA con función central en estas patologías),³³ el análisis de genotipado muestra que están asociados los genes de moléculas coestimuladoras, de señalamiento, citocinas (TNF α , IL-1, IL-10, IFN γ), receptores y otros.³⁸

Sin embargo, las diferencias en la expresión genética no explican completamente el origen de las comorbilidades de enfermedad cardiovascular en pacientes con autoinmunidad. En este sentido, también se han encontrado anomalías en la cantidad de micro-RNA, asociados con numerosos genes, por ejemplo, de citocinas, quimiocinas y autoanticuerpos, y con efecto en numerosas estirpes celulares (células linfoides y endoteliales), en artritis, lupus y síndrome antifosfolípidos; lo cual hace pensar que también participan en la aterosclerosis y la trombosis relacionada con la autoinmunidad.²⁷

DAÑO ENDOTELIAL POR LA EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS

La exposición del endotelio a agentes químicos es inherente a ser el recubrimiento luminal de la vasculatura y al formar parte del compartimento central de distribución fármaco-

toxicológico. El daño a la vasculatura se ha propuesto que es mediado principalmente por cuatro mecanismos 1) la disrupción de la membrana celular o del aparato de contracción celular; 2) cambios en el estado redox con cambios en la expresión génica y pérdida de la homeostasis; 3) bioactivación de compuestos y la generación de intermediarios reactivos con la producción de ROS, y 4) acumulación de tóxicos.³⁹

Se ha demostrado que metales como cobre, vanadio y zinc promueven el proceso de vasoconstricción mediado por el sistema neuroendocrino renina-angiotensina (SRA) en arterias pulmonares.⁴⁰ Por otro lado, se ha reconocido el efecto de las partículas atmosféricas menores a 2.5 (PM_{2.5}) sobre elementos del SRA, como es el receptor de angiotensina-I y de la enzima convertidora de angiotensina en tejido cardíaco y pulmonar.^{41,42} Por otro lado, se reconoce su efecto prooxidante y alteración de marcadores endoteliales, así como la promoción de la placa aterosclerótica por la exposición a las PM_{2.5}.⁴³ Otros agentes xenobióticos encontrados en las matrices ambientales como suelo, agua y aire, entre ellos el arsénico, favorece el daño endotelial, demostrado en la línea celular HUVEC y en población infantil ambientalmente expuesta, incrementando la arginina asimétrica, un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa y su relación con el incremento de la íntima media carotídea, como marcador de engrosamiento vascular.⁴⁴

CONCLUSIÓN

El endotelio, a pesar de ser una fina y delicada monocapa de células, es el maestro que orchestra diversas funciones lumbales y tisulares, pero puede verse comprometido por factores nutricionales, clínicos y ambientales.

FUENTES CONSULTADAS

1. Laubichler MD, Aird WC, Maienschein J. The endothelium in history. En Aird WC (ed.), *Endothelial biomedicine*. Cambridge University Press. 2010:3-20.
2. Risau W. Developmen and differentiation of endothelium. *Kidney Int*. 1998;54(Suppl67):S3-S6.
3. Megías M, Molist P, Pombal MA. *Atlas de histología animal y vegetal. La célula*. Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud. Facultad de Biología. Universidad de Vigo. 2017.
4. Craig LE, Spelman JP, Strandeberg JD, Zink MC. Endothelial cells from diverse tissues exhibit differences in growth and morphology. *Microvasc Res*. 1998;55(1):65-76.
5. Dean SA, Tan J, O'Brien ER, Leenen FHH. 17beta-estradiol downregulates tissue angiotensin-converting enzyme and ANG II type 1 receptor in female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(3):R759-R766.
6. Sader MA, Celermajer DS. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):597-604.
7. Nachman RL. Endothelium: from cellophane to orchestral maestro. *J Clin Invest*. 2012;122(3):796-797.
8. Duboscq C. Endotelio vascular. *Hematología*. 2017;21 (Núm. extraordinario):19-30.
9. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983-1992.
10. Maida CD, Daidone M, Pacinella G et al. Diabetes and ischemic stroke: an old and new relationship an overview of the close interaction between these diseases. In *J Mol Sci*. 2022;23(4):2397.
11. Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD et al. [The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020;66(1):47-55.
12. Kassab E, McFarlane SI, Sower JR. Vascular complications in diabetes and their prevention. *Vasc Med*. 2001;6(4):249-255.

13. Moldoveanu E, Tanaseanu C, Tanaseanu S et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in type 2 diabetics. *Eur J Intern Med.* 2006;17(1):38-42.
14. Tilton RG. Diabetic vascular dysfunction: links to glucose-induced reductive stress and VEGF. *Microsc Res Tech.* 2002;57(5):390-407.
15. Yilmaz MI, Saglam M, Qureshi AR et al. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1621-1627.
16. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(4):364-373.
17. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(7):1225-1236.
18. De Cristofaro R, Rocca B, Vitacolonna E et al. Lipid and protein oxidation contribute to a prothrombotic state in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost.* 2003;1(2):250-256.
19. Hogikyan RV, Galecki AT, Pitt B et al. Specific impairment of endothelium-dependent vasodilation in subjects with type 2 diabetes independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):1946-1952.
20. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1992;340(8815):319-323.
21. Lee IK, Kim HS, Bae JH. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperglycaemia and hyperlipidemia. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002;Jul(129):59-64.
22. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states. Relationship to atherogenesis. *Diabetes Care.* 1991;14(9):839-855.
23. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1816.
24. Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia.* 2018;61(1):29-38.
25. Bijl M. Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in systemic autoimmune diseases. *Neth J Med.* 2003;61(9):273-277.
26. Soltész P, Kerekes G, Dér H et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev.* 2011;10(7):416-425.
27. Lopez-Pedraza C, Barbarroja N, Patiño-Trives AM et al. Role of microRNAs in the development of cardiovascular disease in systemic autoimmune disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2012.
28. Smolen JS, Aletaha D, Barton A et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18001.
29. Wei J, Tian J, Tang C et al. The influence of different types of diabetes on vascular complications. *J Diabetes Res.* 2022;2022: 3448618.
30. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res.* 2018;123(10):1118-1120.
31. Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(1):53-60.
32. Nilsson J. Atherosclerotic plaque vulnerability in the statin era. *Eur Heart J.* 2017;38(21):1638-1644.
33. Alberici F, Martorana D, Bonatti F et al. Genetics of ANCA-associated vasculitides: HLA and beyond. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(Suppl82):S90-S97.
34. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P et al. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis.* 2012;224(2):309-317.
35. Bennett L, Palucka AK, Arce E et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med.* 2003;197(6):711-723.
36. Olsen N, Sokka T, Seehorn CL et al. A gene expression signature for recent onset rheumatoid arthritis in peripheral blood mononuclear cells. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(11):1387-1392.
37. Ugarte-Gil MF, Espinoza LR. Genetics of ANCA-associated vasculitides. *Curr Rheumatol Rep.* 16(7):428.
38. Kang YJ. Chapter 18. Toxic responses of the heart and vascular system. En Klaaseen CD (ed.). *Casarett & Doull's Toxicology: the basic science of poisons.* 7ma edición. McGraw-Hill, 2008;699-739.
39. Li Z, Carter JD, Dailey LA, Huang WCT. Pollutant particles produce vasoconstriction and enhance MAPK signaling via angiotensin type I receptor. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):1009-1014.
40. Aztatzi-Aguilar OG, Uribe-Ramírez M, Arias-Montañón JA et al. Acute and subchronic exposure to air particulate matter induces expression of angiotensin and bradykinin-related genes in the lungs and heart: Angiotensin-II type-I receptor as a molecular target of particulate matter exposure. *Part Fibre Toxicol.* 2015;12:17.
41. Xu X, Xu H, Quimuge A et al. MAPK/AP-1 pathway activation mediates AT1R upregulation and vascular endothelial cells dysfunction under PM_{2.5} exposure. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;170:188-194.
42. Woo KS, Chook P, Hu YJ et al. The impact of particulate matter air pollution (PM_{2.5}) on atherosclerosis in modernizing China: a report from the CATHAY study. *Int J Epidemiol.* 2021;50(2):578-588.
43. Osorio-Yáñez C, Ayllon-Vergara JC, Aguilar-Madrid G et al. Carotid intima-media thickness and plasma asymmetric dimethylarginine in Mexican children exposed to inorganic arsenic. *Environ Health Perspect.* 2013;121(9):1090-1096.
44. Osorio-Yáñez C, Chin-Chan M, Sánchez-Peña LC et al. The ADMA/DDAH/NO pathway in human vein endothelial cells exposed to arsenite. *Toxicol In Vitro.* 2017;42:281-286.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y COVID-19

Rocío Nayeli Sánchez Santillán, Brian Giovanni Carrera de la Cruz, Alejandra Vanessa Ríos Pereda, Arturo Orea Tejeda, Juan Carlos Márquez Cordero

*Es como una maldición
este tiempo sin tu amor, cómo te extraño
y cómo sangra la herida
y se me acaba la vida, ya no lo aguanto.*

Francisco Céspedes

RESUMEN

En diciembre de 2019, en Wuhan, provincia de Hubei, en China, fue identificado otro virus de la familia Coronaviridae, denominado SARS-CoV-2 por la Organización Mundial de la Salud y causante de la enfermedad llamada COVID-19. Este virus actúa de forma similar al SARS-CoV (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus*) y al MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*), afectando sobre todo al sistema respiratorio con fiebre, tos, fatiga y mialgias como síntomas principales.

Entre las manifestaciones encontradas en pacientes infectados con SARS-CoV-2 destacan la hipercoagulabilidad, la coagulopatía asociada a COVID-19 y la coagulación intravascular diseminada. La sobreproducción de moléculas protectoras y de defensa como las citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF α pueden perturbar la homeostasis del endotelio en diferentes órganos, desencadenando procesos patológicos y, en este caso, contribuyendo a la tormenta de citocinas observada con el SARS-CoV-2. También se han asociado valores elevados en marcadores de disfunción endotelial que, a su vez, se han relacionado con desenlaces como complicaciones y muerte en pacientes infectados por el SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, en Wuhan, provincia de Hubei, en China, fue identificado un virus de la familia Coronaviridae, al presentarse una serie de casos de una nueva neumonía producida

por coronavirus. El 9 de enero de 2020, tras haber descartado la neumonía por influenza estacional, aviar, adenovirus, SARS-CoV y MERS, se confirmó la causa de esas neumonías: la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), y la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó al virus SARS-CoV-2. Existen siete miembros de la familia del coronavirus, de los cuales tres son responsables de enfermedades graves y muertes: MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2.¹⁻⁴

En 2002 y 2012, respectivamente, los virus MERS-CoV y SARS-CoV fueron responsables de pandemias de gran magnitud; la ocasionada en diciembre de 2019 por SARS-CoV-2 tuvo su origen en un mercado de mariscos de Wuhan, infectando a 2,761 personas y causando la muerte de 89. Después se detectaron 33 personas en 10 países diferentes y para junio de 2022, se habían contabilizado 527'211,631 casos a nivel mundial, con un saldo de 6'289,371 fallecimientos.^{5,6}

FISIOPATOLOGÍA

El virus actúa de forma similar al SARS-CoV y al MERS-CoV, afectando sobre todo al aparato respiratorio con síntomas como fiebre, tos, fatiga y mialgias.^{4,6} La enfermedad puede ser desde asintomática, hasta una neumonía severa con falla multiorgánica, ocasionando la muerte. Se ha asociado un peor pronóstico en aquellos pacientes con comorbilidad (diabetes, hipertensión y enfermedad cardíaca con razón de momios [RR] de 2.85, 3.05 y 21.40, respectivamente), en comparación con aquellos sin comorbilidad⁷ y la mortalidad oscila de 2 a 14% de acuerdo con la región; en México se encuentra actualmente en 12.5% y la falla orgánica y coagulopatía se han asociado a mayor mortalidad.^{5,8}

ESTRUCTURA DEL VIRUS

Los coronavirus están compuestos por cuatro proteínas estructurales (**Figura 1**):

- Nucleocápside (N). Forma una cápside estructural para acomodar al genoma, alrededor de ella se encuentra una envoltura formada por lípidos que contiene:
 - ◊ Spike (S)
 - ◊ Envoltura (E)
 - ◊ Membrana (M)

Las proteínas M y E se requieren para la unión del virus con la célula, mientras que la función de S es permitir su entrada a la célula y el reconocimiento del huésped.

El primer paso es la unión del virus con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) mediante la proteína S y su invasión se da por proteasas del hospedador (tripsina, catépsina, furina, TMPRSS2), con la posterior liberación del RNA viral para continuar con la replicación viral de la poliproteína pp1a y pp1ab y posterior a proteínas no estructurales. En el siguiente paso se realiza la transcripción del virus, produciendo una serie de mRNA subgenó-

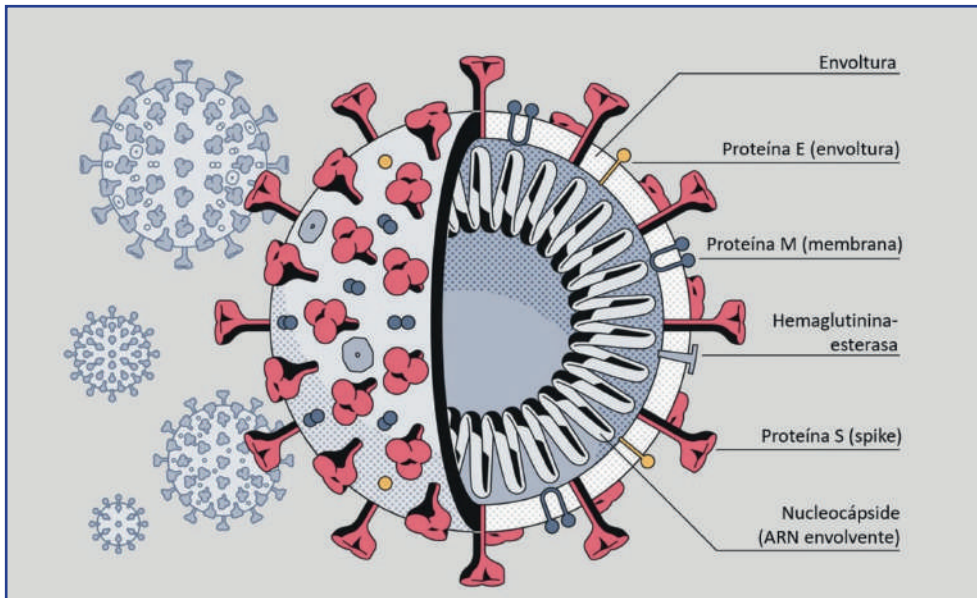


Figura 1. Estructura del virus SARS-CoV-2, causante de la COVID-19.

Fuente: elaborada con información de Li, 2016.⁹ Imagen tomada y modificada de <<https://www.manuel-bortoletti.com/copia-di-les-echos-the-bees-buzz-1>>.

micos y conversión a las proteínas S, E, N y M. Tanto las proteínas virales como el genoma RNA se unen en viriones en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi, con la creación de un compartimiento intermedio para ser liberado mediante vesículas.

Tras la replicación viral, se produce la piroptosis, comenzando el daño celular. Así, las células endoteliales, las epiteliales y los macrófagos alveolares comienzan a generar citocinas y quimiocinas proinflamatorias (IL-6)⁹ y proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP 1 α , MIP1 β y MCP1), lo que atrae a monocitos, macrófagos y células T al sitio de infección; a su vez, estas producen más inflamación al agregar interferón gama por las células T y establecer un ciclo de retroalimentación. Cuando no existe una vía de producción de anticuerpos, ocurre una tormenta de citocinas y daño pulmonar que genera daño multiorgánico.

La afectación de diferentes órganos se debe a la distribución de receptores ACE2 encontrados en diversos órganos, como estómago, intestino delgado, pulmón, túbulos renales, hígado, parótidas, glándulas adrenales, glándulas salivales, entre otros.¹⁰

Una de las hipótesis con respecto al espectro de la enfermedad incluye el hecho de la expresión de los receptores en el individuo, mientras que en varios estudios se encontró disminución de los receptores ACE2 ligados al cromosoma X y, por ende, mayor expresión de la enfermedad en hombres que en mujeres.¹¹

COAGULOPATÍAS Y COVID-19

Entre las manifestaciones encontradas en pacientes infectados con SARS-CoV-2, destacan la hipercoagulabilidad, la coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC) y la coagulación intravascular diseminada, condiciones asociadas con la severidad de la enfermedad y riesgo de muerte.^{12,13} Estudios retrospectivos demuestran que los pacientes con SARS-CoV-2 desarrollan una importante hipercoagulabilidad. Uno de los primeros estudios en los que se observó asociación entre la gravedad del SARS-CoV-2 y coagulopatía fue el de Wu y colaboradores,¹² quienes al evaluar 201 pacientes encontraron una asociación para el desarrollo y la evolución del Síndrome respiratorio agudo (SIRA) a muerte en aquellos pacientes con alteraciones en la coagulación (lactato deshidrogenasa HR 1.61, IC 95%: 1.44-1.79, y HR 1.30, IC 95%: 1.11-1.52, respectivamente, y dímero D HR 1.03 IC 95%: 1.02-1.04 y 1.02, IC 95%: 1.01-1.04, respectivamente).¹⁴⁻¹⁷

En la cohorte de 183 pacientes infectados por SARS-CoV-2, estudiada por Tang y colaboradores, se observó una mortalidad de 11.5%. En 71% de los pacientes se encontró que el dímero D estaba elevado, mostrando datos de coagulación vascular diseminada.¹⁸

Orea y colaboradores, a su vez, estudiaron a los primeros pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío (INER). Se evaluó un total de 72 pacientes con una edad media de 51.3 ± 1.7 años; 43% tenía diabetes y 23.6% hipertensión arterial. Se encontró una elevación en los marcadores inflamatorios (dímero D, 1.13 $\mu\text{g/ml}$, PCR 10.5 mg/dl). Se observó diferencia en los parámetros proinflamatorios en aquellos pacientes que ameritaron ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en comparación con los hospitalizados (dímero D 1.7 $\mu\text{g/ml}$ vs. 0.6 $\mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$, CPK elevado 40.7% vs. 13.5%, $p = 0.013$, respectivamente).¹⁹

FISIOPATOLOGÍA DEL ENDOTELIO EN COVID-19

La sobreproducción de moléculas protectoras y de defensa como las citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF α pueden perturbar la homeostasis del endotelio en diferentes órganos, desencadenando procesos patológicos y, en este caso, contribuyendo a la tormenta de citocinas observada con el virus SARS-CoV-2. La disfunción endotelial puede causar una menor expresión de moléculas vasodilatadoras y antitrombóticas; esta lesión endotelial severa es una de las condiciones asociadas con el virus SARS-CoV-2 intracelular y las membranas de las células endoteliales alteradas, como en los pulmones de pacientes con COVID-19 con vasculopatía generalizada, trombosis con microangiopatía y oclusión de capilares alveolares.^{19,20}

En la **Figura 2** se muestra la entrada del virus al alveolo pulmonar con la activación del proceso de inflamación, la entrada de neutrófilos al alveolo, las trampas extracelulares de neutrófilos y la formación de trombo; por su parte, el endotelio activado por la IL-1 β y el factor de necrosis tumoral- α inician la coagulación, expresando P-selectina, factor de von Willebrand y fibrinógeno, a los que se unen las plaquetas. A su vez, las células endoteliales liberan citocinas tróficas, aumentando la producción de plaquetas que liberan el factor de crecimiento endotelial vascu-

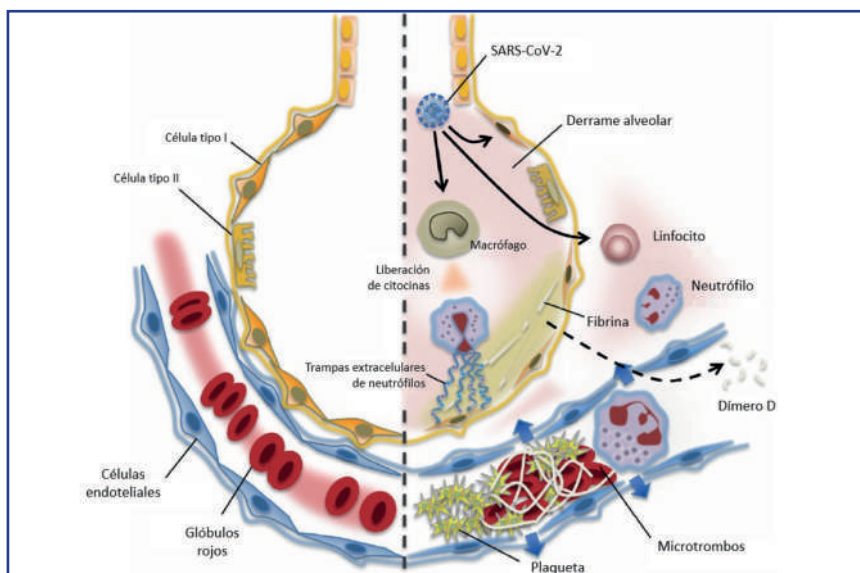


Figura 2. Izquierda: en el pulmón sin daño, el flujo de sangre es regular y la oxigenación adecuada. Derecha: la infección por COVID-19 causa una intensa reacción inflamatoria. El daño a los tejidos pulmonares es inducido por una activación descontrolada de linfocitos y, probablemente, también de neutrófilos. El aumento de la producción pulmonar de plaquetas también se involucra en el proceso de defensa. En el pulmón dañado, la virulencia de la COVID-19, junto con la reacción inflamatoria, causa microtrombos pulmonares, daño endotelial y fuga vascular. El huésped intenta controlar la formación de trombos mediante una vigorosa fibrinólisis porque el pulmón tiene una gran capacidad fibrinolítica. Los fragmentos degradados de fibrina (dímero D) llegan al torrente sanguíneo y son detectados en las muestras de sangre.

Fuente: imagen tomada y modificada de Iba et al., 2020.²²

lar (VEGF), que actúa en las células endoteliales para aumentar la expresión del factor tisular, el activador principal de la cascada de coagulación, que también se expresa por pericitos activados. En respuesta, el organismo desarrolla mecanismos de compensación para disolver los coágulos ricos en fibrina, lo que explica los elevados fragmentos de degradación de fibrina (dímero D) encontrados en la circulación, dato de mal pronóstico en pacientes con COVID-19.^{13,21,22}

El daño a la barrera endotelial contribuye a la acumulación de proteínas y líquido en el espacio alveolar y a una pobre oxigenación. La IL-1 estimula la reducción de VE-Caderina, principal regulador de la función como barrera del endotelio. Aunado a esto, el desbalance en las funciones protrombóticas/antitrombóticas del endotelio contribuyen a la trombosis in situ en la vasculatura pulmonar.^{23,24}

Las alteraciones en el balance endotelial trombótico/fibrinolítico produce trombos no sólo en la circulación pulmonar, también en los vasos periféricos y arterias cerebrales, esto se ha visto

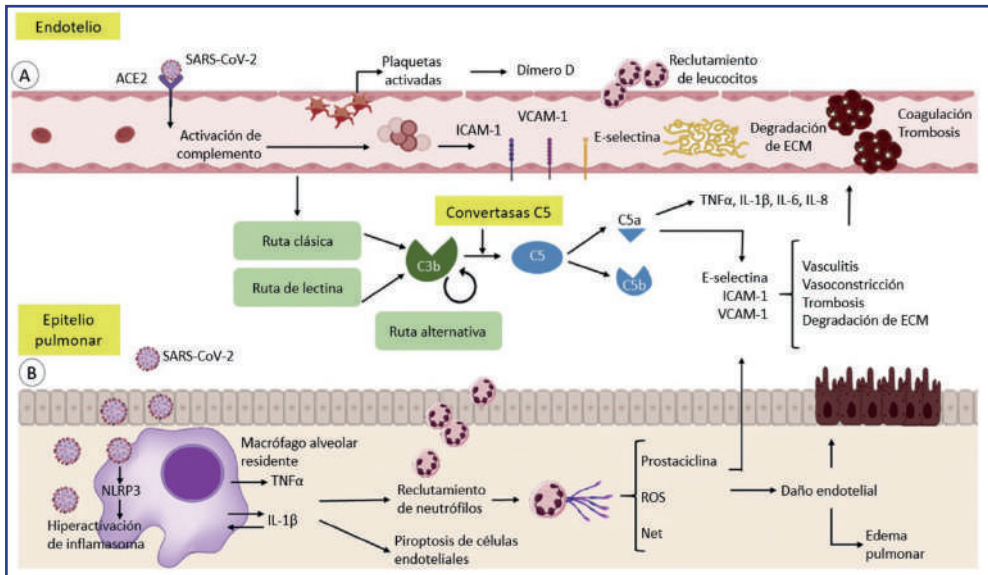


Figura 3. Activación del endotelio y su efecto sobre la vía de la coagulación. Al ingresar el virus a las células endoteliales (CE) se genera la activación del complemento que, a su vez, libera citocinas proinflamatorias y recluta células fagocíticas. La liberación de las citocinas promueve la activación y liberación de selectinas (E-selectina, P-selectina) e integrinas (ICAM, VCAM); el reclutamiento de neutrófilos y monocitos causa daño al endotelio mediante la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), producción de NET (tissue factor and neutrophil extracellular traps), degradación de la matriz celular y liberación de más citocinas proinflamatorias. Estos factores provocan daño celular, degradación de la matriz extracelular, activación de la coagulación, vasoconstricción, trombosis y vasculitis.

Fuente: imagen tomada y modificada de Barbosa et al., 2021.²⁷

en pacientes jóvenes y en “dedos COVID” con manifestaciones cutáneas inflamatorias en parches, lo cual probablemente representa disfunción a nivel microvascular e isquemia.^{19,25}

La IL-6 desempeña un papel importante al inhibir la función del óxido nítrico sintetasa endotelial (eONS) y al inducir la expresión del factor tisular en las células mononucleares, lo que posteriormente inicia la activación de la coagulación y la generación de trombina. Probablemente, estos mecanismos de activación del endotelio contribuyan a la trombosis microvascular pulmonar y al depósito de fibrina bronco-alveolar (sello distintivo del SIRA), así como a las complicaciones tromboembólicas con la consiguiente liberación masiva del factor de von Willebrand (vWF) y activadores plasminógenos en pacientes con COVID-19 (Figura 3).²⁵⁻²⁷

Diversos trabajos han estudiado las vías de activación del endotelio celular. Por ejemplo, Philippe y colaboradores realizaron una curva ROC en 208 pacientes hospitalizados por COVID-19 para investigar los puntos de corte que permitieran predecir la mortalidad hospitalaria con el objeto de conocer la asociación entre esta y la función endotelial medida por

biomarcadores, entre ellos el vWF. El multímero del vWF de alto peso molecular (HMWM) fue significativamente más alto en los pacientes en estado crítico (1.18 IQR 0.86-1.09) en comparación con aquellos no críticos (0.96, IQR 1.04-1.39, $p < 0.001$), respectivamente.²⁸

Sabioni y colaboradores evaluaron la función dependiente del endotelio mediante láser Doppler en pacientes con COVID-19, clasificando a 25% como severo. También cuantificaron quimiocinas y citocinas proinflamatorias. Los autores encontraron una reducción de la respuesta vasodilatadora en pacientes con COVID-19 moderado y severo y, en estos últimos, los niveles de quimiocinas y citocinas (IL-1 α , IL-2R α , IL-5, IL-6, IL15 e IL17) se encontraron elevados.²⁹

En Italia, Falcinelli y colaboradores estudiaron el papel que desempeña el endotelio en las complicaciones trombóticas. Compararon 56 pacientes con COVID-19 vs. 36 controles, detectando 31 pacientes que requirieron hospitalización. De ellos, seis presentaron embolias pulmonares, cuatro trombosis venosas y uno en la vena cava). Encontraron valores más altos de células endoteliales y extracelulares CEC y EEV (21.5 \pm 2.2 vs. 8.1 \pm 1.4/ μ l, $p < 0.01$ y 286.5 \pm 38 vs. 127.6 \pm 21/ μ l, $p < 0.05$, respectivamente) en pacientes con trombosis y las moléculas de adhesión intercelular (sICAM) se encontraron mucho más elevados en aquellos pacientes en ICU. El dímero D, vWF e sICAM fueron mayores en pacientes que desarrollaron tromboembolismo venoso.³⁰

Cheryl y colaboradores asociaron la COVID-19 con hiperviscosidad. En una serie de 15 pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19 provenientes de la UCI se observó que en todos se excedía la viscosidad del plasma en 95% y esta se correlacionó con la escala SOFA (sequential organic failure assesment). Así mismo, la hiperviscosidad no sólo se relacionó con trombosis, también con daño y disfunción endotelial.^{22,25}

Por otro lado, el daño celular se da tanto a nivel macrovascular como microvascular. En este último hay participación de los NET como una reserva de fibrina adicional a la acumulación de plaquetas. Por su parte, el vWF, en estudios ex vivo, se ha visto una interacción con el DNA extracelular, lo que conlleva un posible nexo entre los NET y la interacción plaquetaria.

Durante 2020, en el Departamento de Cardiología del INER, Orea y colaboradores evaluaron la función endotelial medida por los biomarcadores vFW, metilglixal (MGO), endotelina-1, E-selectina y mieloperoxidasa (MPO) de 165 pacientes, con una media de edad de 57 \pm 12.6 años; 71.5% eran hombres. La media de estancia hospitalaria fue de 33 días con un mínimo de dos días y un máximo de 90; 81.2% de los pacientes requirió intubación orotraqueal al ingresar a urgencias. Al finalizar el estudio, se contabilizó una mortalidad de 18.5%.

Los pacientes fueron divididos en cuanto a los fallecimientos, con un total de 12% (20) de fallecimientos en la muestra evaluada. Al evaluar la función endotelial por medio del vFW se encontró que aquellos que fallecieron tuvieron valores de vWF de 5414.6 \pm 1806 vs. 4795 \pm 1755, $p = 0.143$, comparado con los sobrevivientes. Al evaluarla por medio de la endotelina-1 ajustada por proteína, se observaron valores más altos comparados con los sobrevivientes: 0.11 vs. 0.07 pg/mg de proteína (0.09-0.21 vs. 0.04-0.14, respectivamente, $p = 0.018$). Con respecto a la E-selectina, los valores fueron de 1.3 vs. 0.99 ng/ml de proteína (0.98-1.80 vs. 0.77-1.2, $p = 0.008$) en falle-

cidos vs. sobrevivientes, respectivamente. Por último, los valores de malondialdehído fueron de 0.53 vs. 0.34 (0.26-0.53 vs. 0.09-0.51, $p=0.029$) en fallecidos vs. sobrevivientes, respectivamente. Estos valores muestran un incremento de los valores en los biomarcadores de disfunción endotelial en aquellos pacientes que fallecieron comparado con los sobrevivientes.

El endotelio vascular se activa en diferentes enfermedades, entre ellas sepsis, diabetes mellitus, insuficiencia renal, aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica e insuficiencia cardiaca. Cada una de estas enfermedades activa el endotelio mediante diferentes vías; en la aterosclerosis se activa el sistema de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS), seguido de la endotelina 1. En la insuficiencia cardiaca disminuye el óxido nítrico (ON) en la vasculatura coronaria y genera una vasodilatación vascular disminuida. En la hipertensión, igualmente, la disfunción endotelial se expresa con incremento en la producción de ROS y disminución en la expresión de ON.³⁰⁻³²

CONCLUSIONES

En pacientes con COVID-19 se ha observado una disfunción endotelial activada en diferentes vías y cada uno de los marcadores se ha asociado con mal pronóstico para mortalidad, ingreso a UCI y gravedad de la enfermedad.

La COVID-19 provoca daño endotelial y causa una liberación masiva de vWF, que puede favorecer la trombosis. Esto es facilitado por el proceso inflamatorio y la liberación de interleucina 6 en respuesta al virus, lo que a su vez provoca, por parte del paciente, una respuesta inmune exagerada y una tormenta de citocinas. La disfunción endotelial, sea cual fuere el camino fisiopatogénico, desempeña un papel fundamental en el daño multiorgánico, lo que implica que las estrategias terapéuticas encaminadas a resolverlo y limitarla, tan pronto como sea posible, mejoran el pronóstico.

La función endotelial desempeña un papel fundamental en la gravedad de la enfermedad, y es un nicho en donde se ha vuelto indispensable explorar diversos tratamientos para prevenir complicaciones.

FUENTES CONSULTADAS

1. Hui DS. Epidemic and Emerging Coronaviruses (severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome). *Clin Chest Med*. 2017;38(1):71-86.
2. De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42.
3. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G et al. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4016-4026.
4. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what-lessons have we learned? *Int J Epidemiol*. 2020;49(3): 717-726.
5. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Tomado de < <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

- who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>, consultado el 2 de marzo de 2023.
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
 7. Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020.
 8. Secretaría de Salud (SS). Comunicado Técnico Diario Nuevo Coronavirus en el Mundo (COVID-19). 5 de abril de 2020. Tomado de <<https://www.gob.mx/salud/documentos/coronavirus-covid-19-comunicados-tecnicos-diarios-abril-2020>>, consultado el 2 de marzo de 2023.
 9. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol*. 2016;3(1):237-261.
 10. Pashaki PA, Roudkenar MH, Rahim F, Ebrahimi A. From SARS-CoV to SARS-CoV-2: A potential guide to better understanding of pathophysiology of the disease and potential therapeutic modality. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(14):7816-7825.
 11. Tukiainen T, Villani AC, Yen A et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature*. 2017;550(7675):244-248.
 12. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;189(7):934-943.
 13. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147.
 14. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
 15. Han H, Yang L, Liu R et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):116-1120.
 16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;7:323(13):1239-1242.
 17. Wu C, Hu X, Song J et al. *Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. *Medrxiv*. 2020.
 18. Tang N, Bai H, Chen X et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099.
 19. Orea-Tejeda A, Martínez-Reyna OU, González-Islas D et al. Clinical and cardiovascular characteristics from subjects with in COVID-19 and viral outbreaks. *Can J Respir Ther*. 2022;58:39-43.
 20. Vidali S, Morosetti D, Cossu E et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Res*. 2020;6(2):00260.
 21. Maier CL, Truong AD, Auld SC et al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet* 2020;395(10239):1758-1759.
 22. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2103-2109.
 23. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-277.
 24. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs. disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv*. 2020;4(12):2850.
 25. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440.
 26. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529-2543.
 27. Cunha Barbosa L, Lopes Gonçalves T, Prudencio de Araujo L et al. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship. *Vascul Pharmacol*. 2021;137:106829.
 28. Philippe A, Chocron R, Gendron N et al. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. *Angiogenesis*. 2021;24(3):505-517.
 29. Sabioni L, De Lorenzo A, Lamas C et al. Systemic microvascular endothelial dysfunction and disease severity in COVID-19 patients: Evaluation by laser Doppler perfusion monitoring and cytokine/chemokine analysis. *Microvasc Res*. 2021;134:104119.
 30. Bauersachs J, Bouloumié A, Fraccarollo D et al. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production. *Circulation*. 1999;100(3):292-298.
 31. Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension*. 1995;25(2):155-161.
 32. Li JM, Shah AM. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287(5):R1014-30.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POSTCOVID-19

Mónica Saray Rodríguez Rodríguez, Raúl Anwar García Santos,
Diana Saraí López González, Francisco Javier Soto Moreno

*Diciembre me gustó pa' que te vayas.
Que sea tu cruel adiós mi Navidad.
No quiero comenzar el año nuevo
con esta enfermedad que me hace tanto mal.*

José Alfredo Jiménez (modificada)

RESUMEN

Desde los primeros casos reportados en 2019, se ha registrado una gran variedad de síntomas relacionados con la COVID-19 aguda. Se sabe que el sistema más afectado es el respiratorio, pero no el único, pues se han observado múltiples manifestaciones en otros sistemas; también se conoce más sobre su letalidad, sobre todo en ciertos grupos vulnerables con factores de riesgo asociados.

Actualmente, con el desarrollo de las vacunas y a pesar del surgimiento de nuevas variantes, la mortalidad ha disminuido; sin embargo, en gran parte de la población afectada por el SARS-CoV-2 han comenzado a observarse síntomas en el mediano y largo plazo conocidos como “postCOVID-19”, los cuales fluctúan, se van limitando o se perpetúan y cambian a lo largo del tiempo, generando enfermedades prolongadas, discapacidad e impacto en la salud pública.

El conocimiento de las complicaciones neurológicas postCOVID-19 es de gran importancia, pues los síntomas pueden prevalecer en el tiempo y dejar secuelas; en tanto que su atención temprana y especializada, así como su manejo multidisciplinario, permitirán disminuir las

tasas de discapacidad, lograr una pronta reincorporación de los pacientes a sus actividades y prevenir la rápida progresión de enfermedades neurodegenerativas incipientes que podrían acelerar su curso de no realizarse intervenciones oportunas.

INTRODUCCIÓN

La pandemia iniciada en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019, causada por una nueva cepa de coronavirus denominada síndrome agudo respiratorio severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2),¹ se esparció rápidamente a todo el mundo hasta infectar, a principios de agosto de 2022, a 587 millones de personas.² La enfermedad llamada COVID-19 se manifiesta en un inicio como un cuadro respiratorio, que afecta posteriormente a otros órganos, como el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP).³

La primera investigación que analizó el espectro de daño de la COVID-19 encontró que 78 (36.4%) de los 214 pacientes estudiados presentaron manifestaciones en sistema nervioso; de estos, 39% tenía al menos una comorbilidad (hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica o malignidad). En total, 53 pacientes (25%) presentaron manifestaciones en SNC, 19 (9%) en SNP y 23 (11%) en sistema musculoesquelético. Las manifestaciones más comunes de afectación al SNC fueron eventos vasculares cerebrales (38%), mareo (17%), cefalea (13%), alteración del estado de conciencia (8%), alteración visual (1.4%), crisis convulsivas (0.5%) y ataxia (0.5%); mientras que las que afectaron al SNP fueron alteración del gusto (6%) y del olfato (5%).⁴

Los pacientes con infección grave por COVID-19 eran principalmente mayores de 60 años, presentaban más comorbilidades, en especial hipertensión arterial sistémica, y refirieron menos síntomas típicos de COVID-19; también tuvieron más probabilidad de desarrollar manifestaciones neurológicas como eventos vasculares cerebrales (EVC) (5.7 vs. 0.8%); alteración del estado de conciencia (14.8 vs. 2.4%, $p < 0.001$) y alteraciones musculoesqueléticas (19.3% vs. 4.8%) en comparación con enfermos no graves.

Muchas de las manifestaciones neurológicas ocurrieron en etapas tempranas de la enfermedad (media de tiempo de admisión hospitalaria, uno a dos días) y el conteo de linfocitos fue menor en pacientes con síntomas en SNC. Los pacientes con enfermedad grave tuvieron elevación de niveles del dímero D, lo que podría explicar el desarrollo de EVC. Una comparación posterior entre los pacientes con la misma gravedad de COVID-19, encontró que la aparición de nuevos eventos neurológicos aumentaba seis veces el riesgo de muerte.³

Estudios *post mortem* mostraron expresión de la proteína S en la microvasculatura de las células endoteliales a nivel cerebral, con daño directo a la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) en diversos grados, lo que alteró su función y generó la formación de microtrombos, explicando la presencia de secuelas neurológicas en el largo plazo.^{4,5}

A lo largo de la pandemia se han descrito otras alteraciones en SNC, incluidas psicosis, cambios neurocognitivos, síndromes disejecutivos (inatención, desorientación, movimientos poco orga-

nizados en respuesta a una indicación), EVC (infartos isquémicos, hemorragias intracerebrales, trombosis), encefalitis y síndrome de Guillain-Barré. La afectación del SNC es más frecuente en pacientes ancianos y con enfermedad severa por COVID-19.⁶

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido definió al síndrome postCOVID-19 (SPC) como una constelación de síntomas que se desarrollan posteriormente a la infección por COVID-19, persiste por lo menos 12 semanas, no se explica por otros diagnósticos y no existe un tratamiento establecido o efectivo. Más de 30% de pacientes asintomáticos y 80% de pacientes hospitalizados por esta enfermedad experimentan SPC; las alteraciones cognitivas y la fatiga son las manifestaciones más comunes e incapacitantes, pero puede haber otras, como alteraciones físicas (disnea) y neuropsiquiátricas (ansiedad, depresión).⁷⁻⁹

FISIOPATOLOGÍA

Muchos de los síntomas que experimentan los pacientes con SPC son similares a síndromes postinfecciosos, como encefalomiélitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) y síndrome posterior a enfermedad de Lyme. Entre las hipótesis propuestas están la activación inmunitaria residual o la alteración inmunitaria persistente, la activación endotelial en curso o la disfunción vascular, e incluso los residuos de las lesiones acumuladas durante la enfermedad aguda.¹⁰

La enfermedad neurodegenerativa es un concepto general que incluye una variedad de condiciones que afectan principalmente a las neuronas del cerebro humano y es uno de los factores clave que conducen a la disminución de la calidad de vida. Aún no está claro si el SARS-CoV-2 causa enfermedades neurodegenerativas o acelera su aparición prematura, y también es difícil sacar conclusiones en apenas unos meses. Sin embargo, la elevada expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en diversas zonas del cerebro no sólo proporciona un objetivo inicial para que el SARS-CoV-2 cause daño cerebral agudo, sino que también puede ser la base para cambios neurodegenerativos posteriores.¹¹ Esta posibilidad está respaldada por los hallazgos de estudios que evidenciaron la inhibición funcional de los complejos de receptores de acetilcolina virales y nicotínicos en la patogenia de la infección por SARS-CoV-2.¹²

La heterogeneidad en el tiempo de aparición de estas alteraciones sugiere que están implicados diversos mecanismos fisiopatológicos aún no muy conocidos; sin embargo, existe evidencia de disfunción inmune, incluyendo la neuroinflamación inespecífica y la disregulación antineural autoinmune.^{13,14} Se sugiere que la activación inmunitaria y la inflamación del SNC es el mecanismo principal de la enfermedad neurológica en COVID-19 aguda. De hecho, los estudios histopatológicos del tejido cerebral de pacientes que murieron por esta enfermedad revelan sólo una detección limitada de ácido nucleico y proteína viral del SARS-CoV-2 en el cerebro.¹⁵⁻¹⁷

Se han detectado con muy poca frecuencia células infectadas en el cerebro humano, además de que carecen de grupos circundantes de células inflamatorias, lo que sugiere que la presencia del SARS-CoV-2 en el SNC no provoca una encefalitis viral clásica.^{16,18}

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes sobrevivientes de COVID-19 revela neuroinflamación, respuestas inmunes aberrantes, aumento de la expresión de genes regulados por interferón en células dendríticas, células T activadas y células asesinas naturales (NK), así como un incremento exclusivo en LCR de interleucina tipo 1 (IL-1) y tipo 2 (IL-2) durante la infección aguda.¹⁷ También se detectó una expansión clonal en el LCR de células T específicas y anticuerpos que reconocen la proteína espiga del SARS-CoV-2, que reaccionan de forma cruzada con antígenos neuronales y sugieren la compartimentación de la respuesta inmunitaria,^{17,18} sin excluir la posibilidad de una infección persistente con replicación viral restringida. Durante la fase aguda, en el LCR también pueden detectarse otros marcadores de activación de monocitos y de lesión neuronal.¹⁹

La etiopatogenia del SPC es probablemente multifactorial, dado el amplio espectro de manifestaciones clínicas.²⁰ La respuesta inmune en el largo plazo activa las células gliales que dañan crónicamente las neuronas y los estados proinflamatorios e hipercoagulables conducen a un mayor riesgo de eventos trombóticos. El daño y la desregulación de la BHE dan como resultado una permeabilidad patológica, lo que permite que las sustancias derivadas de la sangre y los leucocitos se infiltren en el parénquima cerebral. La inflamación crónica en el tronco encefálico puede causar disfunción autonómica y los efectos de la COVID-19 prolongada en el cerebro pueden conducir a un deterioro cognitivo.²¹

La fatiga crónica que sigue a la infección viral puede ser el resultado de una falta de comunicación en las vías de respuesta inflamatoria;²² sin embargo, un estudio analítico transversal no encontró asociación entre los marcadores proinflamatorios y la fatiga en el largo plazo en pacientes con COVID-19 con fatiga persistente.²³ Es probable que una variedad de factores centrales, periféricos y psicológicos desempeñen un papel en el desarrollo de la fatiga posterior a la COVID-19. Una revisión narrativa explica que la congestión del sistema linfático y la posterior acumulación tóxica dentro del SNC, causada por una mayor resistencia al drenaje del LCR a través de la placa cribosa como resultado del daño de la neurona olfatoria, puede contribuir a fatiga postCOVID-19.²⁴ El hipometabolismo en el lóbulo frontal y el cerebelo también ha sido implicado como explicación a la fatiga en pacientes con COVID-19, causado tal vez por inflamación sistémica y mecanismos inmunitarios mediados celularmente en lugar de una neuroinvasión viral directa.²⁵ Se desconoce si este hallazgo continuará durante tiempo prolongado.

Los factores psicológicos y sociales negativos asociados con la pandemia también se han relacionado con la fatiga crónica, en tanto que factores periféricos, como la infección directa por SARS-CoV-2 del músculo esquelético que produce daño, debilidad e inflamación de las fibras musculares y las uniones neuromusculares pueden contribuir a la fatiga.²⁵ El mecanismo molecular de afectación al sistema musculoesquelético empieza con la expresión de marcadores neuromusculares inflamatorios endógenos, hay una interacción compleja mediada por la contracción del músculo esquelético que involucra al sistema inmunológico y al tejido adiposo y contribuye al control del estado de salud y neutralización de procesos infecciosos.²⁶

Especialmente después de la actividad física regular, el músculo esquelético es responsable de la producción de miocinas (citocinas derivadas del músculo), que son señal del estado fisiológico muscular y que en presencia de SARS-CoV-2 puede intensificarse signi-

ficativamente. La producción de miocinas estimula la inflamación muscular con niveles importantes de IL-6. La estimulación muscular física durante la actividad física hace que las miocinas induzcan un ambiente antiinflamatorio, reduciendo el número de macrófagos subtipo 1 (M1-proinflamatorios) e incrementando el número de macrófagos subtipo 2 (M2-antiinflamatorios). El SARS-CoV-2 induce un estado opuesto al ejercicio físico, incrementado a los macrófagos inflamatorios y estimulando el incremento de IL-1, FNT- α y del receptor tipo Toll (*Toll-like receptor*, TLR).^{26,27}

La infección por SARS-CoV-2 induce inflamación sistémica (CXCL10, INF-7, IL-1B, IL-6, IL-8, IL-7 y FNT- α) que impacta en el sistema musculoesquelético. Sin embargo, los mecanismos de esta afectación no son bien conocidos y requieren de mayor investigación.^{28,29}

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado la presencia de la mayoría de los síntomas musculoesqueléticos como debilidad generalizada, fatiga, atrofia muscular y mialgias en pacientes con enfermedad moderada a severa. Lo anterior sugiere que el SARS-CoV-2 deja déficit en la fuerza muscular, debido probablemente a efectos proinflamatorios de la infección viral. En los estudios se ha demostrado necrosis, infiltración de células inmunes en fibras musculares, desmielinización neuronal y enajenación de miofibrillas, lo que contribuye a debilidad muscular y fatiga.³⁰⁻³²

COMPLICACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO EN EL CORTO Y LARGO PLAZO

La anosmia y ageusia son la principal manifestación neurológica en pacientes con COVID-19. La pérdida de la olfacción y el gusto ha sido enlistada oficialmente en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) como síntomas iniciales de la COVID-19. En un metaanálisis se identificaron cambios en la olfacción (35.8%) y en el gusto (38.5%) de los pacientes, síntomas basados probablemente en la identificación patológica relacionada con infección neurotrópica que inicia en la vía aérea superior.^{33,34}

La pérdida de la audición también ha sido reportada en pacientes infectados con SARS-CoV-2. En 2020, Saniasiaya y colaboradores reportaron que la pérdida auditiva puede ser causada por un estado hipoxémico en el centro de la audición como daño irreversible por la infección.^{34,35} Dos años después, Almufarrij y colaboradores investigaron la posibilidad de que el virus afectara al sistema vestibular de la misma forma que lo hacen el abuso de ototóxicos, azitromicina o hidroxicloquina, que contribuyen con los cambios en este sistema.³⁶

Los EVC son una rara complicación reportada de la COVID-19, acompañada de un peor pronóstico: un rango de mortalidad de 46.5% y una etiología multifactorial, a la que pueden añadirse eventos trombóticos.^{31,32} Una revisión sistemática en 183 pacientes con COVID-19 demostró que el riesgo de EVC estuvo asociado directamente con una mayor edad y comorbilidades.^{32,33} Además, el incremento de casos de trombosis de seno venoso va de 7.7 a 28%, reportado en pacientes hospitalizados con neumonía relacionada con COVID-19.³⁴

Las trombosis, tanto venosas como arteriales, son clasificadas usualmente como un subtipo raro de EVC que afecta a mujeres jóvenes, con incidencia de 2 a 5 casos por millón de personas. Esto puede dejar complicaciones neurológicas severas, incluyendo defectos visuales y muerte.^{34,35}

Los mecanismos moleculares de las complicaciones neurológicas responsables radican en la habilidad del SARS-CoV-2 para inducir en casos severos una tormenta de citocinas que son el disparador de la cascada de coagulación, causando trombosis y en formas más graves, coagulación intravascular diseminada.³⁶ La mayoría de los EVC fueron isquémicos, hemorrágicos y, en tercer lugar, trombosis venosa cerebral.³³

La cefalea es un síntoma del síndrome respiratorio agudo severo experimentado en la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2.³⁷ Una revisión Cochrane concluyó que la cefalea fue uno de los cinco síntomas más prevalentes durante la fase aguda y se considera una señal de alerta para COVID-19 porque tiene una especificidad de 90% (además de fiebre, fatiga, mialgia y artralgia).³⁸ Una encuesta encontró que el hallazgo neurológico más frecuente asociado con COVID-19 es la cefalea (61.9%).³⁹ Cabe destacar que también es un síntoma frecuente experimentado después de la infección aguda, tal como se observa en metaanálisis recientes.^{40,41}

La prevalencia de la cefalea como síntoma de inicio en la fase aguda fue más frecuente en aquellos individuos que no fueron hospitalizados. Una posible explicación se relaciona con el hecho de que el dolor de cabeza no se considera un síntoma molesto en comparación con otros síntomas relacionados con la aparición de COVID-19, como la disnea o la fiebre, observadas frecuentemente en pacientes hospitalizados, aunque es posible que los pacientes no informen de la cefalea al ingresar en el hospital.⁴² Debido a la alta prevalencia de cefalea como síntoma de inicio en la enfermedad, su caracterización podría ayudar a destacar los síntomas y definir mejor el tratamiento adecuado.⁴³

Un metaanálisis enfocado en evaluar la cefalea postCOVID-19 encontró que su prevalencia osciló entre 8 y 15% durante los primeros seis meses después de la infección aguda, pero con alrededor de 50% durante la hospitalización. El curso temporal de la cefalea postCOVID-19 parece ser estable durante los primeros 180 días; sin embargo, se necesitan más estudios longitudinales.⁴⁴

La tormenta de citocinas relacionada con la COVID-19 parece ser un mecanismo subyacente común que vincula la cefalea y la enfermedad.^{45,46} Del mismo modo, la superposición entre los síntomas neuropsicológicos o neuropsiquiátricos y la cefalea también está presente en la literatura sobre COVID-19.⁴⁷ La cefalea atribuida a la COVID-19 podría simular la migraña incluso en individuos sin antecedentes personales de esta afección, por lo que se ha planteado la hipótesis de que existe una sensibilización periférica meníngea y, por tanto, una activación del sistema trigémino vascular subyacente a este tipo de cefalea.⁴⁸

Respecto a estudios sobre la cefalea persistente al remitir los síntomas de COVID-19, se reportó que un tercio de los pacientes tuvo cefalea diaria, incapacitante y persistente después de seis semanas, con mala respuesta al tratamiento agudo; en más de 30% de los pacientes este fue el único síntoma persistente después del aclaramiento del virus.⁴⁴

En una encuesta en línea a 3,762 personas con síntomas persistentes después de COVID-19 (sospechada o documentada) se encontró que muchas de ellas presentaron síntomas continuos hasta siete meses después de la infección inicial, incluyendo prominentes síndromes neuropsiquiátricos.⁴⁹ Y un metaanálisis de 19 estudios con 62,382 pacientes, el estrés fue identificado como la principal prevalencia en las alteraciones de la salud mental (48.1%), seguido de depresión (26.9%) y ansiedad (21.8%).⁵⁰⁻⁵²

El personal de la salud que trabajó combatiendo a la COVID-19 ha sido severamente afectado en cuanto a desórdenes psiquiátricos (depresión, ansiedad, insomnio, estrés postraumático).⁴⁰ Un metaanálisis con 10,267 profesionales de la salud en primera línea de atención en pandemia, encontró depresión en 31.5%,⁵⁰ la mayoría de estos eran mujeres (69.31%) de entre 21 y 30 años, casadas (59.3%).⁵²

Las alteraciones cognitivas son uno de los síntomas más comunes, insidiosos e incapacitantes del SNC, con un impacto importante en la toma de decisiones, así como en la capacidad para comunicar pensamientos de forma clara y concisa⁸ que repercute de manera negativa económicamente, ya que entre 40 y 86% de los pacientes no regresan a su vida laboral previa a la COVID-19.⁹

Miskowiak y colaboradores informaron que un mayor deterioro cognitivo global y disfunción ejecutiva se correlacionaron con una mayor dificultad dentro de los dominios de “actividad habitual” y “ansiedad y depresión” del Cuestionario de Medición de Calidad de Vida (EuroQol-5D).⁵³ Por su parte, Soldati y colaboradores informaron que los pacientes con deterioro cognitivo leve tendían a tener una puntuación de calidad de vida baja.⁵⁴ Además, Woo y colaboradores informaron que los déficits neurocognitivos persistentes eran independientes de la fatiga y las alteraciones del estado de ánimo.⁵⁵

El deterioro cognitivo leve se caracteriza por alteración cognitiva objetiva, en la que gran parte del funcionamiento diario permanece intacto y existe preservación de la independencia. En cuanto a la demencia, esta es el nivel más severo de discapacidad y se define por alteraciones cognitivas que deterioran el funcionamiento diario hasta llegar a la pérdida de la independencia.⁵⁶

La demencia preexistente se clasifica como uno de los factores de riesgo o comorbilidades más importantes en COVID-19. El tipo de lesión en SNC visto en pacientes con esta enfermedad es el principal contribuyente en el deterioro cognitivo y la demencia. Existe la posibilidad de que la oclusión aguda en los grandes vasos cerebrales asociada a hipercoagulabilidad en pacientes con afección severa por COVID-19 incremente el riesgo de demencia. Por otro lado, la enfermedad de pequeño vaso forma 20% de todos los infartos y 80% de infartos relacionados con demencia y es la principal causa de alteraciones cognitivas vasculares. Las alteraciones en neuroimagen en sustancia blanca se han demostrado hasta en 50% de los pacientes con demencia. La integridad de la sustancia blanca subcortical es importante para mantener la función cognitiva y una de las consecuencias del daño a dicha sustancia en COVID-19 son las alteraciones cognitivas.⁵⁷

Las principales comorbilidades de la enfermedad de pequeño vaso son la hipertensión y diabetes, ambas factores de riesgo para enfermedad grave por COVID-19.²⁶

Se ha identificado que aproximadamente un tercio de las personas experimentaron fatiga persistente y más de una quinta parte exhibieron deterioro cognitivo 12 o más semanas después del diagnóstico confirmado de COVID-19. Se observaron incidencias similares de fatiga y deterioro cognitivo, respectivamente, entre las poblaciones hospitalizadas y no hospitalizadas. Se identificó menor incidencia de fatiga y deterioro cognitivo en niños que en adultos. Además, se ha establecido que los síntomas de SPC están asociados con un marcado deterioro funcional. Los factores frecuentemente informados asociados con mayor incidencia de síntomas de SPC entre los estudios de componentes incluyeron sexo femenino, mayor edad, mayor gravedad de la enfermedad aguda y comorbilidades preexistentes.⁸

Se ha evidenciado que las personas con antecedentes de infecciones por SARS-CoV-2 sintomáticas leves tienen 18 veces más probabilidades de desarrollar deterioro cognitivo que aquellas sin evidencia clínica y serológica de la infección. Sin embargo, la reducción de la función cognitiva pasó casi desapercibida para la mayoría de las personas afectadas y sus familiares. El deterioro cognitivo predominantemente subclínico detectado después de infecciones sintomáticas leves por SARS-CoV-2 puede tener implicaciones en el largo plazo. Es importante caracterizar estos cambios en el periodo subagudo para comprender mejor el curso temporal de la progresión o la posible reversibilidad de los cambios cognitivos después de la COVID-19.⁵⁸

Diversos estudios describen que el desarrollo de dichas alteraciones está directa e indirectamente relacionado con la infección por COVID-19 y su manejo. Las condiciones psiquiátricas secundarias al aislamiento social, la histeria y la pérdida de seres queridos son características probables del SPC.⁵⁹ Incluso en ausencia de factores sociales, es probable que la naturaleza de la hospitalización y la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), así como el curso de la enfermedad crítica influyan en la incidencia de síntomas neuropsiquiátricos posteriores a la infección.¹²

Las evaluaciones a pacientes recuperados de COVID-19 han identificado deficiencias subjetivas u objetivamente medidas en el procesamiento de atención, la memoria a corto plazo y la función ejecutiva, junto con un estado de confusión denominado “niebla mental” por muchos pacientes.^{60,61} Unos pocos estudios han explorado las correlaciones entre la disfunción cognitiva subjetiva y los déficits de pruebas neuropsicológicas con hallazgos mixtos.^{21,62} Las encefalopatías periinfecciosas pueden provocar deterioro cognitivo o convertirse en demencia⁶³⁻⁶⁵ y se han observado en epidemias pasadas relacionadas con coronavirus.⁶⁶

ALTERACIÓN EN ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN Y EN ELECTROENCEFALOGRAMA

En una cohorte del Biobanco del Reino Unido se realizaron imágenes seriadas capturadas de forma rutinaria en las que se revelaron áreas focales de atrofia cerebral en individuos después de la COVID-19 documentada en comparación con un grupo paralelo sin la enfermedad, lo que sugiere un potencial biomarcador de los efectos cerebrales del SARS-CoV-2.⁶⁵

Los estudios de imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) también muestran una disminución de la actividad metabólica en el cerebro en las regiones frontoparietales de las personas con COVID-19.⁶⁷

Se ha demostrado hipo e hiperintensidad en sustancia blanca e involucramiento en sustancia gris por imagen de resonancia magnética (IRM) con volumetría en regiones prefrontal, cíngulo anterior y corteza insular, pero se sabe poco sobre la correlación con la persistencia psicopatológica.⁶⁸

El primer estudio en destacar una asociación entre un patrón de hiperintensidad de sustancia blanca con deterioro cognitivo para los dominios cognitivos de velocidad de acción, función ejecutiva y lenguaje en postCOVID-19 y quejas cognitivas, encontró un patrón del lado derecho, que mostraba hiperintensidades de sustancia blanca en la región frontal superior, la región postcentral, el cíngulo derecho, el tracto corticoespinal, el fascículo longitudinal inferior, la cápsula interna y el segmento posterior del fascículo arqueado. Se sabe que el volumen global de hiperintensidades en sustancia blanca está asociado con la velocidad de acción y la función ejecutiva.⁶⁹

Varios informes se han centrado en los hallazgos de anomalías en el electroencefalograma (EEG) de pacientes con infección por SARS-CoV-2 durante la fase aguda de la enfermedad; las más comunes incluyen ondas delta rítmicas en los lóbulos frontales, desorganización de la actividad de fondo y descargas epileptiformes. Estas anomalías se correlacionan a menudo con la gravedad de la enfermedad, pero no son específicas de la infección por SARS-CoV-2. En un estudio realizado en Latinoamérica, las grabaciones de EEG revelaron anomalías en dos (18%) de las personas infectadas con SARS-CoV-2 con deterioro cognitivo, que eran básicamente unilaterales e incluían una lentificación de la actividad de fondo y ondas agudas esporádicas. Sin embargo, en vista de la posibilidad de que un registro de EEG del cuero cabelludo de una hora pueda pasar por alto anomalías intermitentes, no se puede determinar la prevalencia real y el tipo de anomalías encontradas en el EEG de pacientes con deterioro cognitivo relacionado con el SARS-CoV-2.⁶⁹⁻⁷³

Diversos estudios que han dado seguimiento a los casos recuperados de la infección por COVID-19 han demostrado la necesidad de mantener una vigilancia en el mediano y largo plazo de estos pacientes. La prevalencia de síntomas neurológicos y neuro-psiquiátricos del SPC fue mayor cuando se evaluó a los seis meses o más (largo plazo) que cuando se evaluó entre tres y seis meses (mediano plazo). La prevalencia de anosmia, disgeusia, mialgia y disfunción cognitiva no cambió significativamente (<5%) entre el seguimiento a mediano y largo plazo; en cambio, los síntomas neuro-psiquiátricos (ansiedad y depresión) aumentaron sustancialmente en prevalencia en el largo plazo frente al mediano plazo.

CONCLUSIONES

Varias hipótesis que no se excluyen mutuamente con respecto a la patogenia del SPC sugieren que los enfoques farmacológicos antiinflamatorios pueden ser de alguna utilidad

en pacientes seleccionados. Además, los medicamentos psicotrópicos (como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) pueden modular los niveles de citocinas proinflamatorias y posiblemente ejercer efectos saludables sobre el estado de ánimo y la cognición en los sobrevivientes de COVID-19.⁷⁴ Además de las estrategias farmacológicas, los tratamientos psicosociales dispares (como la rehabilitación cognitiva) pueden ser eficaz para tratar los síntomas del SPC.

La persistencia del SARS-CoV-2 en el SNC puede ser responsable de esta complicación, pero otros mecanismos patogénicos también pueden explicar su aparición. Las clínicas ambulatorias postcovid-19 serán de gran valor para comprender mejor las correlaciones y los mecanismos que se encuentran en el camino de las complicaciones tardías de la infección por SARS-CoV-2, no sólo a nivel neurológico, sino también aquellos que afectan crónicamente las vías respiratorias y sistemas cardiovasculares.⁶¹

Sin embargo, se necesitan más estudios para replicar estos hallazgos y obtener más información sobre la patogénesis del deterioro cognitivo entre los sobrevivientes de COVID-19. Posteriormente, podrán planificarse estrategias de intervención para mejorar la salud y el estado mental de las personas con antecedentes de COVID-19.

FUENTES CONSULTADAS

1. Singh AK, Bhushan B, Maurya A et al. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and neurodegenerative disorders. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13591.
2. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update on COVID-19 - 17 August 2022. Tomado de <<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---17-august-2022>>, consultado el 3 de marzo de 2023.
3. Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
4. World Health Organization (WHO). Assessment of risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in health workers: protocol for a case-control study. 2020. Tomado de <[https://www.who.int/publications/i/item/assessment-of-risk-factors-for-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)-in-health-workers-protocol-for-a-case-control-study](https://www.who.int/publications/i/item/assessment-of-risk-factors-for-coronavirus-disease-2019-(covid-19)-in-health-workers-protocol-for-a-case-control-study)>, consultado el 3 de marzo de 2023.
5. Chams N, Chams S, Badran R et al. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front Public Health.* 2020;8:383.
6. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e928996.
7. Alonso-Lana S, Marquí M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and effects on elderly individuals with dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:588872.
8. Ceban F, Ling S, Lui LMW et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE Guideline No. 188, 2020.
10. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022; 434:120162.
11. Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-783.
12. Crook H, Raza S, Nowell J et al. Long COVID-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648.
13. Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2020;146:105131.
14. Ross Russell AL, Hardwick M, Jeyantham A et al. Spectrum, risk factors and outcomes of neurological and psychiatric complications of COVID-19: a UK-wide cross-sectional surveillance study. *Brain Commun.* 2021;3(3):fcab168.
15. Carod-Artal FJ. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Rev Neurol* 2021;72(11):384-396.

16. Lee MH, Perl DP, Nair G et al. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(5):481-483.
17. Song E, Bartley CM, Chow RD et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Rep Med*. 2021;2(5):100288.
18. Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun*. 2021;93:415-419.
19. Edén A, Kangerb N, Gostner J et al. CSF Biomarkers in patients with COVID-19 and neurologic symptoms: a case series. *Neurology*. 2021;96(2):e294-e300.
20. Oronsky B, Larson C, Hammond T et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):66-74.
21. Graham EL, Clark JR, Orban ZS et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(5):1073-1085.
22. Tansey CM, Louie M, Loeb M et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1312-1320.
23. Townsend L, Dyer AH, Jones K et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784.
24. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021;146:110469.
25. Guedj E, Million M, Dudouet P et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(2):592-595.
26. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):170.
27. Nigro E, Polito R, Alfieri A et al. Molecular mechanisms involved in the positive effects of physical activity on coping with COVID-19. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(20):2569-2582.
28. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-555.
29. Disser NP, De Michel AJ, Schonk MM et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(14):1197-1204.
30. D'Andrea Greve JM, Brech GC, Quintana M et al. Impacts of COVID-19 on the immune, neuromuscular, and musculoskeletal systems and rehabilitation. *Rev Bras Med Esporte*. 2020;26(4):285-288.
31. Gumucio JP, Qasawa AH, Ferrara PJ et al. Reduced mitochondrial lipid oxidation leads to fat accumulation in myosteatorsis. *FASEB J*. 2019;33(7):7863-7881.
32. Mendias CL, Roche SM, Harning JA et al. Reduced muscle fiber force production and disrupted myofibril architecture in patients with chronic rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015;24(1):111-119.
33. Leung TW, Wong KS, Hui AC et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: a postmortem case series. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1113-1117.
34. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3437-3470.
35. Perera Samaranyake L, Sadiya Fakhruddin K, Panduwawala C. Sudden onset, acute loss of taste and smell in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review. *Acta Odontol Scand*. 2020;78(6):467-473.
36. Almufarrij A, Uus K, Munro KJ. Does coronavirus affect the audio-vestibular system? A rapid systematic review. *Int J Audiol*. 2020;59(7):487-491.
37. Salari M, Etemadifar M, Gharagozli K et al. Incidence of anxiety in epilepsy during coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107442.
38. López-Bravo A, García-Azorín D, Belvis R et al. Impact of the COVID-19 pandemic on headache management in Spain: an analysis of the current situation and future perspectives. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;35(6):372-380.
39. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD13665.
40. Moro E, Priori A, Beghi E et al. The international European Academy of Neurology survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. *Eur J Neurol*. 2020;27(9):1727-1737.
41. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021; 2021.01.27.21250617.
42. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V et al. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100899.
43. Gonzalez-Martinez A, Fanjul V, Ramos C et al. Headache during SARS-CoV-2 infection as an early symptom associated with a more benign course of disease: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3426-3436.
44. Trigo López J, Garcia-Azorin D, Planchuelo-Gómez A et al. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1432-1442.
45. Caronna E, Ballvé A, Llauradó A et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of

- COVID-19 clinical evolution. *Cephalgia*. 2020;40(13):1410-1421.
46. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020;100:327-332.
47. Conti P, D'Ovidio C, Conti C et al. Progression in migraine: Role of mast cells and pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Eur J Pharmacol*. 2019;844:87-94.
48. Rogers JP, Watson CJ, Badenoch J et al. Neurology and neuropsychiatry of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of the early literature reveals frequent CNS manifestations and key emerging narratives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(9):932-941.
49. Luo M, Guo L, Yu M et al. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public - A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;291:113190.
50. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Semin Immunopathol*. 2018;40(3):301-314.
51. Beenish Bareeqa S, Ijlal Ahmed S, Sana Samar S et al. Prevalence of depression, anxiety and stress in china during COVID-19 pandemic: A systematic review with meta-analysis. *Int J Psychiatry Med*. 2021;56(4):210-227.
52. Burhamah W, AlKhayyat A, Oroszlányová M et al. The psychological burden of the COVID-19 pandemic and associated lockdown measures: Experience from 4000 participants. *J Affect Disord*. 2020;277:977-985.
53. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;46:39-48.
54. Soldati G, Smargiassi A, Perrone T et al. There is a validated acquisition protocol for lung ultrasonography in COVID-19 pneumonia. *J Ultrasound Med*. 2021;40(12):2783.
55. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020;2(2):fcaa205.
56. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*. 2020;19(3):271-278.
57. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697-707.
58. Del Brutto OH, Wu S, Mera RM et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3245-3253.
59. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):416-427.
60. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S et al. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 "long COVID" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1144.
61. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9):e005427.
62. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *eClin Med*. 2021;39:101044.
63. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020;87:34-39.
64. Chung HY, Wickel J, Brunkhorst F, Geis C. Sepsis-associated encephalopathy: from delirium to dementia? *J Clin Med*. 2020;9(3):703.
65. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697-707.
66. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h2538.
67. Benedetti F, Palladini M, Paolini M et al. Brain correlates of depression, post-traumatic distress, and inflammatory biomarkers in COVID-19 survivors: A multimodal magnetic resonance imaging study. *Brain Behav Immun Health*. 2021;18:100387.
68. Andriuta D, Si-Ahmed C, Roussel M et al. Clinical and imaging determinants of neurocognitive disorders in post-acute COVID-19 patients with cognitive complaints. *J Alzheimers Dis*. 2022;87(3):1239-1250.
69. Vespignani H, Colas D, Lavin BS et al. Report on Electroencephalographic Findings in Critically Ill Patients with COVID-19. *Ann Neurol*. 2020;88(3):626-630.
70. Santos de Lima F, Issa N, Seibert K et al. Epileptiform activity and seizures in patients with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(5):565-566.
71. Petrescu AM, Taussig D, Bouillere V. Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: A systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin*. 2020;50(3):155-165.
72. Antony AR, Haneef Z. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. *Seizure*. 2020;83:234-241.
73. Galecki P, Talarowska M. Inflammatory theory of depression. *Psychiatr Pol*. 2018;52(3):437-447.
74. Heckenberg RA, Hale MW, Kent S, Wright B. An online mindfulness-based program is effective in improving affect, over-commitment, optimism and mucosal immunity. *Physiol Behav*. 2019;199:20-27.

GASTROENTEROPATÍA POSTCOVID-19

Alejandra Tepox Padrón, Lourdes Guadalupe
Pedroza Terán

*No, no podrás olvidarme,
yo lloro al recordar
esos dos mudos testigos
que son la noche y el mar.*

Monna Bell

RESUMEN

El síndrome postCOVID-19 afecta a 31-69% de los pacientes recuperados de esta enfermedad multisistémica. Las manifestaciones gastrointestinales de ocurren hasta en un tercio de los pacientes sobrevivientes de la infección aguda.

A pesar de que la fisiopatología de los síntomas gastrointestinales por COVID-19 no ha sido completamente esclarecida, se han propuesto diversos mecanismos, entre ellos la activación de la enzima convertidora de angiotensina en tubo digestivo por el SARS-CoV-2, la alteración de la respuesta inmunológica y la disbiosis persistentes. Dichos mecanismos se correlacionan tanto con la presencia de síntomas gastrointestinales como extraintestinales.

Las manifestaciones gastrointestinales de los pacientes con síndrome postCOVID-19 son diversas e incluyen, entre otras: pérdida de apetito, náusea, dolor abdominal, alteración en la motilidad intestinal (disfagia, diarrea o constipación), desarrollo de trastornos funcionales (pirosis funcional, síndrome de intestino irritable), disfunción pancreática y hepática, así como colangiopatía grave con riesgo de progresión a insuficiencia hepática aguda. Sin embargo, el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes no difiere de lo descrito en padecimientos digestivos no asociados con COVID-19, por lo que es necesaria su valoración por un equipo especializado en patología gastrointestinal.

INTRODUCCIÓN

El síndrome postCOVID-19 (SPC) se define como el conjunto de signos y síntomas nuevos, persistentes o recurrentes que se presentan luego de más o menos cuatro semanas después de la infección aguda por SARS-CoV-2, y es una enfermedad multisistémica que puede estar relacionada con la gravedad del episodio inicial.^{1,2}

El SPC afecta de 9.9 a 96%⁴ de los pacientes a 90 días, de acuerdo con datos publicados recientemente. En particular, los síntomas gastrointestinales han sido reportados hasta en 29% de los pacientes recuperados de COVID-19 a seis meses⁵ y puede tener una duración variable de semanas, meses e incluso años.⁶⁻⁸

Al tratarse de un padecimiento nuevo, la fisiopatología de la COVID-19 aún no está del todo esclarecida; sin embargo, de acuerdo con diversos estudios ahora se sabe que cuenta con diferentes mecanismos de activación inmunológica, entre ellos la disbiosis persistente, que desempeña el papel más importante en el desarrollo de síntomas gastrointestinales y también se relaciona con la presencia de síntomas extraintestinales.^{6,7}

Otro mecanismo fisiopatológico tiene que ver con la metaloproteinasa funcional enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la cual es abundante en el epitelio de la mucosa oral, nasal y enterocitos, y escasa en las células de los islotes pancreáticos y colangiocitos y que, al ser activada por el SARS-CoV2, ocasiona daño celular directo.^{9,10}

La sintomatología digestiva de los pacientes con SPC es diversa e incluye pérdida de apetito, náusea, dolor abdominal, pirosis funcional, disfagia, alteración de la motilidad intestinal (diarrea o constipación), desarrollo de síndrome de intestino irritable (SII), disfunción pancreática y daño hepatobiliar, entre otros.^{5,8,11}

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DEL SÍNDROME POSTCOVID-19

ALTERACIÓN DEL MICROBIOMA

Durante la infección aguda grave por SARS-CoV-2 se activa una cascada de inflamación en la que se elevan los niveles de una multitud de citocinas, quimiocinas y marcadores de inflamación. Yeoh y colaboradores⁶ detectaron que la elevación de CXCL10, CCL2, IL-10 y TNF- α está involucrada directamente con la pérdida de microorganismos gastrointestinales como *Bifidobacterium adolescentis*, *Eubacterium rectale* y *Faecalibacterium prausnitzii*, las cuales poseen mecanismos inmunomoduladores y al verse depletados contribuyen a la gravedad de la enfermedad. Dicha alteración del microbioma persistió hasta 30 días posteriores al aclaramiento viral, por lo que se considera que la disbiosis puede estar relacionada con la presencia de inflamación crónica y síntomas en el largo plazo.

Un estudio de seguimiento comparó, durante seis meses, a pacientes con SPC con un grupo control.⁷ Los pacientes reportaron la presencia de diversos síntomas sistémicos, los más

comunes involucran la afección respiratoria, fatiga, pérdida de memoria y pérdida de cabello. Al analizar el microbioma fecal de estos pacientes, se encontraron niveles más bajos de *Collinsella aerofaciens*, *F. prausnitzii*, *Blautia obeum* y un incremento de *Ruminococcus gnavus* y *Bacteroides vulgatus* ($p < 0.05$). También se identificó una relación entre la alteración del microbioma con la presencia de los síntomas referidos.

Un ejemplo es la persistencia de síntomas respiratorios crónicos con patógenos oportunistas intestinales (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus gordonii* y *Clostridium disporicum*); los síntomas neuropsiquiátricos y la fatiga se relacionaron con *Clostridium innocuum* y *Actinomyces naeslundii*, mientras que en pacientes que reportaron pérdida de cabello se encontraron niveles disminuidos de *Roseburia inulinivorans* y *F. prausnitzii*. Aunque aún faltan más estudios para definir una asociación directa entre la disbiosis y los síntomas en pacientes con SPC, la relación entre la disbiosis con diversas enfermedades extraintestinales ya se conocía antes de la COVID-19.

Por otro lado, la disbiosis está relacionada con la presencia de diarrea persistente y/o crónica en pacientes con SPC, así como con diarrea ocasionada por patógenos oportunistas; también se ha visto involucrada con la alteración de la inmunomodulación y homeostasis pulmonar.¹²

MANIFESTACIONES EN ESÓFAGO, ESTÓMAGO E INTESTINO

La expresión de receptores ACE2 en el epitelio gastrointestinal es uno de los principales mecanismos relacionados con la afección digestiva durante la infección por SARS-CoV-2. Se ha propuesto que en pacientes con SPC y síntomas gastrointestinales puede existir

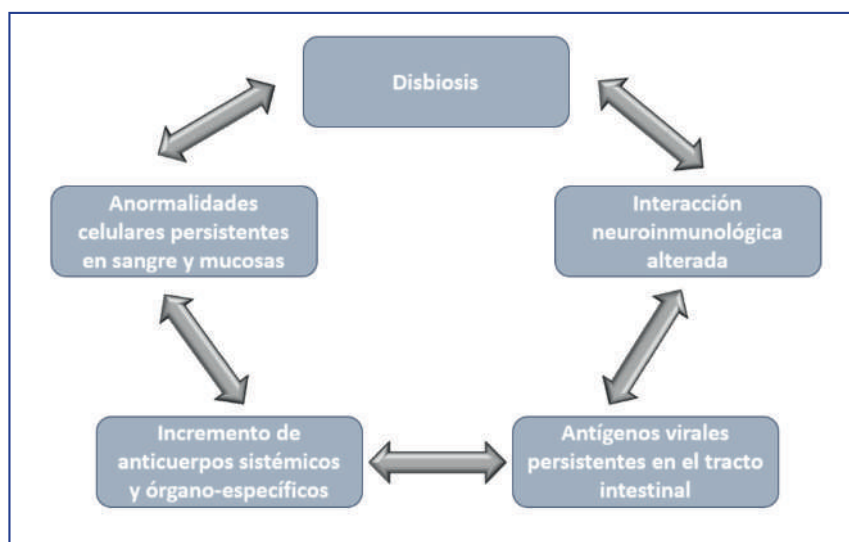


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de daño gastrointestinal en síndrome postCOVID-19. Fuente: imagen tomada y modificada de Blackett et al, 2022.⁵

persistencia de antígenos virales y aumento tanto de anticuerpos sistémicos como de anticuerpos órgano-específicos, disbiosis y alteración celular persistente en la mucosa (Figura 1).⁵

En pacientes convalecientes de COVID-19 y aquellos con SPC agudo se han encontrado niveles elevados de IFN β , IFN λ 1, IFN γ , CXCL9, CXCL10, IL-8 e inmunoglobulina de células T solubles y la proteína 3 que contiene el dominio de mucina (TIM3) en los cuatro meses posteriores a la infección por SARS-CoV2; en pacientes que se han recuperado después de ocho meses, persisten niveles elevados de IFN β y IFN λ 1, lo cual es, sin duda, reflejo de una respuesta inflamatoria sostenida.⁵

Los síntomas gastrointestinales en el periodo postCOVID-19 son variables, los reportados con mayor frecuencia son anorexia, náusea, pérdida de peso, diarrea, pirosis, disfagia, alteraciones en la motilidad gastrointestinal y SII.⁵ En algunos estudios se ha documentado la relación entre la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 y las manifestaciones gastrointestinales en el largo plazo, encontrando que los síntomas se presentan más en pacientes que padecieron COVID-19 grave y requirieron hospitalización en comparación con aquellos que no fueron hospitalizados (51 vs. 26%, $p=0.01$);¹¹ por el contrario, otros estudios muestran que pacientes con SPC, independientemente de la gravedad del episodio agudo, presentan persistencia de marcadores de activación inmunológica e inflamación crónica.^{1,11,13}

En una cohorte prospectiva de 1,783 pacientes que tuvieron COVID-19, 29% reportó síntomas gastrointestinales luego de seis meses, los más comunes fueron: diarrea (9.6%), estreñimiento (11%), dolor abdominal (9.4%), náusea y/o vómito (7.1%) y pirosis (16%). En este estudio se encontró que la presencia de ansiedad y tristeza pre- y postCOVID-19 se asoció con la presencia de síntomas gastrointestinales (OR 16.5, IC 95%: 6.9-38.9).^{11,13} Este hallazgo abre la posibilidad de que los síntomas neuropsiquiátricos tengan como mecanismo fisiopatológico la alteración del eje intestino-cerebro, el cual puede estar directamente relacionado con los trastornos funcionales en pacientes con SPC. Sin embargo, se requieren más estudios que confirmen esta hipótesis, así como estudios de seguimiento para conocer mejor esta enfermedad y documentar las secuelas potenciales en el corto, mediano y largo plazo.

Dentro de los trastornos funcionales y la neuro-inmunidad no es posible dejar a un lado aquellos de tipo gastrointestinal postinfeccioso, entre los que se incluyen pirosis funcional, gastroparesia, dispepsia funcional e intestino irritable, los cuales suelen manifestarse después de una infección aguda. Aunque aún se desconoce la incidencia en pacientes con SPC, deben considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales, lo que abre una línea para futuras investigaciones.

MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES

La unión del SARS-CoV-2 a los receptores ACE2 en los colangiocitos puede desencadenar alteraciones funcionales y daño hepatobiliar directo, con el riesgo potencial de desarrollar enfermedad hepática crónica.⁸ La alteración de las enzimas hepáticas en pacientes con COVID-19 es un hallazgo frecuente, sobre todo de la aspartato aminotransferasa.¹⁴ Estas

alteraciones se relacionan con infección grave, mayor riesgo de admisión hospitalaria, terapia intensiva y muerte.¹⁵

En una investigación observacional de pacientes con infección por SARS-CoV-2, de la que fueron excluidos aquellos con hepatopatía previa o que consumían fármacos hepatotóxicos, se realizaron estudios de función hepática durante la hospitalización, antes del egreso, a los 14 días y a un año. Los resultados demostraron que la proporción de pacientes con alteración de las enzimas hepáticas fue de 32.2, 45.8, 54.8 y 28.8%, respectivamente. La elevación de la gamma glutamil transferasa y de las bilirrubinas totales fueron las alteraciones encontradas con mayor frecuencia. Estos hallazgos confirman la necesidad de ofrecer a los pacientes recuperados de COVID-19 seguimiento clínico y bioquímico en el largo plazo.¹⁶

Recientemente se describió el desarrollo de una colangiopatía grave de novo en pacientes en fase de recuperación de COVID-19 grave.^{17,18} El común denominador fue la presencia de colestasis severa prolongada sin causa aparente. Mediante resonancia magnética se documentó en algunos pacientes arrosamiento de la vía biliar y engrosamiento de las paredes de los conductos biliares. El análisis histopatológico reveló daño degenerativo extenso de los colangiocitos, con vacuolización citoplasmática, cambios regenerativos, apoptosis y necrosis, así como daño microangiopático intrahepático. Estos hallazgos se asemejan a los encontrados en la colangitis esclerosante secundaria de los pacientes críticamente enfermos; sin embargo, la presencia de vacuolización y cambios regenerativos no ha sido descrita en la colangiopatía del paciente crítico, mientras que la afección microangiopática ha sido documentada en COVID-19, por lo que estos hallazgos sugieren una nueva entidad asociada al SARS-CoV-2.^{17,18} El daño hepático progresivo ocasionado por la COVID-19, se caracteriza por ictericia persistente, insuficiencia hepática aguda y colangitis bacteriana recurrente que puede llevar al paciente a requerir trasplante hepático.¹⁷

Dennis y colaboradores¹⁹ demostraron la presencia de alteraciones hepáticas en 28% de los pacientes con SPC evaluados por resonancia magnética nuclear funcional 141 días después de la infección aguda. Los hallazgos fueron: inflamación de la glándula hepática (12%), esteatosis hepática (21%) y hepatomegalia (10%). Estas alteraciones se asociaron con disfunción de otros órganos en 63% de los pacientes. Sin embargo, se requiere un mayor seguimiento, debido a que se desconocen las implicaciones en el largo plazo.

MANIFESTACIONES PANCREÁTICAS

La pancreatitis aguda en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en ausencia de otras causas fue descrita desde los inicios de la pandemia.²⁰ Así mismo, la elevación de amilasa y lipasa séricas ocurren en 17 a 52% de los pacientes admitidos al hospital por COVID-19.²¹ Diversos mecanismos fisiopatológicos han sido descritos, e incluyen la autodigestión pancreática, activación de enzimas, activación del complemento, alteraciones de la microcirculación, activación excesiva de leucocitos y apoptosis y necrosis de la células acinares pancreáticas, secundario al daño citopático mediado por la replicación local del virus.²⁰

El daño pancreático directo del SARS-CoV-2 se relaciona con el desarrollo de diabetes de novo y cetoacidosis;²² los pacientes postCOVID-19 muestran niveles basales elevados de insulina, elevación del péptido C, disfunción de células β y resistencia a la insulina, que resultan en la elevación persistente de la glucemia hasta por dos meses después del episodio agudo.²³

Al realizar la evaluación funcional por resonancia magnética nuclear en pacientes con SPC a cinco meses, 40% mostró disfunción pancreática, caracterizada por inflamación (15%) y/o esteatosis pancreática (38%) y clínicamente por diarrea, fiebre, cefalea y disnea.¹⁹

CONCLUSIONES

Las manifestaciones gastrointestinales en pacientes con SPC son frecuentes y diversas. A pesar de esto, el abordaje diagnóstico y el tratamiento no difieren de lo dictaminado por las guías clínicas de las sociedades médicas nacionales e internacionales. Sin embargo, se recomienda que la valoración de estos pacientes sea realizada por un equipo especializado en el área, lo que permitirá lograr un adecuado control de la sintomatología y realizar un abordaje diagnóstico minucioso que descarte patologías concomitantes que no estén relacionadas directamente con secuelas de la infección por SARS-CoV-2 o que pudieran exacerbar los síntomas. Estos incluyen la realización de estudios de laboratorio, imagenología y/o procedimientos endoscópicos en caso necesario, los cuales deben ser individualizados.

FUENTES CONSULTADAS

1. Su Y, Yuan D, Chen DG et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881-895.e20.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC's diagnostic test for COVID-19 Only and Supplies. Estados Unidos, 2020. Tomado de <<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/107943>>, consultado el 7 de marzo de 2023.
3. Office for National Statistics (ONS). The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. Reino Unido, 2020. Tomado de <<https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflong-covidsymptomsandcovid19complications>>, consultado el 7 de marzo de 2023.
4. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *E Clinical Medicine*. 2021;38:101019.
5. Blackett JW, Wainberg M, Elkind MSV, Freedberg DE. Potential long coronavirus disease 2019 gastrointestinal symptoms 6 months after coronavirus infection are associated with mental health symptoms. *Gastroenterology*. 2022;162(2):648-650.e2.
6. Yeoh YK, Zuo T, Lui GCY et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706.
7. Liu Q, Mak JWY, Su Q et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022;71(3):544-552.
8. Crook H, Raza S, Nowell J et al. Long COVID-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648.
9. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-637.
10. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022;23(2):194-202.
11. Meringer H, Mehandru S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(6):345-346.
12. Vilela de Oliveira GL, Simão Oliveira CN, Figueiredo Pinzan C et al. Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:635471.

- 13.** Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259-264.
- 14.** Remes-Troche JM, Ramos-de-la-Medina A, Manríquez-Reyes M et al. Initial gastrointestinal manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in 112 patients from Veracruz in southeastern Mexico. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1179-1181.
- 15.** Sultan S, Altayar O, Siddique SM et al. AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(1):320-334.e27.
- 16.** Zhu X, Wang J, Du J et al. Changes in serum liver function for patients with COVID-19: a 1-year follow-up study. *Infect Drug Resist*. 2022;15:1857-1870.
- 17.** Faruqi S, Okoli FC, Olsen SK et al. Cholangiopathy after severe COVID-19: clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(7):1414-1425.
- 18.** Roth NC, Kim A, Vitkovski T et al. Post-COVID-19 cholangiopathy: a novel entity. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):1077-1082.
- 19.** Dennis A, Wamil M, Alberts J et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e048391.
- 20.** Hadi A, Werge M, Kristiansen KT et al. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatology*. 2020;20(4):665-667.
- 21.** Wang F, Wang H, Fan J et al. Pancreatic injury patterns in patients with Coronavirus Disease 19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159(1):367-370.
- 22.** Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-199.
- 23.** Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab*. 2021;3(6):774-785.

EXPERIENCIA EN PACIENTES AMBULATORIOS CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Silvia Denise Ponce Campos, Cira Santillán Díaz, Felipe de Jesús Contreras Rodríguez, Olivia Sánchez Cabral

*Noche de ronda, qué triste pasas,
qué triste cruzas, por mi balcón.
Noche de ronda, cómo me hieres,
cómo lastimas, mi corazón.*

Agustín Lara

RESUMEN

La humanidad fue tomada por sorpresa con la aparición del SARS-CoV-2, causante de la enfermedad llamada COVID-19. Esto representó un gran reto para la comunidad médica, al tratarse de un organismo nuevo, generar desabasto de los recursos médicos disponibles en todos los países y múltiples repercusiones psicológicas, económicas y políticas.

El estudio presentado en este capítulo describe la experiencia clínica de la atención ambulatoria en pacientes infectados por el virus al inicio de la pandemia. Los resultados mostraron que ser hombre y padecer de obesidad, diabetes o hipertensión obligaron a llevar monitoreo y seguimiento clínico estrecho, además de que el uso de antimicrobianos (como levofloxacino) representó un factor de riesgo asociado con defunción y hospitalización, entre los hallazgos más importantes.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 tomó a la humanidad por sorpresa, por tratarse de un organismo nuevo, con alto grado de propagación y un manejo complejo

de sus diferentes fases de historia natural y de presentación, además del desabasto de recursos médicos disponibles en los países, la falta de tratamiento específico y las múltiples repercusiones psicológicas, económicas y políticas.¹

El 25 de febrero de 2020, el ministro de Salud de Brasil confirmó la llegada del virus SARS-CoV-2 a América Latina y el Caribe.² El primer caso mexicano fue detectado el 27 de febrero de 2020 en la Ciudad de México y, a partir de este hecho, las necesidades en atención de salud fueron incrementándose. Frente a la demanda hospitalaria, las visitas domiciliarias por parte de los médicos en consulta privada desempeñaron un papel muy importante en la atención a los pacientes, al tiempo que se preservaban medidas de mitigación social como el distanciamiento social y la reducción de las demandas de equipo de protección personal. Así mismo, el monitoreo estandarizado extrahospitalario, mediante telemedicina, se convirtió en una herramienta de apoyo, sobre todo para los casos ambulatorios, con el objetivo de detectar factores de riesgo que pudieran predecir progresión de la enfermedad, así como durante el seguimiento, para modificar el tratamiento establecido en un principio y optimizar el manejo de enfermedades de base desde el primer día de consulta.

El tratamiento para la COVID-19 ha ido modificándose constantemente, sobre todo al inicio de la pandemia, pues en ese momento no existían guías de diagnóstico, tratamiento, seguimiento o pronóstico, dejando las decisiones totalmente al criterio clínico de los médicos tratantes.

ESTUDIO RETROSPECTIVO EN EL INER

Con el objetivo de describir la experiencia clínica en pacientes ambulatorios con infección por el virus SARS-CoV-2 en México, se realizó un estudio tipo cohorte retrospectivo en el que fueron incluidos 137 pacientes (72 hombres [52.6%] y 65 mujeres [47.4%]), tratados en consulta privada de cuatro estados de la República Mexicana (Aguascalientes, Jalisco, Nayarit y Ciudad de México). Los datos se obtuvieron de las historias clínicas y bases de datos de los médicos neumólogos tratantes, con un seguimiento de 10 días, en el periodo de junio a diciembre de 2020. Se incluyeron individuos mayores de 18 años con prueba PCR positiva para el virus SARS-CoV-2 a quienes, a juicio clínico del médico tratante, se les solicitó estudios complementarios e inicialmente fueron tratados de manera ambulatoria. Se incluyeron pacientes con aporte suplementario de oxígeno no mayor a 10 l/min. Los pacientes se clasificaron de acuerdo con los síndromes clínicos asociados a la COVID-19 descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en cuadro leve, neumonía y neumonía grave. El estudio fue aprobado por los comités de Investigación y Ética en Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (C61-20).

Se obtuvieron también datos socioeconómicos, antecedentes, datos clínicos basales y de seguimiento recolectados en un instrumento de llenado estandarizado para los médicos tratantes. La media de edad de los participantes fue de 48.5 ± 15.6 años. La mediana de Índice de Masa Corporal (IMC) fue de 27.3 kg/m^2 y la comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial (33.6%) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características generales y antecedentes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio

Variables	n=137
Sexo, n (%) Hombres	72 (52.6)
Edad (años)	48.5±15.6
Peso (kg)	78 (54, 150)*
Estatura (m)	1.68 (1.65, 1.7)
Índice de masa corporal (kg/m²)	27.3 (19.1, 51.9)*
Ocupaciones, n (%) Comerciante Ama de casa Empleado Médico Otros	25 (18.2) 25 (18.2) 21 (15.3) 12 (8.8) 54 (39.4)
Comorbilidades, n (%) Hipertensión arterial sistémica Diabetes mellitus tipo 2 Cardiopatías Asma Otras	46 (33.6) 28 (20.4) 8 (5.8) 7 (5.1) 28 (20.4)
Tabaquismo, n (%)	20 (14.6)
Antecedente tabáquico, n (%)	19 (14)

IMC: Índice de Masa Corporal; HAS: hipertensión arterial sistémica; DM: diabetes mellitus tipo 2; *mediana (mínimo, máximo)

Fuente: elaborada con información obtenida del estudio llevado a cabo por los autores.

En 35.8% de los casos, el cuadro clínico fue leve, de acuerdo con los criterios de la OMS. Los síntomas iniciales más frecuentes fueron mialgias (82.5%), artralgias (81.8%) y debilidad generalizada (75.2%). El tratamiento previo más utilizado fue con antipiréticos/analgésicos (51.8%) (**Tabla 2**).

Los tratamientos iniciados en consulta más frecuentes fueron antipiréticos/analgésicos (96.4%), inhibidor de la bomba de protones (IBP, 70.8%) y esteroides inhalados (65.7%) (**Tabla 3**).

Tabla 2. Características clínicas basales de los pacientes incluidos en el estudio

Variables	n=137
Cumple definición operacional covid-19, n (%)	127 (92.7)
Definición OMS, n(%)	
Cuadro leve	49 (35.8)
Neumonía	47 (34.3)
Neumonía grave	41 (29.9)
Confirmación covid-19 en la 1a consulta, n (%)	90 (65.7)
Síntomas iniciales, n (%)	
Mialgias	113 (82.5)
Artralgias	112 (81.8)
Debilidad generalizada	103 (75.2)
Tos	93 (67.9)
Cefalea	88 (64.2)
Fiebre	78 (56.9)
Disnea	78 (56.9)
Odinofagia	61 (44.5)
Ageusia	50 (36.5)
Anosmia	50 (36.5)
Dolor torácico	44 (32.1)
Diarrea	26 (19)
Dolor abdominal	21 (15.3)
Nauseas	19 (13.9)
Otros	5 (3.6)
Asintomático	1 (0.7)
Signos vitales iniciales	
FC, lpm	87 (80, 98)
FR, rpm	19 (18, 22)
Temperatura (°C)	37.1 (36.7, 37.5)
Tratamiento previo, n(%)	71 (51.8)
Antipiréticos/analgésicos	40 (29.2)
Otros antimicrobianos	23 (16.8)
Azitromicina	22 (16)
Esteroide sistémico	13 (9.5)
Broncodilatador inhalado (IBP)	9 (6.6)
Ivermectina	7 (5.1)
Esteroide inhalado (CGI)	7 (5.1)
Antitusígeno	5 (3.6)

FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; IBP: inhibidor de bomba de protones; lpm: latidos por minuto; OMS: Organización Mundial de la Salud; rpm: respiraciones por minuto.

Fuente: elaborada con información obtenida del estudio llevado a cabo por los autores.

Tabla 3. Tratamiento iniciado el día de la consulta de los pacientes incluidos en el estudio

Variables	n=137
Tratamiento iniciado, n (%)	
Antipiréticos/analgésicos	132 (96.4)
IBP	97 (70.8)
Esteroide inhalado (CGI)	90 (65.7)
Broncodilatador inhalado	87 (63.5)
Azitromicina	82 (59.9)
Antimicrobianos	73(53.3)
Esteroide sistémico	71(51.8)
Antitusígeno	17 (12.4)
Apixabán profiláctica	21 (15.3)
Apixabán terapéutica	3 (2.2)
Enoxaparina terapéutica	13 (9.5)
Enoxaparina profiláctica	8 (5.8)
Rivaroxabán profiláctico	4 (2.9)
Rivaroxabán terapéutico	2 (1.5)
Otro inmunosupresor	2 (1.5)
Pronación, n (%)	46 (33.6)
Oxígeno domiciliario n (%)	43 (31.4)
Flujo del oxígeno (litros)	3 (1, 8)*

IBP: inhibidor de la bomba de protones; *mediana (mínimo, máximo).

Fuente: elaborada con información obtenida del estudio llevado a cabo por los autores.

En la **Tabla 4** se observan los cambios en los valores de los signos vitales y las frecuencias en los signos basales y al día 10 de seguimiento. A lo largo del seguimiento hubo nueve (6.6%) hospitalizaciones y cinco (3.6%) defunciones.

En la **Tabla 5** se observa que los pacientes con neumonía grave tuvieron una mediana de edad mayor (57.1 ± 11.13 años) comparada con los otros grupos ($p < 0.001$); así como el mayor porcentaje de comorbilidades (hipertensión arterial [$p = 0.015$] y diabetes [$p < 0.001$]) y hospitalizaciones ($p < 0.001$).

En el análisis de regresión logística se observó que el tratamiento iniciado con levofloxacino (OR 30.846; IC 95%: 5.438-174.972, $p < 0.001$) ajustado por IMC (OR 1.104; IC 95%: 1.003-1.216, $p = 0.044$) está estadísticamente relacionado con la variable desenlace fatal.

En concordancia con otros estudios, el presente análisis identificó que la mayoría de los pacientes eran hombres,³⁻⁵ con una edad promedio de 48 ± 15.6 años, lo que refleja que se trata de una población en edad laboral activa; incluso se registró que la ocupación de comerciante fue la más señalada, junto con la de ama de casa. Las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron las enfermedades endémicas dentro de la población, tal como se mencionó antes (hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus).⁶

Tabla 4. Seguimiento y desenlace de los pacientes incluidos en el estudio

Variables	Día 1, n=137	Día 10, n=127	p
Signos vitales			
Saturación de oxígeno (%)	92 (89, 95.0)	94 (92, 96)	<0.001
Frecuencia cardiaca (lpm)	85 (79, 95.5)	79 (75, 85)	<0.001
Frecuencia respiratoria (rpm)	19 (18, 22)	18 (17, 19)	<0.001
Síntomas, n (%)			
Mialgias	113 (82.5)	22 (17.1)	< 0.001
Artralgias	112 (81.8)	21 (16.3)	< 0.001
Debilidad generalizada	103 (75.2)	44 (34.1)	< 0.001
Tos	93 (67.9)	60 (46.5)	0.001
Cefalea	88 (64.2)	22 (17.1)	< 0.001
Fiebre	78 (56.9)	9 (7)	< 0.001
Disnea	78 (56.9)	48 (35)	0.001
Odinofagia	61 (44.5)	5 (3.9)	< 0.001
Ageusia	50 (36.5)	11 (8.5)	< 0.001
Anosmia	50 (36.5)	9 (7)	< 0.001
Dolor torácico	44 (32.1)	16 (12.4)	< 0.001
Diarrea	26 (19)	11 (8.5)	0.009
Dolor abdominal	21 (15.3)	5 (3.9)	0.003
Nauseas	19 (13.9)	4 (3.1)	0.003
Otros	5 (3.6)	6 (4.7)	0.727
Asintomático	1 (0.7)	46 (35.7)	< 0.001
Desenlaces de los pacientes			
Variables	n=137		
Hospitalización, n (%)	9 (6.6)		
Días de seguimiento antes de la hospitalización	6 (2, 17)*		
Defunción, n (%)	5 (3.6)		
Días de seguimiento antes de la defunción	4 (1, 32)*		

*Mediana (mínimo, máximo)

Fuente: elaborada con información obtenida del estudio llevado a cabo por los autores.

Del total de la muestra, 92.7% de la población cumplió con la definición operacional de COVID-19; es decir, sólo 7.3% de los pacientes acudieron a la primera consulta ya con un resultado positivo por contacto; en tanto que 65.7% de la población obtuvo un resultado positivo en el estudio de PCR para SARS-CoV-2 realizado durante la primera consulta, por lo

Tabla 5. Diferencias entre las categorías de los síndromes clínicos asociados con covid-19 descritos por la OMS

Variables	Cuadro leve, n=49	Neumonía leve, n=47	Neumonía grave, n=41	p
Edad (años)	45.3±17.4	44.5±14.2	57.1±11.13	<0.001
Hombres, n (%)	19 (38.8)	23 (48.9)	30 (73.2)	0.004
IMC, n (%)				0.21
Normal	19 (38.8)	10 (21.3)	13 (31.7)	
Sobrepeso	18 (36.7)	18 (38.3)	11 (26.8)	
Obesidad	12 (24.5)	19 (40.4)	17 (41.5)	
HAS, n (%)	14 (28.6)	11 (23.4)	21 (51.2)	0.015
DN, n (%)	2 (4.1)	7 (14.9)	19 (46.3)	<0.001
Saturación basal %	96 (95, 98)	92 (89, 94)	88 (87, 90)	<0.001
Pronación, n (%)	2 (4.1)	14 (29.8)	30 (73.2)	<0.001
O₂ domiciliario, n (%)	0	11 (23.4)	32 (78)	<0.001
Hospitalización, n (%)	1 (2)	0	8 (19.5)	<0.001
Fallecimiento, n (%)	1 (2)	1 (2.1)	3 (7.3)	0.44

IMC: Índice de Masa Corporal; HAS: hipertensión arterial sistémica; DM: diabetes mellitus.

Fuente: elaborada con información obtenida del estudio llevado a cabo por los autores.

que se enfatiza la importancia de utilizar correctamente el equipo personal de protección en cualquier nivel de atención.

La presentación clínica de la infección por este virus fue heterogénea, desde ser asintomáticos hasta neumonía severa con insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica invasiva o, bien, casos fatales.⁷ En esta muestra, los pacientes acudieron de manera más temprana a la consulta, incluso en periodo prodrómico.

En una revisión sistematizada de la literatura se identificó la existencia de cinco síntomas que representan 50% de sensibilidad: tos, odinofagia, fiebre, mialgias/artralgias, fatiga y cefalea; de estos, la fiebre, mialgias/artralgias, fatiga o cefalea tienen una especificidad de 90%,⁸ en tanto que en México, la Encuesta Nacional sobre las características de la población durante la pandemia de COVID-19 mostró que los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (86.2%), tos (62.5%) y dificultad respiratoria (57.3%).⁶ Lo anterior varía un poco en relación con la muestra de nuestro estudio, ya que la fiebre no fue un síntoma que se observara con frecuencia al inicio o en el seguimiento, mientras que los otros síntomas ocurrieron a los 10 días.

Síntomas como la pérdida del gusto y del olfato también han sido reportados en diversos estudios;⁸ en nuestro análisis se presentaron en 35.5 y 36.5%, respectivamente. En otro estudio se detectó que la disgeusia y la anosmia eran más frecuentes en pacientes extra-hospitalarios (62.7 y 66.7%) e, incluso, pueden constituir datos tempranos en 15.3% de los pacientes, observándose recuperación dentro de las siguientes tres semanas con una mediana de siete días.⁹

La OMS define seis síndromes clínicos asociados a la infección por COVID-19;¹⁰ no obstante, dado que se trata de pacientes tratados inicialmente de manera ambulatoria, sólo se incluyeron los que por definición se encontraban en cuadro leve, neumonía o neumonía grave. Dicha distribución en los grupos representa que más de 60% tuvieron neumonía y fueron tratados inicialmente de manera ambulatoria, y 31.4% de los pacientes recibieron oxigenoterapia en casa.

En un estudio realizado en 86 pacientes infectados por COVID-19 confirmados por PCR en tiempo real, con neumonía no severa al momento de la admisión, de acuerdo con los criterios de la Sociedad Americana de Tórax, se encontró que en 40.5% los síntomas leves progresaron a enfermedad severa y la mediana de progresión fue de cinco días;¹¹ en nuestra muestra se observó que, cuando se trata de un cuadro leve, sólo 2% es hospitalizado o fallece, a diferencia de la neumonía grave en el que 19.5% fue hospitalizado y 7.3% falleció; sin embargo, el único factor de riesgo de progresión a hospitalización fue el inicio de la posición prono en los pacientes, esto debido a que fueron pacientes más graves (con vidrio deslustrado bilateral en radiografía de tórax, menor saturación el primer día de la consulta y uso de oxígeno suplementario durante el seguimiento), quienes ingresaron al hospital el día seis de haber sido valorados inicialmente.

Con respecto al tratamiento, lo más común fue que los pacientes acudieran a consulta con tratamiento previo con antipiréticos/analgésicos y antimicrobianos (46%), pero hay que recordar que el uso de antimicrobianos debe reservarse para cuadros de coinfección confirmada y no como tratamiento inicial.

Durante el seguimiento se identificó mejoría significativa en la saturación de oxígeno ($p<0.001$), frecuencia cardíaca ($p<0.001$) y respiratoria ($p<0.001$) durante 10 días de vigilancia, lo que destaca que un seguimiento estrecho en los pacientes puede hacer la diferencia en el pronóstico.

La comparación entre grupos mostró que los pacientes con neumonía grave tuvieron mayor edad (57.1 ± 11.13 , $p<0.001$), fueron hombres (73.2%, $p<0.001$), con hipertensión arterial sistémica (51.2%, $p=0.015$) y diabetes mellitus (46.3%, $p<0.001$), así como una saturación menor el día de la consulta (88% [87%, 90%], $p<0.001$) respecto a los otros grupos. No se identificó una diferencia significativa en la mortalidad, lo que contrasta con otros estudios en los que se encontró relación con la fiebre y la tos productiva.¹² En un estudio de casos y controles se observó que la obesidad fue el factor de riesgo más fuerte para la presencia de la infección por SARS-CoV-2,¹³ en esta cohorte se identificó que, a pesar de que las diferencias entre los grupos no fueron significativas, los grupos con neumonía y neumonía grave presentaron mayor obesidad (40.4 y 41.5%, respectivamente) en comparación con

aquellos que presentaban un cuadro leve, pues en 38.8% de los casos el IMC fue normal. De la comparación entre grupos por IMC, se encontró diferencia significativa respecto a la hospitalización (normal [2.4%], sobrepeso [0] y obesidad [16.7%], $p=0.002$).

En el análisis multivariado se encontró una relación significativa entre la hospitalización y el tratamiento inicial con antimicrobianos; de estos últimos, se encontró que el levofloxacino fue el medicamento más relacionado con hospitalización y defunción. Se sabe que es una fluoroquinolona respiratoria aprobada para su uso como antimicrobiano; sin embargo, es importante destacar los efectos adversos graves que puede tener, como hiper- o hipoglucemia, prolongación del intervalo QT, neuropatía periférica y hepatotoxicidad, lo que, aunado a la fisiopatología ya conocida del virus SARS-CoV-2, podrían potencializarse sus efectos adversos, así que debería emplearse exclusivamente para tratar infecciones bacterianas y monitorear su uso.^{14,15}

En la actualidad se sabe que el tratamiento de los pacientes no hospitalizados se basa en el uso de anticuerpos monoclonales, sobre todo sotrovimab en aquellos con enfermedad leve o moderada y factores de riesgo o tixagevimab + cilgavimab en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en estadio avanzado o sin tratar que hayan estado expuestos a un paciente con COVID-19. En relación con la anticoagulación, no se recomienda su uso en pacientes ambulatorios.

Así mismo, existen tratamientos antivirales como paxlovid (ritonavir + nirmatrelvir), molnupiravir y remdesivir que pueden ser utilizados en pacientes ambulatorios con criterios muy específicos, haciendo además énfasis en no utilizar esteroides en quienes no requieran uso de oxígeno suplementario, sobre todo en aquellos en etapas iniciales de la infección; su uso se recomienda más bien en la etapa inflamatoria de la enfermedad y en quienes requieran oxígeno suplementario (dexametasona 6 mg cada 24 horas por 10 días).

Finalmente, vale la pena recordar que los siguientes fármacos están en desuso: azitromicina, cloroquina, hidroxicloroquina, liponavir/ritonavir, antibacterianos, ivermectina, nita-zoxanida, plasma convaleciente, colchicina, fluvoxamine, interferón, esteroides inhalados, suplementos vitamínicos (vitamina C, D y zinc) a reserva de que exista alguna indicación específica fuera de la infección por el virus SARS-CoV-2.¹⁶

CONCLUSIONES

En infección por SARS-CoV-2, la evolución a enfermedad complicada representó una fracción menor; sin embargo, el ser hombre y padecer de obesidad, diabetes o hipertensión obligaron a monitorear y darles un estrecho seguimiento clínico a estos pacientes, frente a la saturación del manejo médico hospitalario.

La evidencia de la experiencia clínica del manejo de una enfermedad nueva que vulneró a la humanidad permite recordar la responsabilidad, compromiso, humanidad, entre otros, de quienes hicieron frente a la crisis.

La pandemia ha representado un reto global para la medicina, desde la identificación del virus hasta el tratamiento para la enfermedad. Este trabajo muestra uno de los momentos más críticos de la pandemia desde la perspectiva de la atención en México, ya que varios pacientes, incluso con cuadros graves, fueron tratados de manera ambulatoria con seguimiento a distancia. La importancia de compartir la experiencia clínica a través de este trabajo radica en el análisis de la respuesta clínica frente a una situación nunca vista, resuelta a pesar de los problemas de disponibilidad de recursos y circunstancias adversas.

Los autores

FUENTES CONSULTADAS

1. Casas Martínez ML. Enseñanzas de la pandemia COVID-19. El reencuentro con la vulnerabilidad humana. *BIOETHICS Update*. 2020;6:80-91.
2. Rodríguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis*. 2020;35:101613.
3. Suárez V, Suárez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo de Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020;220(8):463-471.
4. Gobierno de México/Secretaría de Salud/Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Informe Técnico Diario COVID-19 México. 7 de febrero de 2021. Tomado de <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/614455/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.02.07.pdf>, consultado el 7 de marzo de 2023.
5. Kammar-García A, Vidal-Mayo JJ, Vera-Zertuche JM et al. Impact of comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-positive patients: a retrospective analysis in a national cohort. *Rev Invest Clin*. 2020;72(3):151-158.
6. Shamah Levy T, Gómez Acosta LM, Mundo Rosas V et al. ENSARS-CoV-2. Resultados de la evaluación basal de la encuesta nacional de las características de la población durante la pandemia de COVID-19. Instituto Nacional de Salud Pública, 2020.
7. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
8. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD013665.
9. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP et al. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(7):821-831.
10. Organización Mundial de la Salud (OMS). Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) en caso de sospecha de COVID-19: orientaciones provisionales, 13 de marzo de 2020. OMS, 2020. Tomado de <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331660>>, consultado el 7 de marzo de 2023.
11. Ji M, Yuan L, Shen W et al. A predictive model for disease progression in non-severely ill patients with coronavirus disease 2019. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001234.
12. Sun Y, Dong Y, Wang L et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun*. 2020;12:102473.
13. Hernández-Garduño E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for COVID-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(4):375-379.
14. Podder V, Sadiq NM. Levofloxacin. *StatPearls* [Internet]. 2022. Tomado de <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545180/>>, consultado el 7 de marzo de 2023.
15. Fish DN. Fluoroquinolone adverse effects and drug interactions. *Pharmacotherapy*. 2001;21(10Pt2):253S-272S.
16. National Institutes of Health (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Tomado de <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>>, consultado el 7 de marzo de 2023.

REHABILITACIÓN CARDIOPULMONAR EN PACIENTES POSTCOVID-19

Susana Galicia Amor, Esperanza de Lourdes Trejo Mellado, Juan Carlos García Hernández

*Que el fin del mundo te pille bailando,
que el escenario me tiña las canas,
que nunca sepas ni cómo ni cuándo,
ni ciento volando, ni ayer ni mañana.*

Joaquín Sabina

RESUMEN

La pandemia por COVID-19 ha generado un desafío mundial que aún no concluye y amerita darle seguimiento a las personas afectadas debido a que el impacto sistémico origina diversas secuelas. En septiembre de 2020, la Organización Mundial de la Salud no sólo reconoció los efectos de larga duración causados por la infección por SARS-CoV-2 sino que, además, pidió a los servicios de salud brindar atención, seguimiento y rehabilitación a los afectados. El manejo de largo plazo debe ser transdisciplinario, pues hay que considerar el impacto multisistémico desde la etapa aguda, con seguimiento en la etapa crónica, para identificar síntomas severos y secuelas moderadas a graves relacionadas con la falla orgánica crónica.

Establecer un programa de rehabilitación pulmonar desde la etapa aguda resulta beneficioso y seguro para los pacientes, ya que se ha demostrado que favorece no sólo la reducción de síntomas, sino la mejoría, funcionalidad, tolerancia a la actividad física, independencia y calidad de vida al revertir, o al menos estabilizar, el impacto sistémico.

La literatura reporta más de 200 síntomas relacionados con el síndrome postCOVID-19, lo que convierte a la rehabilitación en un aspecto obligado; lamentablemente, debido a la carencia de personal especializado en rehabilitación pulmonar y a la sobredemanda de atención, cada sistema de salud ha tenido que adaptar sus recursos, primero, para evitar

la muerte y luego para prevenir secuelas en el largo plazo. Los instrumentos de evaluación para detectar signos y síntomas deben aplicarse de manera dinámica para identificar el impacto en la actividad física o ejercicio, ya que la deficiencia funcional no siempre es de origen respiratorio. Establecer el programa de rehabilitación pulmonar dependerá de las necesidades de cada paciente, por lo que su diseño deberá ser individualizado.

INTRODUCCIÓN

A más de dos años de iniciada la pandemia de COVID-19, la atención a esta enfermedad se ha convertido en un enorme desafío mundial no sólo por la letalidad que mostró en un inicio, sino también porque ha quedado claro que, debido al impacto sistémico de la enfermedad, muchos pacientes presentan secuelas multisistémicas. El programa de rehabilitación pulmonar (PRP) permite una intervención temprana para brindar prevención y tratamiento, cuya continuación dependerá de las necesidades de cada paciente, individualizando su diseño según los recursos con los que cuenta cada sistema de salud.

El 9 de septiembre de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció los efectos de larga duración causados por la infección por SARS-CoV-2, por lo que solicitó el acceso a los servicios de salud y a la rehabilitación, dado el impacto social y psicológico, así como el deterioro en la calidad de vida de pacientes, familiares y profesionales de la salud. Con la afección multiorgánica se vuelve evidente la necesidad de un tratamiento transdisciplinario entre médicos especialistas (internista, cardiólogo, rehabilitador, neumólogo, neurólogo, psiquiatra, pediatra, nutriólogo, reumatólogo, entre otros) y profesionales de la salud afines (psicólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, trabajador social) para la atención y seguimiento incluso cuando la pandemia se dé por concluida.^{1,2}

La OMS define como secuelas postCOVID-19 a la aparición de síntomas, alrededor de tres meses después de la enfermedad, en pacientes con antecedente de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2 sin explicación por diagnósticos alternativos y que persistan más de ocho semanas. Los síntomas más comunes incluyen fatiga, disnea, alteración cognitiva y otras manifestaciones que suelen impactar en la vida cotidiana del paciente; persisten desde la fase aguda, reaparecen o se presentan después de la recuperación inicial.³

Conforme avanza la pandemia, se ha considerado que 10% de los infectados podrían padecer estas secuelas; no obstante, esta cifra puede estar subestimada si se considera que, como en otros padecimientos, la aparición de los síntomas ocurre de cuatro a seis semanas del contagio.¹⁻⁵ Se ha mencionado que los pacientes más susceptibles a presentar síntomas en el largo plazo son aquellos que padecieron más de cinco síntomas durante la primera semana en la etapa aguda, que tienen un Índice de Masa Corporal (IMC) elevado, sexo femenino o adultos mayores. Con base en las revisiones sistemáticas y metaanálisis, 80% de los afectados refiere durante el seguimiento: fatiga (58%), cefalea (44%), deterioro cognitivo (27%), pérdida de cabello (25%) y disnea (24%).^{6,7}

De acuerdo con la severidad del padecimiento, las secuelas postCOVID-19 pueden clasificarse en:

- **Leves:** síntomas persistentes que revierten y no ameritan tratamiento, están presentes entre tres y seis meses posteriores a la recuperación y se atribuyen a hiperinflamación sistémica. Entre las secuelas más frecuentes destacan: fatiga, mialgias, artralgias, cefalea o aquellas relacionadas con la respiración, como disnea y tos, que pueden ser causa de múltiples mecanismos, desde daño orgánico específico, hasta desacondicionamiento posterior a reposo prolongado en cama y disminución de la actividad física.
- **Moderadas:** aquellas que requieren intervención activa al ser diagnosticadas, así como tratamiento. Por lo general son tratables y reversibles. Entre las más frecuentes están las neurológicas, como tinnitus, demencia, depresión, ansiedad y trastorno obsesivo compulsivo.
- **Severas:** son más raras y representan falla orgánica crónica, como eventos cardiovasculares, falla renal o fibrosis pulmonar; los efectos son a largo plazo y, a diferencia de las secuelas anteriores, no son reversibles, son potencialmente progresivas y representan la consecuencia del daño orgánico durante la fase aguda.

Los adultos mayores y quienes presentaron síntomas severos durante la fase aguda tienen un mayor riesgo de padecer secuelas moderadas y graves, las cuales ameritan investigaciones futuras y manejo transdisciplinario, prescrito de forma individual, lo que se ha convertido en un verdadero reto durante la pandemia, pues los especialistas se concentraron en las áreas COVID-19, el personal de salud llegó a ser insuficiente, estaba desgastado y tuvo que aprender sobre la marcha a detectar, establecer y priorizar el seguimiento del síndrome postCOVID-19.

Considerando las complicaciones respiratorias y cardiovasculares como principales determinantes de morbilidad y mortalidad en fase aguda, las secuelas pueden también clasificarse con base en el órgano dañado en cardiorrespiratorias y extrarrespiratorias; el deterioro en el largo plazo no está establecido y se cree que dentro de tres a cinco años podrían presentarse otros diagnósticos relacionados con las secuelas, por ejemplo, se sospecha de demencia o Parkinson; no obstante, se requiere de seguimiento en el largo plazo para establecer esta asociación.^{1,7,8}

EVALUACIÓN DE REHABILITACIÓN PULMONAR PARA IDENTIFICAR SÍNDROME POSTCOVID-19

La rehabilitación pulmonar ha sido definida por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) como la “intervención integral basada en una minuciosa evaluación del paciente, seguida de terapias diseñadas a la medida que incluyen, pero no se limitan, entrenamiento muscular, educación y cambios en los hábitos de vida, con el fin de mejorar la condición física y psicológica de las personas con enfermedad respiratoria crónica y promover la adherencia a conductas para mejorar la salud a largo plazo”.⁹

El conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades respiratorias ha permitido identificar el impacto sistémico, cuyos efectos secundarios se aprecian en la disminución de la

funcionalidad e independencia de las personas afectadas. La evidencia de los beneficios que otorga la implementación del PRP en pacientes con enfermedad respiratoria crónica es cada vez mayor, sobre todo para aquellos que padecieron COVID-19 moderada o severa, en la reducción de síntomas respiratorios, mejoría en la tolerancia al ejercicio y en la calidad de vida.⁹⁻¹¹ También se ha vuelto patente que existen casos leves con secuelas, por lo

Tabla 1. Instrumentos de evaluación presencial para detectar limitaciones funcionales del paciente postcovid-19 utilizados en el Departamento de Rehabilitación Pulmonar del INER

Signo o síntoma	Instrumento de evaluación	Valor de corte
Grado de fatiga	Escala modificada de Borg	>4
Disnea en actividades cotidianas	mMRC ^{15,16}	>2
	Escala modificada de Borg durante la actividad física	4-6
Percepción de dolor	Escala análoga visual	<5
Percepción de calidad de vida relacionada con la salud	Cuestionario de salud SF-36 ^{13,14}	<50%
Desempeño físico: condición física, equilibrio, sentarse y pararse en una silla en 5 segundos, velocidad de marcha en 4 metros	SPPB ¹⁵	<8
Tolerancia al ejercicio y capacidad funcional	Caminata de 6 minutos Caminata Shuttle ¹⁶	<60% de distancia predicha <4% de saturación -65% FC pico
Fuerza muscular	Dinamometría de presión de mano	<25 kg
	Escala MRC para evaluación clínica de músculos periféricos ¹	<48 puntos
Deterioro cognitivo	MoCA ¹⁸	<24 puntos
Ansiedad y depresión	HADS ¹⁹	>8 puntos
Percepción de discapacidad	WHODAS 2.0	< 38 puntos

mMRC: Escala de Disnea Modificada del Medical Research Council; SPPB: Batería Corta de Desempeño Físico; MoCA: Test de Evaluación Cognitiva Montreal; HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; WHODAS 2.0: Cuestionario para la Evaluación de la Discapacidad de la Organización Mundial de la Salud.

Fuente: Fabre et al., 2021,¹ Arnanz, 2020,¹⁴ Cabrero-García et al., 2012,¹⁵ Holland et al., 2014,¹⁶ Coen et al., 2016¹⁸ y Nikayin et al., 2016.¹⁹

que los pacientes que presentaron neumonía, hipoxemia o más de cinco síntomas en la fase aguda deberían ser valorados, aunque no hayan ameritado hospitalización.

Debido a las mutaciones del virus y a la vacunación, existen personas con inmunidad híbrida: algunas se infectaron antes de vacunarse, otras después de la vacunación, algunas más se han enfermado en más de dos ocasiones por diferentes variantes del virus, entre otras combinaciones, lo que puede generar aún mayor diversidad en la respuesta inmunológica. La literatura mundial describe en la actualidad más de 200 síntomas relacionados con el síndrome postCOVID-19 (SPC), por lo que se vuelve indispensable utilizar una batería de pruebas estandarizadas y reproducibles que permitan identificar la intensidad de la sintomatología, independientemente del momento de la pandemia en que se sufrió el contagio.^{12,13} A pesar de haberse recuperado de la etapa aguda, algunos pacientes continúan en riesgo de desarrollar SPC.^{6,14} La cantidad de personas afectadas que posiblemente ameriten rehabilitación exige a las instituciones y al personal de salud involucrado en su atención el contar con la infraestructura necesaria para dicha rehabilitación.

Desde el principio de la pandemia, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) se diseñaron estrategias de atención de rehabilitación pulmonar en diversos escenarios: etapa aguda hospitalaria, en consulta externa presencial al egreso y con telerrehabilitación. El objetivo se mantiene vigente al intentar identificar los síntomas que persisten para prescribir en el corto plazo el tratamiento individual y fueron seleccionados para identificar la presencia de alteraciones funcionales durante la consulta médica presencial de rehabilitación pulmonar, con los puntos de corte sugeridos por la literatura; se correlacionan con pruebas de función pulmonar, de laboratorio y gabinete dando prioridad a los más severos, considerando, además, la necesidad de cada paciente con base en sus factores personales (**Tabla 1**).

PRESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE REHABILITACIÓN PULMONAR EN PACIENTES POSTCOVID-19

Hasta el momento no existe tratamiento específico para el manejo de pacientes con SPC debido a la diversidad de secuelas que desarrollan, por lo que el mayor esfuerzo de la investigación se centra en el tratamiento de la fase aguda y la prevención. Si bien en la mayoría de los pacientes la evolución será satisfactoria hasta la resolución, los casos moderados y graves ameritan por lo general un abordaje multidisciplinario para identificar y brindar tratamiento a las complicaciones y secuelas. La rehabilitación pulmonar se establece desde la fase aguda de la enfermedad, con intervención temprana y oportuna, además del seguimiento en el largo plazo, incluso después del alta.

El PRP beneficia prácticamente a todos los pacientes debido al impacto sistémico secundario independientemente del sexo, origen étnico o edad. Las comorbilidades no son contraindicación para la intervención, siempre que se encuentren controladas y/o no interfieran con la implementación del programa.

En los pacientes ambulatorios, lo ideal son tres sesiones por semana, durante al menos dos meses, aunque programas más largos pueden producir mayor beneficio en la capacidad física. El PRP debe incluir todos sus componentes: evaluación, educación, prescripción de ejercicio, asesoría psicológica y nutricional. En la mayoría de los casos, debido al impacto neuromuscular se requiere iniciar previamente con sesiones de terapia física para favorecer, junto con técnicas de fisioterapia pulmonar, la reeducación del patrón respiratorio y brindar técnicas de ahorro de energía para dar confianza ante la inseguridad y miedo del paciente para moverse y controlar el dolor, siendo conveniente que el manejo sea institucional. Las barreras más comunes de los pacientes que limitan su acceso al PRP o su seguimiento, continúan siendo la economía, distancia a la institución, inseguridad o miedo del paciente o la familia a un nuevo contagio, además de que muchos no son referidos por los especialistas.²¹

Considerando este contexto, se requiere que los candidatos al PRP cumplan, tras la recuperación de la COVID-19, ciertos criterios de derivación específicos y objetivos para cada fase de recuperación. Los objetivos terapéuticos se establecerán según las necesidades individuales de cada sujeto y en función de los resultados de la evaluación, centrándose en mejorar la debilidad muscular, la capacidad física y funcional, disminuir el dolor y la fatiga, controlar la disnea, mejorar la función cardiorrespiratoria y recuperar o mejorar la autonomía del paciente.²²

ENTRENAMIENTO FÍSICO

El entrenamiento físico es la piedra angular de una rehabilitación pulmonar eficaz, porque aumenta la capacidad de ejercicio y mejora la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria. Las pautas generales para la prescripción del ejercicio están basadas en los lineamientos del Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM),²³ de la Sociedad Americana del Tórax⁹ y de la Asociación Americana de Rehabilitación Cardiovascular y Pulmonar (AACVPR).²⁴ Debe abarcar entrenamiento aeróbico, ejercicio de resistencia y fortalecimiento de músculos periféricos y respiratorios, en tanto que la duración, frecuencia, modo e intensidad del ejercicio deben ser individualizadas. En la **Tabla 2** se describe la prescripción del ejercicio considerando la gravedad de la enfermedad, impacto sistémico, grado de desacondicionamiento, resultado de la evaluación funcional mediante las pruebas realizadas de manera inicial y daño multiorgánico que puede haber.^{9,21}

Durante el ejercicio, es importante el monitoreo de la frecuencia cardíaca y respiratoria, disnea y fatiga mediante la Escala Modificada de BORG, así como la saturación de oxígeno, que debe mantenerse por arriba de 88%; de no ser así, deberá administrarse oxígeno suplementario.⁹

El PRP mejora la percepción de disnea y fatiga, así como la autonomía de las personas; la disfunción muscular como consecuencia de la enfermedad pulmonar puede mitigarse e incluso revertirse con adecuado cumplimiento y mantenimiento del entrenamiento aeróbico y de fuerza, mejorando el consumo máximo de oxígeno, el estrés oxidativo, la fuerza muscular, la capacidad funcional y la calidad de vida, observándose efectos similares en pacientes postCOVID-19.²⁰

Tabla 2. Prescripción de ejercicio para pacientes postcovid-19 en el Departamento de Rehabilitación Pulmonar del INER

	Ejercicio aeróbico	Ejercicio de fuerza	Estiramientos
Modalidad	Continuo o interválico mediante: caminata, banda sin fin, ergómetro	Pesas, bandas de resistencia	
Frecuencia	3-5 sesiones por semana	2-3 sesiones por semana	2-3 veces por semana
Intensidad	Cicloergómetro: 60% carga máxima de trabajo en PECP Ergómetro de brazos: 75% del VO2max por PECP Caminata: 80% Velocidad PC6M Banda sin fin: 60-80% carga máx. de trabajo en PECP 80% velocidad de PC6M 75% velocidad de CIS	Leve: 40-50% 1RM Moderada: 60-70% 1RM	
Duración	20 a 60 minutos por sesión	1-4 series de 8-12 repeticiones	10-30 segundos estiramiento estático
Progresión	Individualizada de acuerdo con el estado de salud y tolerancia del paciente, con progresión semanal		

PECP: Prueba de ejercicio cardio pulmonar, VO2max: consumo máximo de oxígeno, C6M: caminata de 6 minutos, CS: caminata incremental de Shuttle, 1RM: 1 repetición máxima.

Fuente: elaborada por los autores.

TÉCNICAS DE FISIOTERAPIA PULMONAR

Son técnicas para mejorar la sintomatología del paciente con enfermedad respiratoria crónica; incluye reeducación respiratoria, higiene bronquial o aclaramiento mucociliar y de conservación de energía.

- a) Las técnicas de reeducación respiratoria permiten optimizar la respiración, mejorando la función de los músculos respiratorios, especialmente el diafragma, además de incrementar la movilidad de la caja torácica, mejorar la tolerancia a las actividades de la vida diaria y reducir la disnea, tomando como base la biomecánica de la caja torácica y mejorando la relación ventilación/perfusión.²⁵

b) Las técnicas de higiene bronquial tienen como objetivo principal la permeabilización de la vía aérea en pacientes hipersecretorios o con dificultad para expectorar;²⁵ tras padecer COVID-19, los pacientes en esta etapa crónica no refieren usualmente dificultad en el manejo de secreciones, por lo que estas técnicas pueden resultar innecesarias; no obstante, en aquellos con patología respiratoria previa o infecciones recurrentes pueden ser de utilidad.

c) Las técnicas de conservación de energía optimizan el gasto energético durante la realización de las actividades de la vida diaria, disminuyendo la percepción de disnea y aumentando el rendimiento funcional y la calidad de vida. Se deben priorizar las actividades, sugiriendo a los pacientes planificar las actividades en detalle y ajustar su distribución semanal de acuerdo con el gasto de energía; es importante que coordine la técnica de respiración, con el fin de obtener una mayor sensación de dominio sobre la respiración al realizar actividades exigentes.²⁶

EDUCACIÓN

Mejorar el apego al tratamiento, los hábitos para el cuidado de la salud y el autocuidado son los principales objetivos de la educación. Deberá brindarse a los pacientes conocimientos de anatomía, fisiopatología de la enfermedad para aclarar el impacto sistémico y sus secuelas, habilidades de autogestión, beneficios del ejercicio, oxigenoterapia, técnicas de relajación, viajes y sexualidad. Probablemente sería conveniente apoyarse en la familia, ya que es hasta el egreso cuando esta se involucra con una multitud de dudas, miedos y desinformación.⁹

APOYO PSICOLÓGICO

Si no se detecta y aborda la presencia de patología psicosocial significativa, el progreso de la rehabilitación puede ser deficiente, por lo que los pacientes identificados con problemas psicosociales deberán ser remitidos a evaluación adicional con profesionales apropiados (psicólogo, psiquiatra). En ocasiones, es necesaria la intervención con la familia debido al desgaste emocional que se ha padecido durante la pandemia o al descontrol ante padecimientos previos como ansiedad y depresión. El grado de desesperación puede llegar a poner en riesgo la vida, en algunos pacientes se ha detectado ideación suicida que requiere intervención inmediata.²⁴

APOYO NUTRICIONAL

La desnutrición, sarcopenia, obesidad y/o caquexia son frecuentes en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, y es posible que alguna de ellas se haga presente desde la etapa aguda en pacientes con COVID-19, por lo que deben ser diagnosticadas adecuadamente para prevenirlas y tratarlas. La apariencia clínica de desnutrición, caquexia, sarcopenia y fragilidad (física) pueden superponerse; estas condiciones implican pérdida de músculo y fuerza, pero además pueden coexistir en estados de sobrepeso u obesidad, lo

cual ha quedado evidenciado en el SPC, lo que justifica la valoración por nutrición en pacientes que participan en el PRP.

El equipo del PRP identifica los problemas específicos de cada paciente, implementa y desarrolla un programa individualizado a corto, mediano y largo plazo para el tratamiento con el objetivo de prevenir secuelas y evitar discapacidad en especial para aquellos que cursan con SPC.²⁶

CONCLUSIONES

La intervención integral que ofrece el programa de rehabilitación pulmonar ha permitido identificar y reducir las consecuencias funcionales en los pacientes que cursaron con COVID-19. La clave para reducir las secuelas relacionadas con el movimiento es el ejercicio, por lo que se resulta indispensable que la comunidad médica conozca y reconozca los beneficios que otorga la rehabilitación física, para promover la derivación temprana y oportuna al especialista en rehabilitación y, en casos con mayor compromiso respiratorio, al especialista en rehabilitación pulmonar.

FUENTES CONSULTADAS

1. Fabre A, Hurst JR, Ramjug S (eds). COVID-19. ERS/monograph. European Respiratory Society, 2021. Tomado de <<https://books.ersjournals.com/content/covid-19-0>>, consultado el 8 de marzo de 2023.
2. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)/LongCOVID ACTS. Guía clínica para la atención al paciente long COVID / COVID persistente. SEMG, 2021.
3. World Health Organization (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. WHO, 6 de octubre de 2021. Tomado de <WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1>, consultado el 9 de marzo de 2023.
4. Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396-398.
5. Funke-Chambour M, Bridevaux PO, Clarenbach CF et al. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. *Respiration*. 2021;100(8):826-841.
6. Rajan S, Khunti K, Alwan N et al. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID [Internet]. Health Systems and Policies, núm. 39. World Health Organization/European Observatory, Copenhagen, 2021. Tomado de <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569598/>>, consultado el 9 de marzo de 2023.
7. Garg M, Maralakunte M, Garg S et al. The conundrum of 'Long-COVID-19': a narrative review. *Int J Gen Med*. 2021;14:2491-2506.
8. Yan Z, Yang M, Lai CL. Long COVID-19 syndrome: a comprehensive review of its effect on various organ systems and recommendation on rehabilitation plans. *Biomedicine*. 2021;9(8):966.
9. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.
10. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131(Suppl5):4S-42S.
11. Güell Rous MR, Díaz Lobato S, Rodríguez Trigo G et al. Pulmonary rehabilitation. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2014;50(8):332-344.
12. Crook H, Raza S, Nowell J et al. Long COVID-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648.
13. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615.
14. Arnanz González I. Atención a la COVID-19 en servicios de urgencias hospitalarias. *Med Gen Fam*. 2020;9(3):121-125.
15. Cabrero-García J, Muñoz-Mendoza CL, Cabañero-Martínez MJ et al. Valores de referencia de la Short Physical

Performance Battery para pacientes de 70 y más años en atención primaria de salud. *Aten Prim.* 2012;44(9):540-548.

16. Holland AE, Spruit MA, Troosters T et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-1446.

17. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31.

18. Coen RF, McCarroll K, Casey M et al. The frontal assessment battery: normative performance in a large sample of older community-dwelling hospital outpatient or general practitioner attenders. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016;29(6):338-343.

19. Nikayin S, Rabiee A, Hashem MD et al. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2016; 43:23-29.

20. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10):5329.

21. Bourbeau J, Gagnon S, Ross B. Pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med.* 2020;41(3):513-528.

22. Arbillaga-Etxarri A, Lista-Paz A, Alcaraz-Serrano V et al. Respiratory physiotherapy in post-COVID-19: a decision-making algorithm for clinical practice. *Op Respir Arch.* 2022;4(1):100139.

23. Pescatello LS, Arena R, Riebe D, Thompson PD. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 9na edición. Filadelfia, Pensilvania: American College of Sports Medicine/Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

24. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR). Chapter 5. Psychosocial Assessment and Intervention. En Guidelines for Pulmonary Rehabilitation Programs. 5ta edición. Champaign, IL: Human Kinetics, 2011:362:53-64.

25. Holland AE, Dal Corso S, Spruit MA. Pulmonary Rehabilitation. ERS/monograph. Sheffield: European Respiratory Society, 2021.

26. Galicia Amor S, Trejo Mellado EL, García Hernández JC. Capítulo 8. Rehabilitación pulmonar. En Halabe Cherm J, Robledo Aburto Z, Fajardo Dolci G (eds.). *Síndrome post-COVID-19. Certezas e interrogantes.* Panamericana, México, 2022:73-79.

SARCOPENIA RESPIRATORIA

Dulce Gabriela González Islas, Mariana Isabel
Valdés Moreno, Mariana Salvatierra Escobar, Iris
Crystell López Vásquez

*Pero si alguien me pregunta
si te quise,
nada más sabré decir
que te adoré.*

Daniel, me estás matando

RESUMEN

La sarcopenia respiratoria se define como una disminución en la masa y fuerza de los músculos respiratorios que causa deterioro de la función ventilatoria pulmonar, esto en presencia de sarcopenia.

Existe una serie de mecanismos involucrados en el desarrollo de la sarcopenia respiratoria, como edad, desuso o inactividad física, desnutrición, inflamación sistémica, estrés oxidativo, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, alteraciones en la composición corporal, entre otros, que impactan negativamente en la función pulmonar, en la tolerancia al ejercicio y en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria, lo que deteriora la calidad de vida y empeora el pronóstico de los pacientes.

En conjunto, la rehabilitación pulmonar y un régimen nutricional adecuado han mostrado ser la piedra angular en el tratamiento de pacientes con sarcopenia respiratoria, al lograr el fortalecimiento de los músculos involucrados en la respiración.

DEFINICIÓN

De acuerdo con el grupo de trabajo japonés de sarcopenia respiratoria de la Japanese Association of Rehabilitation Nutrition, la sarcopenia respiratoria se define como una disminución en

la masa y fuerza de los músculos involucrados en la respiración, lo que causa deterioro de la función ventilatoria pulmonar, esto en presencia de sarcopenia.¹

DIAGNÓSTICO

En la actualidad no existe un consenso establecido para definir este padecimiento; sin embargo, se han propuesto algunas descripciones que se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Definiciones de sarcopenia respiratoria

Autores	Término	Definición	Puntos de corte
Nagano y colaboradores ¹	Presbipnea	Disminución de la función respiratoria debido al envejecimiento	MRC modificado ≥ 1
Nagano y colaboradores ¹	Sarcopenia respiratoria	Baja masa y fuerza de los músculos respiratorios y/o deterioro de la función pulmonar en presencia de sarcopenia	1. Sarcopenia según los criterios de la EWGSOP2 o AWGS 2019 ²² 2. Baja fuerza o función de los músculos respiratorios: <ul style="list-style-type: none"> • Fuerza: $PI_{max} \leq 80 \text{ cmH}_2\text{O}$ • Función: baja capacidad vital forzada 3. Baja masa muscular de diafragma /músculos intercostales: <ul style="list-style-type: none"> • Valor no establecido
Kera y colaboradores ³	Sarcopenia respiratoria	Disminución en la función física de los músculos respiratorios: "dinapenia respiratoria"	1 DE del flujo espiratorio máximo Puntos de corte: <ul style="list-style-type: none"> • Mujeres: $< 3.21 \text{ l/s}$ • Hombres: $< 4.40 \text{ l/s}$

Fuente: elaborada con información de Nagano et al., 2021,¹ Kera et al., 2019³ y Cruz-Jentoft et al., 2019.²²

PRONÓSTICO

La sarcopenia respiratoria tiene un impacto negativo en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria, en la función pulmonar y calidad de vida, además de que incrementa el riesgo de padecer neumonía por aspiración y mortalidad.^{2,3}

MÚSCULOS RESPIRATORIOS

El diafragma es el músculo más importante de la respiración y desempeña un papel fundamental en la homeostasis respiratoria; este, junto con los músculos escaleno, esternocleidomastoideo, paraesternal, intercostal interno e intercostal externo se encargan de la inspiración. Por otra parte, los músculos encargados de la espiración son el intercostal interno y abdominales, se estima que 60% de sus fibras corresponden al tipo I (Tabla 2).⁴⁻⁶

Tabla 2. Distribución de las fibras musculares del diafragma

Tipo	Porcentaje	Descripción
Tipo I	55%	De contracción lenta, desarrollan una tensión relativamente pequeña y son de metabolismo aeróbico (existe una red capilar bien desarrollada alrededor de las fibras musculares y mioglobina para almacenar oxígeno en las fibras), por lo que son resistentes a la fatiga
Tipo IIa	21%	De contracción rápida, desarrollan una tensión moderada y son relativamente resistentes a la fatiga
Tipo IIb/x	24%	De contracción rápida, desarrollan grandes tensiones, pero su metabolismo anaeróbico glucolítico las hace susceptibles a la fatiga

Fuente: elaboración de las autoras.

FACTORES DE RIESGO

Existen diferentes mecanismos involucrados en el desarrollo de la sarcopenia respiratoria, entre ellos destacan: edad, desuso, desnutrición, disfunción mitocondrial, hipoxia, citocinas proinflamatorias, estrés oxidativo, comorbilidades, alteraciones en la composición corporal y sarcopenia, requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) y el consumo de ciertos fármacos.⁷

EDAD

La edad es uno de los principales mecanismos involucrados en la pérdida de masa y fuerza muscular, se estima que la pérdida de fuerza va de 2.5 a 4% por cada año,⁸ y la pérdida de masa muscular es de 0.64 a 0.98% por año en adultos mayores de 75 años, siendo mayor la pérdida en hombres que en mujeres.⁹ De igual forma, existe disminución en la masa y fuerza de los músculos respiratorios, con la consiguiente reducción de la función pulmonar. A esta disminución de la función respiratoria debida al envejecimiento, Nagano y colaboradores la definen como “presbipnea”.¹

El envejecimiento tiene un impacto importante en la función pulmonar, pues además de la pérdida de fuerza del diafragma y los músculos intercostales,^{10,11} el componente de elastina

de la matriz pulmonar disminuye, en tanto que la cantidad de colágeno tipo III aumenta, haciendo más flexible el sistema pulmonar, lo que puede originar retención de líquido/mucosa y atelectasia. Además, existe un engrosamiento de la membrana basal alveolar, volviendo deficiente el intercambio gaseoso.

Los cambios en las estructuras óseas y en los músculos respiratorios también impactan en la función pulmonar durante el envejecimiento; por ejemplo, la desmineralización ósea y la osteoporosis conducen a cambios cifoescolióticos. Asimismo, algunos adultos mayores desarrollan calcificación significativa y fusión de articulaciones entre las costillas y vértebras, lo que contribuye a disminución de la expansión de la pared torácica y produce restricción pulmonar.¹²

ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN

El estrés oxidativo y la inflamación son dos de los mecanismos más importantes para la pérdida de masa muscular, ambos se incrementan en el envejecimiento, generando alteraciones metabólicas y procesos patológicos tanto crónicos como agudos que han sido asociados con un mayor riesgo de sarcopenia y peor pronóstico.^{13,14}

Las citocinas (en especial TNF- α e IL-6) se asocian con aumento de la proteólisis, apoptosis de los miocitos, reducción en la síntesis proteica, en gran medida por la reducción del factor de crecimiento similar a la insulina 1, así como aumento del estrés oxidativo. El aumento de los radicales libres tiene efectos importantes en el retículo sarcoplásmico, la función mitocondrial y la integridad del sarcolema. El retículo sarcoplásmico y las mitocondrias participan en el proceso de contracción muscular, las mitocondrias dañadas no sólo son menos eficientes desde el punto de vista bioenergético, sino que también generan mayores cantidades de especies reactivas de oxígeno (RO), generando un círculo vicioso entre inflamación y estrés oxidativo, lo cual exacerba aún más la pérdida de masa muscular.^{13,15,16}

ALTERACIONES EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y SARCOPENIA

Diversos estudios han mostrado que existen cambios en el metabolismo del músculo esquelético que conducen a alteraciones en el catabolismo y anabolismo de las proteínas y el glucógeno, así como en la utilización de energía.^{17,18} Aunado a esto, ocurre disfunción mitocondrial, disminución en el número de fibras musculares y de la densidad capilar, aumento de estrés oxidativo e inflamación, así como infiltración de tejido adiposo, lo cual promueve atrofia de las miofibrillas y pérdida de la función muscular, tanto en músculos periféricos como en aquellos encargados de la respiración, sobre todo el diafragma y los músculos intercostales.^{5,7}

Con respecto a la funcionalidad muscular, esta puede ser evaluada mediante la fuerza apendicular como la fuerza de mano o cuádriceps, mientras que la funcionalidad de los músculos inspiratorios puede ser evaluada mediante las presiones inspiratorias máximas (PI_{max}) y la fuerza de los músculos espiratorios mediante presión espiratoria máxima (PE_{max}) o tasa de flujo espiratorio máximo (PEFR).

En humanos, se ha observado que la fuerza muscular apendicular se asocia con la fuerza de los músculos respiratorios: Shin y colaboradores mostraron que, en adultos mayores de

60 años, por cada kilogramo de fuerza de la mano se incrementa 1.87 cmH₂O el P_I_{max} y 1.10 cmH₂O el P_E_{max}, el primero es un indicador de la fuerza del diafragma, mientras que el segundo evalúa la fuerza de los músculos abdominales e intercostales.¹⁹ Además, la fuerza de mano se relaciona con la función pulmonar: Chen y colaboradores mostraron en un estudio realizado en población sana que, por cada kilogramo en la fuerza de mano, existe un incremento de 0.02 l en capacidad vital forzada (FVC), 0.023 l en capacidad vital y 0.03 l en el volumen espiratorio forzado en el tercer segundo (FEV3).²⁰

Con respecto a la masa muscular corporal, esta tiene un impacto importante sobre la fuerza del diafragma, pero no de los músculos intercostales, tanto en población joven como en adultos mayores.^{19,21} En cuanto a la función pulmonar, en un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se observó que, por cada kilogramo del índice de masa muscular esquelética se incrementa 4.89% el volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) (β : 4.89, CI 95%: 1.98-7.81, $p=0.001$).

Por otra parte la sarcopenia, definida como la pérdida progresiva y generalizada de función y masa muscular,²² se ha asociado con un mayor riesgo de caídas, fracturas, hospitalizaciones, así como con una menor calidad de vida y peor pronóstico.²²⁻²⁴ Con respecto a la función pulmonar, se ha observado que los sujetos con sarcopenia muestran menor fuerza de los músculos inspiratorios y expiratorios,^{25,26} menor masa muscular del diafragma²⁷ y alteraciones de la función pulmonar (menor FEV1, FVC y capacidad vital), así como un mayor puntaje en la escala modificada del British Medical Research Council (mMRC) en diferentes poblaciones (adultos mayores,^{28,29} enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]^{30,31} y fibrosis pulmonar idiopática,³² entre otras).

Las alteraciones en la composición corporal impactan de forma negativa en la tolerancia al ejercicio³³ y en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria, lo cual fomenta el desuso de los músculos, otro de los mecanismos que favorecen el desarrollo de la sarcopenia respiratoria.

DESUSO

La inactividad física y el desuso se relacionan con la pérdida de masa y fuerza muscular: un estudio realizado por Kortebein y colaboradores en adultos mayores mostró que, después de 10 días de inmovilización, existe una disminución de -1.50 kg (IC 95%: -0.62 a -2.48) de masa muscular, así como una disminución de -19 Nm (IC 95%: -11 a -30) de fuerza.³⁴ Además, se ha observado que después de tres semanas de inmovilización existe una reducción significativa en el número de fibras musculares tipo I y un aumento en el número de fibras tipo IIx en músculos de extremidades periféricas.³⁵ Con respecto a los músculos respiratorios, no existe evidencia sobre cambios en el tipo de fibras musculares en sujetos inmovilizados.

VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

Se estima que de 60 a 80% de los pacientes con VMI desarrollan disfunción diafragmática. Entre las principales causas se encuentran inactividad del diafragma, hiperglicemias

prolongadas, inmovilización, infecciones, uso de bloqueadores neuro-musculares y corticosteroides, entre otros.³⁶

La disfunción diafragmática es un factor de riesgo independiente de reintubación, mayor tiempo de ventilación mecánica y mortalidad hospitalaria.³⁷ Un estudio realizado por Supinski y colaboradores en pacientes críticos mostró que aquellos con disfunción diafragmática (definido como $P_{diTw} < 10$ cmH₂O) tuvieron mayor tiempo de ventilación mecánica (12.3 ± 1.7 días vs. 5.5 ± 2 días, $p=0.016$), así como mayor mortalidad (49 vs. 7%, $p=0.022$), comparado con los sujetos sin disfunción diafragmática.³⁶

REHABILITACIÓN PULMONAR Y TRATAMIENTO NUTRICIONAL

En conjunto con el tratamiento nutricional, la rehabilitación pulmonar ha mostrado ser la piedra angular en el tratamiento de la depleción y sarcopenia. En adultos mayores sanos se ha observado que un entrenamiento de 30 a 80% de intensidad durante cinco a ocho semanas mejora la fuerza de los músculos inspiratorios.³⁸ Además, en pacientes con EPOC los ejercicios respiratorios pueden reducir la limitación en la función pulmonar al aumentar la fuerza y la resistencia de los músculos respiratorios, optimizando la mecánica del movimiento de la pared torácica y abdominal, reduciendo la hiperinflación dinámica y mejorando el intercambio de gases. Un metaanálisis de pacientes con EPOC mostró que el entrenamiento de los músculos respiratorios junto con la rehabilitación pulmonar tienen un efecto positivo sobre la disnea, tolerancia al ejercicio y la fuerza de los músculos inspiratorios.³⁹ Además, los programas de ejercicios domiciliarios también han mostrado un impacto positivo en FEV1, en la proporción de FEV1/FVC, PI_{max} y PE_{max} , así como en la calidad de vida.⁴⁰

Por su parte, el tratamiento nutricional ayuda a mejorar la funcionalidad de los músculos esqueléticos y respiratorios. El metaanálisis de Collins y colaboradores en pacientes con EPOC mostró que los sujetos que recibieron soporte nutricional mejoró la fuerza de los músculos espiratorios, inspiratorios y periféricos.⁴¹ De igual manera, la suplementación con beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB), el cual es un derivado de la leucina, un aminoácido de cadena ramificada, ha mostrado incrementar la fuerza y masa muscular esquelética.^{42,43} Por otra parte, los ácidos grasos monoinsaturados, especialmente el oleico, tiene un impacto positivo sobre los factores de inflamación (IL-6, PCR), función endotelial (ICAM-1, e-selectina y dilatación mediada por flujo), así como el estrés oxidativo (malondialdehído, LDL oxidado),⁴⁴⁻⁴⁶ que desempeñan un papel determinante en la pérdida de masa y función muscular.

Además, se ha observado que la combinación de estas terapias ofrece mejores resultados a los pacientes. Un metaanálisis realizado por Yin y colaboradores en sujetos con obesidad sarcopénica encontró que los sujetos sometidos tanto a terapia nutricional como física mostraron un impacto positivo sobre la masa muscular apendicular, así como un mayor impacto en la fuerza muscular.⁴⁷

CONCLUSIONES

Actualmente no existe un consenso establecido para el diagnóstico de sarcopenia respiratoria; sin embargo, el tamizaje periódico en sujetos con sospecha clínica permitirá un manejo multidisciplinario y personalizado que contribuya a una mejor calidad de vida y pronóstico.

FUENTES CONSULTADAS

1. Nagano A, Wakabayashi H, Maeda K et al. Respiratory sarcopenia and sarcopenic respiratory disability: concepts, diagnosis, and treatment. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(4):507-515.
2. Cook NR, Evans DA, Scherr PA et al. Peak expiratory flow rate and 5-year mortality in an elderly population. *Am J Epidemiol*. 1991;133(8):784-794.
3. Kera T, Kawai H, Hirano H et al. Definition of respiratory sarcopenia with peak expiratory flow rate. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(8):1021-1025.
4. Mizuno M. Human respiratory muscles: fibre morphology and capillary supply. *Eur Respir J*. 1991;4(5):587-601.
5. Polla B, D'Antona G, Bottinelli R, Reggiani C. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. *Thorax*. 2004;59(9):808-817.
6. Bordoni B, Morabito B, Simonelli M. Ageing of the diaphragm muscle. *Cureus*. 2020;12(1):e6645.
7. Yang Q, Chan P. Skeletal muscle metabolic alternation develops sarcopenia. *Aging dis*. 2022;13(3):801-814.
8. Mitchell WK, Williams J, Atherton P et al. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol*. 2012;3:260.
9. Tieland M, Trouwborst I, Clark B. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(1):3-19.
10. Chen HI, Kuo CS. Relationship between respiratory muscle function and age, sex, and other factors. *J Appl Physiol* (1985). 1989;66(2):943-948.
11. Watsford ML, Murphy AJ, Pine MJ. The effects of ageing on respiratory muscle function and performance in older adults. *J Sci Med Sport*. 2007;10(1):36-44.
12. Chiam B, Sin DD. The aging lung: implications for diagnosis and treatment of respiratory illnesses in the elderly. *Geriatr Aging*. 2002;5(9):36-40.
13. Barreiro E, de la Puente B, Minguella J et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(10):1116-1124.
14. Byun MK, Cho EN, Chang J et al. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:669-675.
15. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B et al. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:100-106.
16. Beltran Valls MR, Wilkinson DJ, Narici MV et al. Protein carbonylation and heat shock proteins in human skeletal muscle: relationships to age and sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(2):174-181.
17. Ivy JL. Regulation of muscle glycogen repletion, muscle protein synthesis and repair following exercise. *J Sports Sci Med*. 2004;3(3):131-138.
18. Hunter GR, Singh H, Carter SJ et al. Sarcopenia and its implications for metabolic health. *J Obes*. 2019;2019:8031705.
19. Shin HI, Kim DK, Seo KM et al. Relation between respiratory muscle strength and skeletal muscle mass and hand grip strength in the healthy elderly. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(4):686-692.
20. Chen L, Liu X, Wang Q et al. Better pulmonary function is associated with greater handgrip strength in a healthy Chinese Han population. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):114.
21. Ro HJ, Kim DK, Lee SY et al. Relationship between respiratory muscle strength and conventional sarcopenic indices in young adults: a preliminary study. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(6):880-887.
22. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
23. Cawthon PM, Lui LY, Taylor BC et al. Clinical definitions of sarcopenia and risk of hospitalization in community-dwelling older men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(10):1383-1389.
24. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(9):1199-1204.
25. Izawa KP, Watanabe S, Oka K et al. Respiratory muscle strength in relation to sarcopenia in elderly cardiac patients. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(6):1143-1148.
26. Ohara DG, Pegorari MS, Oliveira Dos Santos NL et al. Respiratory muscle strength as a discriminator of

- sarcopenia in community-dwelling elderly: a cross-sectional study. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):952-958.
27. Deniz O, Coteli S, Karatoprak NB et al. Diaphragmatic muscle thickness in older people with and without sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(3):573-580.
28. Jeon YK, Shin MJ, Kim MH et al. Low pulmonary function is related with a high risk of sarcopenia in community-dwelling older adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008-2011. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2423-2429.
29. Kera T, Kawai H, Hirano H et al. Relationships among peak expiratory flow rate, body composition, physical function, and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(4):331-340.
30. Koo HK, Park JH, Park HK et al. Conflicting role of sarcopenia and obesity in male patients with chronic obstructive pulmonary disease: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2014;9(10):e110448.
31. Martínez-Luna N, Orea-Tejeda A, González-Islas D et al. Association between body composition, sarcopenia and pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):106.
32. Moon SW, Choi JS, Lee SH et al. Thoracic skeletal muscle quantification: low muscle mass is related with worse prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respir Res*. 2019;20(1):35.
33. Saito H, Matsue Y, Kamiya K et al. Sarcopenic obesity is associated with impaired physical function and mortality in older patients with heart failure: insight from FRAGILE-HF. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):556.
34. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J et al. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA*. 2007;297(16):1772-1774.
35. Hortobágyi T, Depsey L, Fraser D et al. Changes in muscle strength, muscle fibre size and myofibrillar gene expression after immobilization and retraining in humans. *J Physiol*. 2000;524Pt1(Pt1):293-304.
36. Supinski G, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(3):R120.
37. Goligher EC, Dres M, Fan E et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):204-213.
38. Manifold J, Winnard A, Hume E et al. Inspiratory muscle training for improving inspiratory muscle strength and functional capacity in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2021;50(3):716-724.
39. Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reyckler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018;12(7):2178-2188.
40. Lu Y, Li P, Li N et al. Effects of home-based breathing exercises in subjects with COPD. *Respir Care*. 2020;65(3):377-387.
41. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2013;18(4):616-629.
42. Wu H, Xia Y, Jiang J et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61(2):168-175.
43. Bear DE, Langan A, Dimidi E et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(4):1119-1132.
44. Somerset SM, Graham L, Markwell K. Isoenergetic replacement of dietary saturated with monounsaturated fat via macadamia nuts enhances endothelial function in overweight subjects. *e-SPEN J*. 2013;8(3):e113-e119.
45. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffman G. Effects of olive oil on markers of inflammation and endothelial function—a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2015;7(9):7651-7675.
46. George ES, Marshall S, Mayr HL et al. The effect of high-polyphenol extra virgin olive oil on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(17):2772-2795.
47. Yin YH, Liu JYW, Välimäki M. Effectiveness of non-pharmacological interventions on the management of sarcopenic obesity: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2020;135:110937.

ACTIVIDAD FÍSICA E INFLAMACIÓN

Esaú Alfredo Castellanos Yáñez, Brisa Arely Oviedo Yáñez, Wendy Daniella Rodríguez García

*Estoy tratando de decirte
que me desespero de esperarte,
que no salgo a buscarte porque sé
que corro el riesgo de encontrarte.*

Joaquín Sabina

RESUMEN

En el presente capítulo se propone una perspectiva diferente de la actividad física que, si bien inicia con la clásica acepción de los movimientos corporales, también abarca la planificación de esos movimientos (ejercicio físico), su aplicación en el área de la salud y el efecto inflamatorio como respuesta a la estimulación del tejido muscular esquelético, además de destacar la vinculación de la inflamación con el inicio de la evolución humana.

La inflamación causada por el ejercicio se ha relacionado con la supervivencia de los organismos capaces de producir movimiento, en contraste con la inflamación producida por la inactividad física y el tejido adiposo. Si se toma en cuenta la alta prevalencia de sobrepeso, obesidad y sedentarismo en México, resulta apremiante promover estrategias como la actividad física y el ejercicio que proporcionen beneficios a la salud mediante la estimulación y la promoción de un ambiente antiinflamatorio en el cuerpo humano el cual, a su vez, incrementa la eficiencia del sistema inmunológico.

ACTIVIDAD FÍSICA

La literatura científica define a la actividad física como cualquier movimiento corporal resultado de la contracción muscular que aumenta el gasto energético basal. La cantidad de energía oxidada (medida en kilocalorías) asociada con la actividad física estará determinada por

la cantidad de masa muscular que genera el movimiento corporal, además de la intensidad, duración y frecuencia de las contracciones musculares. En la vida cotidiana, la actividad física y su correspondiente gasto energético puede realizarse en tres escenarios: al dormir, durante el tiempo laboral o en actividades de ocio. Existe una subcategoría de la actividad física conocida como “ejercicio”, el cual se caracteriza por ser planificado, estructurado, repetitivo y dirigido hacia un fin concreto, ya sea el mejoramiento, el mantenimiento o el desarrollo de alguna aptitud física.¹

La actividad física no es sólo una reducción conceptual de movimientos que derivan en cierto gasto energético determinado por el volumen y la intensidad a la que se realiza; se trata del inicio de la evolución humana, el movimiento que inicialmente funcionó para el desplazamiento por supervivencia ha sido sustancialmente el catalizador de muchas otras funciones orgánicas, incluidas las de orden neural y de transmisión de impulsos bioeléctricos que, a fin de cuentas se traducen en el sistema nervioso central (SNC) como procesos de estímulos inflamatorios que se originan en el musculo esquelético, viajan al SNC y retornan a otros sistemas y al propio músculo.

La actividad física representa los movimientos que incluyen gasto calórico en la cotidianidad, el trabajo, el ocio y el tiempo libre. Estas actividades se relacionan estrictamente con las cualidades y capacidades del sujeto que las realiza (sin que por fuerza esté calculado el gasto energético), el tipo de movimiento con un objetivo específico asociado por lo común con la salud (aunque no necesariamente estén ligados); en este sentido, para que las actividades físicas que realiza el sujeto tengan un objetivo particular, tendrán que transformarse en una seriación planificada y determinada por lo que el sujeto puede y, sobre todo, podrá hacer.

A este conjunto de actividades físicas se le denomina “ejercicio físico”, el cual consiste entonces de una serie planificada de movimientos con las características morfo-fisiológicas del sujeto y objetivos claros no competitivos o reglamentados. En este apartado existe una pequeña discusión sobre si las actividades ludo-recreativas de orden competitivo se consideran ejercicio físico o entrenamiento deportivo, por lo que se les ha otorgado la categoría de “recreación física”.

En el área de la salud existen guías para recomendar actividad física y ejercicio, como la propuesta por el Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM, por sus siglas en inglés), para lo cual se requiere distinguir entre los conceptos actividad física, ejercicio y su relación con la inflamación.²

INFLAMACIÓN

La palabra inflamación proviene del latín *inflammatio* y del griego *empyresis*. En la literatura médica, estos términos se empleaban para indicar hinchazón y calentamiento de un órgano corporal, pero en la actualidad la inflamación se define como parte de una respuesta biológica compleja de los tejidos vasculares y linfoides a estímulos dañinos como pató-

genos o daño celular. Esta respuesta biológica incluye protección orgánica para remover las causas del ataque al organismo e iniciar el proceso de curación; desde ese enfoque, la inflamación es considerada como un mecanismo de inmunidad innata.³

INFLAMACIÓN RELACIONADA CON LA ACTIVIDAD FÍSICA

El músculo es un órgano autocrino, paracrino y endocrino compuesto por fibras o células musculares (miocitos) que al momento de contraerse liberan miosinas (citocinas), las cuales influyen en el metabolismo de otros órganos y tejidos.

Desde el siglo pasado se han realizado investigaciones que demuestran la producción de citocinas por el ejercicio físico y, como consecuencia, se ha propuesto el vínculo entre el efecto de las contracciones del músculo esquelético y los cambios en el sistema inmune.⁴

Durante la contracción muscular se liberan interleucinas proinflamatorias como interleucina 6 (IL-6) (asociada, en un principio, con daño celular) que actúan como activadores de glucogenólisis hepática y lipólisis mediada por la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) para asegurar energía adicional a los músculos relacionados con la contracción muscular por el ejercicio. Por tal razón, la IL-6 proveniente del músculo esquelético se ha identificado como un intermediario metabólico clave y sensor de energía que funciona para preservar la disponibilidad de combustible durante el esfuerzo (**Figura 1**).^{4,5}

Además del efecto proinflamatorio, el ejercicio también ejerce un efecto antiinflamatorio mediante la producción de cortisol, adrenalina, aumento en los macrófagos subtipo 2 (M2),

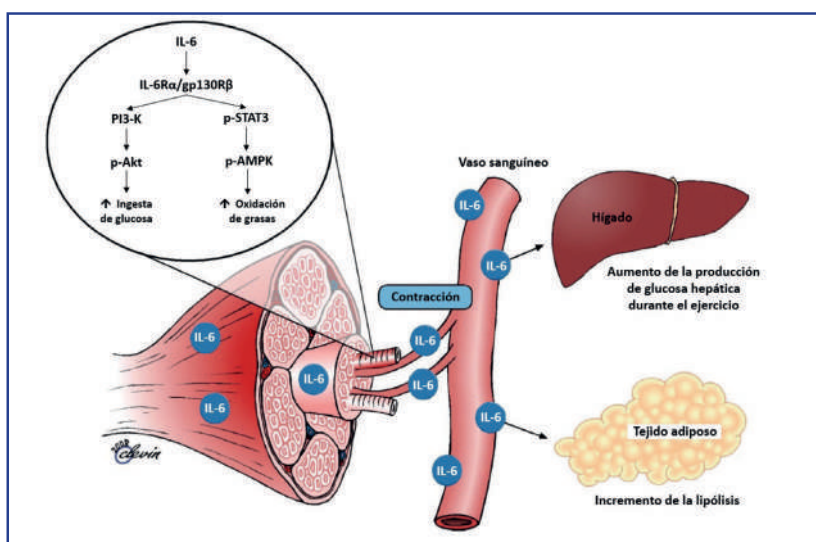


Figura 1. Rol biológico de la IL-6 inducida por la contracción muscular.

Fuente: tomada y modificada de Pedersen et al., 2008.⁴

disminución de los macrófagos subtipo 1 (M1) y aumento de la IL-10. Esta última citocina antiinflamatoria inhibe a su vez la síntesis de mediadores proinflamatorios como IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , quimiocinas IL-8 y proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP-1 α).⁶

La compensación de la síntesis de citocinas antiinflamatorias sugiere que el ejercicio promueve un ambiente antiinflamatorio en el cuerpo humano, posterior a la sesión de ejercicio en la que ocurre la liberación de citocinas proinflamatorias, se genera una reacción antiinflamatoria y regeneración muscular en un periodo de 24 a 72 horas después del ejercicio. Las personas sanas y entrenadas en concordancia con el rendimiento físico son más sensibles a la IL-6; por el contrario, las personas no entrenadas muestran un deterioro de la señalización IL-6 y niveles compensatorios altos de IL-6 circulante (**Figura 2**).^{4,5}

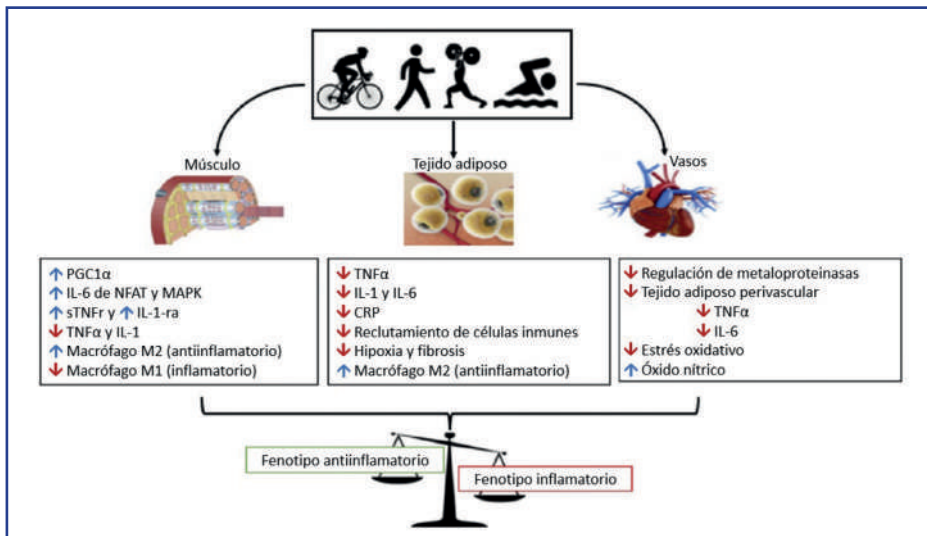


Figura 2. El ejercicio puede promover fenotipo antiinflamatorio en diferentes tejidos. PGC1 α : proteína 1 α coactivadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas, IL-6: interleucina 6, NFAT: factor nuclear de células T activadas, MAPK: proteína quinasa activada por mitógeno, sTNFr: receptores solubles del factor de necrosis tumoral, IL-1ra: antagonista del receptor de interleucina 1, TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa, IL-1: interleucina 1, CRP: proteína C reactiva. Fuente: tomada y modificada de Metsios et al., 2020.⁵

INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO

En la literatura, la inflamación de bajo grado se describe como una característica común de enfermedades neurodegenerativas, metabólicas y psiquiátricas; sin embargo, existen otras condiciones relacionadas con la inflamación de bajo grado, como la disminución de

la actividad física y el aumento en la adiposidad abdominal. Por lo tanto, el sobrepeso por aumento de tejido adiposo y la obesidad promueven un estado inflamatorio de bajo grado; en este caso, el tejido adiposo actúa como órgano endocrino y paracrino responsable del aumento de mediadores inflamatorios como IL-6 y TNF- α , que estimulará a los macrófagos propios de los adipocitos sobreexpresados tanto en el sobrepeso como en la obesidad, comparado con personas que mantienen un peso saludable.

Burini y colaboradores proponen una perspectiva sobre la importancia de la inflamación como parte de la supervivencia de la humanidad y su relación con reguladores críticos de la inflamación sistémica: la actividad y la inactividad físicas.⁷ Si se considera a la inactividad física como el promotor de acumulación de grasa visceral e inflamación crónica, puede esperarse que el desuso muscular promueva la resistencia a la IL-6 y su correspondiente aumento en los niveles circulantes de IL-6 por exceso de tejido adiposo.

DISMINUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN MEDIANTE ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física desempeña un papel importante en la mediación de la carga inflamatoria tanto en circunstancias agudas como crónicas. Existe evidencia sobre la incorporación de hábitos saludables (actividad física y alimentación), derivada de estudios de cohorte o intervenciones (**Tabla 1**) sobre los efectos del ejercicio agudo en la inflamación mediante la evaluación de citocinas producidas por el músculo denominadas “miocinas”, mientras que los efectos en el largo plazo del ejercicio sobre la inflamación se observan principalmente en citocinas derivadas del tejido adiposo denominadas “adipocinas”.⁶ Resulta necesario considerar que la clasificación de la actividad física en la literatura puede no coincidir con la realidad interpretativa de la terminología aplicada y las intervenciones.

En el largo plazo se esperaría, con la implementación de actividad física o ejercicio, una reducción en el tejido adiposo y, por ende, la reducción de la inflamación.⁵ Es importante considerar que la severidad de la inflamación ocasionada por el ejercicio está directamente relacionada con el tipo, duración e intensidad de la sesión de ejercicio, así como del estado de entrenamiento de la persona; entendiendo la duración como el volumen o tiempo neto de exposición al ejercicio que se ejecuta sin considerar las micropausas, macropausas o traslados y la intensidad, como la cercanía o lejanía al umbral anaerobio del sujeto en función de los MET (unidad de medición metabólica), frecuencia cardiaca, fuerza vencida o milimol de lactato que desarrolle el sujeto durante la ejecución de movimientos. Existen algunas pautas teóricas y prácticas que determinan la intensidad del movimiento según los rangos de movilidad angular por articulación, pero estas llevan error de acuerdo con el grado de adaptación de quien realiza los movimientos.

PREVALENCIA DE LA INACTIVIDAD FÍSICA, EXCESO DE TEJIDO ADIPOSO Y ASOCIACIÓN CON MORTALIDAD

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, 17.3% de la población mayor de 20 años no cumplió con los criterios mínimos establecidos por la Organización

Tabla 1. Evidencia sobre los efectos de la actividad física o el ejercicio en la inflamación

Población y diseño de estudio (autor, año)	Características de actividad física o ejercicio	Resultados en citocinas pro- y antiinflamatorias
<p>Revisión sistemática y metaanálisis de 1,250 personas sanas de 40 a 95 años (11 ensayos clínicos aleatorizados) con el objetivo de evaluar el efecto del ejercicio aeróbico en marcadores de inflamación (Zheng, 2019)⁸</p>	<p>La intervención consistió en cualquier estilo de ejercicio aeróbico o combinado (Tai chi, caminadora, ejercicios de banco, otros estudios no describen la intervención). Duración mínima: 8 semanas con al menos 3 sesiones a la semana de 20-90 min. 8 estudios reportaron una intensidad de 45-80% de la FCM</p>	<p>Resultados en 7 estudios: disminución de PCR (SMD=0.53; IC 95%: 0.26-0.11, p=0.0002), comparado con control Resultados en 5 estudios: disminución de TNF-α (SMD=0.75, IC 95%: 0.31-1.19, p=0.0007) Resultados en 6 estudios: disminución de IL-6 (SMD=0.75, IC 95%: 0.31-1.19, p=0.0007), comparado con control</p>
<p>Estudio transversal con 3,289 personas de 50-70 años. Asociación entre niveles de actividad física y perfil de inflamación. (Yu, 2009)⁹</p>	<p>Actividad física por autorreporte utilizando el IPAQ</p>	<p>Las personas con niveles bajos, medios y altos de actividad física tuvieron concentraciones plasmáticas de PCR: 1.58, 1.74 y 1.27 mg/l (p=0.0138), respectivamente. En el modelo multivariado ajustado, las personas con niveles de ejercicio elevados tuvieron menos riesgo de síndrome metabólico (OR=0.68, IC 95%: 0.54-0.85, p=0.001) comparado con personas con niveles menores de actividad física</p>
<p>Ensayo clínico aleatorizado con 42 hombres sedentarios de 45-64 años (Thompson, 2010)¹⁰</p>	<p>Intervención por 6 meses. Las modificaciones a los ejercicios se hicieron cada 2 semanas, la duración de cada sesión era de 30-60 min, 3-4 sesiones a la semana con una intensidad de 50-70% del VO₂max</p>	<p>En el grupo experimental se observó disminución en IL-6 (1.31+0.78 pg/ml* basal comparado con 1.14+0.69 pg/ml* en la semana 26). Sin cambios en PCR o ICAM-1 vs. controles que mantuvieron sus actividades y estilo de vida "habituales". 2 semanas después a la intervención (sin entrenamiento), se observó reversión de la IL-6 circulante a los niveles previos a la intervención, lo que apunta a una influencia directa del entrenamiento</p>
<p>Efectividad de intervención basada en promoción de caminata en una comunidad escocesa, 48 personas de 48 años, en promedio (Gray, 2009)¹¹</p>	<p>Intervención por 12 semanas. En el grupo experimental se incrementó gradualmente la caminata 3 mil pasos 5 días a la semana: de 6,682 a 10,182 pasos/día en comparación con el control, que se mantuvo en 6,356 pasos/día</p>	<p>Sin cambios en PCR, IL-6, sIL-6R, TNF-α, sTNFR1, sTNFR2</p>

<p>Ensayo clínico aleatorizado que evaluó el efecto del entrenamiento, dieta o combinación para disminuir de peso y marcadores de inflamación circulantes en 79 personas con obesidad (Christiansen, 2010)¹²</p>	<p>Intervención por 12 semanas, se generaron 3 grupos aleatorios: 1) Ejercicio 2) Dieta hipocalórica 3) Dieta y ejercicio No se describen las sesiones supervisadas de ejercicio aeróbico, 3 sesiones/semana de 60-75 min</p>	<p>VO₂max incrementó 14% en el grupo de ejercicio y 18% en el grupo de dieta y ejercicio No se observaron cambios en los marcadores de inflamación circulantes en el grupo que realizó sólo ejercicio (IL-6, IL-15, IL-18, MCP-1, MIP1α) En los otros 2 grupos se observó disminución significativa en peso corporal (11.2 y 12.2 kg) y en el grupo de ejercicio y dieta disminución significativa de niveles de IL-6 (p<0.05)</p>
<p>Ensayo clínico con 12 personas con sobrepeso/obesidad de 23.7 años en promedio (Leggate M, 2012)¹³</p>	<p>Intervención: entrenamiento intermitente de alta intensidad (HIIT) 3 sesiones/semana durante 2 semanas. 10 intervalos de 4 min VO₂max: 85% (equivalente a 89.5% de la FCM)</p>	<p>Disminución en plasma de sIL-6R; p=0.050, disminución de IL-6 en tejido adiposo de 33% (p=0.036)</p>

FCM: frecuencia cardiaca máxima; PCR: proteína C reactiva; SMD: diferencia media estandarizada; IPAQ: Cuestionario Internacional de Actividad Física; VO₂max: volumen máximo de oxígeno consumido durante un minuto de ejercicio intenso; ICAM-1: marcador de disfunción endotelial; *interacción tratamiento x tiempo.
 Fuente: Zheng et al., 2019,⁸ Yu et al., 2009,⁹ Thompson et al., 2010,¹⁰ Gray et al., 2009,¹¹ Christiansen et al., 2010¹² y Leggate et al., 2012.¹³

Mundial de la Salud (OMS) para ser considerada físicamente activa; es decir, semanalmente realizaba menos de 150 minutos de actividad física moderada/vigorosa. Como indicador de sedentarismo, el tiempo promedio frente a la pantalla reportado fue de 3.5 horas.

En cuanto a presencia de tejido adiposo excesivo, si se toma la circunferencia de cintura como referencia, 88.4% presentaba obesidad abdominal (hombres: más de 90 cm y mujeres: más de 80 cm), en tanto que la prevalencia de sobrepeso/obesidad utilizando el Índice de Masa Corporal (IMC) fue de 75.2% en población mayor a 20 años.¹⁴ Se estima que la inactividad física causa 6% de la carga mundial de enfermedades coronarias, 7% de diabetes tipo 2, 10% de cáncer de mama y de colon y 9% de muerte prematura, lo que equivale a aproximadamente cinco millones de fallecimientos anuales relacionados con la inactividad física.¹⁵

El Estudio de Salud en Hombres de California (n=82,695) con seguimiento a 10 años reportó que el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca en personas con bajo nivel de actividad física era de 52% y el riesgo para las personas con moderado nivel de actividad física era de 17%, comparado con las personas que tenían los niveles más altos de actividad física.¹⁶

BENEFICIOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

Además de ser una asignatura curricular desde la educación básica, el ejercicio y la actividad física significan grandes beneficios a la salud, ya que el estímulo metódico lleva al organismo a niveles de estrés similares a algunos procesos patológicos, de tal suerte que, al estar el sistema inmunológico adaptado al ejercicio físico, se incrementa la eficiencia sistémica y responde ante la enfermedad como si se tratara de exposición al esfuerzo. Por ejemplo, la sensación de malestar por el aumento de lactato en sangre (dolor, ardor y calor por las contracciones severas del músculo esquelético) sentida por todas las personas, es mejor tolerada por quienes están acostumbrados al ejercicio vigoroso. Otro ejemplo es el consumo de chile: una cantidad saludable de capsaicina promueve la adaptación al efecto del picante.

Lo anterior concuerda con la reiterada promoción de instituciones como el ACSM, la OMS y las guías internacionales sobre el cuidado de las progresiones en ejercicio físico para disminuir el riesgo de lesión e inflamación (tanto por el incremento en la actividad física como por la disminución del tejido adiposo).

El seguimiento a 46 años de una cohorte de hombres encontró una asociación de cada ml/kg/min de $VO_2\text{max}$ (IC 95%: 30-61; $p < 0.001$) con 45 días más de vida,¹⁷ ya que el aumento del consumo máximo de oxígeno está vinculado con la aproximación al umbral anaerobio y este es proporcional a sustancias proinflamatorias en el organismo, como el ácido láctico.

CONCLUSIONES

Es posible diferenciar la actividad del ejercicio físico en función del objetivo y la acciones que se tomen para realizarlo; mientras que la primera puede ser simple o compleja, no siempre se sabe o busca un efecto determinado con ella, mientras que con el ejercicio siempre se busca un efecto del estímulo que promueva la exposición al esfuerzo, este requiere del uso de algunos componentes derivados del entrenamiento deportivo que son el volumen, intensidad, densidad, métodos de ejercicio y ruta metabólica predominante.

En lo que a la salud refiere, la actividad y el ejercicio físico promueven un constante proceso de adaptación a los efectos biológicos de la degradación de los sustratos energéticos y a su eficiencia, por lo que no sólo a nivel metabólico es posible el beneficio, también a nivel biomecánico, propiciando la funcionalidad, la disminución de tejidos pautas para la inflamación no deseada (como el tejido adiposo) y el aumento en el porcentaje de tejidos que promueven la inflamación benéfica (tejido muscular).

FUENTES CONSULTADAS

1. Caspersen CJ, Powell KE, Cristenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-131.
2. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-1359.
3. Lewis TJ, Trempe CL. Chapter 7. Inflammation - Friend or foe? En Lewis TJ, Trempe CL. *The end of Alzheimer's*. 2da edición, Academic Press, 2017.
4. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1379-1406.
5. Metsios GS, Moe RH, Kitas GD. Exercise and inflammation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(2):101504.
6. Nimmo MA, Leggate M, Viana JL, King JA. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(Suppl3):51-60.
7. Burini RC, Anderson E, Durstine JL, Carson JA. Inflammation, physical activity, and chronic disease: An evolutionary perspective. *Sports Med Health Sci.* 2020;2(1):1-6.
8. Zheng G, Qiu P, Xia R et al. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:98.
9. Yu Z, Ye X, Wang J et al. Associations of physical activity with inflammatory factors, adipocytokines, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese people. *Circulation.* 2009;119(23):2969-2977.
10. Thompson D, Markovitch D, Betts JA et al. Time course of changes in inflammatory markers during a 6-mo exercise intervention in sedentary middle-aged men: a randomized-controlled trial. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(4):769-779.
11. Gray SR, Baker G, Wright A et al. The effect of a 12 week walking intervention on markers of insulin resistance and systemic inflammation. *Prev Med.* 2009;48(1):39-44.
12. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(4):E824-831.
13. Leggate M, Carter WG, Evans MJC et al. Determination of inflammatory and prominent proteomic changes in plasma and adipose tissue after high-intensity intermittent training in overweight and obese males. *J Appl Physiol* (1985). 2012;112(8):1353-1360.
14. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020.
15. Baggish AL, Eijsvogels TMH. The optimal dose of exercise. En: Pressler A, Niebauer J (eds). *Textbook of sports and exercise cardiology*. Suiza: Springer Nature, 2020:861-878.
16. Young DR, Reynolds K, Sidell M et al. Effects of physical activity and sedentary time on the risk of heart failure. *Circ Heart Fail.* 2014;7(1):21-27.
17. Clausen JSR, Marott JL, Holtermann A et al. Midlife cardiorespiratory fitness and the long-term risk of mortality: 46 years of follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(9):987-995.

COP(V)ID-19 Y OTROS PLACERES. IMPACTO DEL CAFÉ, VINO Y EJERCICIO

Cira Santillán Díaz, Silvia Denise Ponce Campos

*Tu cuerpo es ese vino que, sin tocarlo,
te embelesa.
Ese color que la pupila atrapa.
Es el sabor, tu cuerpo, de esos años de espera
religiosa.*

*Ese sabor que enciende los motivos
en esa vid que crece en mi campo
y con pasión cultivo
y al beberlo relaja los sentidos*

Tomás Uriarte, fragmentos

RESUMEN

La pandemia provocada por el SARS-CoV-2 representó un reto en la salud humana. El confinamiento, medida establecida para disminuir la propagación, generó cambios en los estilos de vida, incluyendo los hábitos alimentarios y la realización de actividad física.

La evidencia científica ha demostrado algunos beneficios del consumo moderado de café y vino tinto, así como de la realización regular de actividad física en pacientes infectados por SARS-CoV-2, sobre todo en aquellos con presencia de comorbilidades.

INTRODUCCIÓN

La pandemia del síndrome respiratorio agudo en humanos provocado por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2)¹ representó un reto enorme a la salud humana y provocó cambios

repentinos en el estilo de vida con consecuencias sociales y económicas muy graves. El confinamiento, como medida para disminuir la propagación y la demanda de atención médica, generó cambios en las rutinas laborales, sociales e incluso en los hábitos alimenticios de los individuos, así como en el incremento de la prevalencia de padecimientos como depresión y ansiedad.

Por otro lado, la evidencia científica ha demostrado que los pacientes con antecedentes de comorbilidades, diabetes e hipertensión entre las más importantes, así como el índice de triglicéridos y glucosa se asociaron con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes que padecieron COVID-19.^{2,3}

MECANISMO DE ACCIÓN DEL VIRUS

Los coronavirus patógenos humanos SARS-CoV y SARS-CoV-2 ingresan a la célula mediante la unión con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés). La ACE2 genera péptidos RAS (sistema renina-angiotensina) adicionales, como la angiotensina 1-7 (A1-7), asociada con las funciones únicas de este sistema multifacético.

La regularización al alza del eje ACE-Ang II-AT1R conduce a efectos proinflamatorios, defectos secretores de insulina y aumento de la resistencia a la insulina en personas con niveles anormales de lípidos y otras alteraciones metabólicas, como el caso del síndrome metabólico y la diabetes. De forma paralela, hay una regulación a la baja del eje ACE2/Ang-(1-7)/Mas y, por lo tanto, disminuyen los efectos antiinflamatorios y la protección contra la pancreatitis y la resistencia a la insulina. Se ha propuesto que el eje ACE2/Ang-(1-7)/Mas ya comprometido en la diabetes/resistencia a la insulina se somete a tensión adicional debido a la unión del virus con el ACE2 para ingresar a la célula huésped.

Los receptores ACE2 se expresan en pulmón, intestino, riñón, vasos sanguíneos, cardiomiocitos, células inmunitarias y otras estructuras. Dado que el receptor ACE2 se expresa también en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, se propone que, al estar presente en estos órganos sensibles a la insulina, puede desempeñar un papel en la regulación de la sensibilidad a la insulina y a la homeostasis de la glucosa. La expresión de estos receptores disminuye en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) y disfunción renal. También se ha propuesto que la disminución de dicha expresión y el uso de antagonistas del sistema RAS pueden contribuir a un mal pronóstico en pacientes con COVID-19. Además, se informa que las variantes genéticas de estos receptores ACE2 están asociadas con DT2, hipertensión, dislipidemia, aterosclerosis carotídea y remodelación del ventrículo izquierdo.³

IMPACTO DEL CAFÉ EN LA COVID-19

El café, esa infusión de granos tostados y molidos, es una de las bebidas más consumidas en el mundo. Sus efectos sobre la salud humana son evidentes, sobre todo en cuanto a la

cantidad de cafeína que se consume. Entre los múltiples efectos benéficos de esta bebida destacan el aumento a la sensibilidad a la insulina y la absorción de glucosa en el músculo esquelético. Algunos estudios de largo plazo han identificado que los fitoquímicos del café y el cacao afectan la fosforilación de la vía de señalización del receptor de insulina y estimulan la translocación de GLUT-4, aumentando el uso de glucosa intracelular, la respuesta a la insulina y el metabolismo de la glucosa.^{4,5}

Se ha descrito que la cafeína tiene efectos inmunomoduladores, ya que la administración de 6 mg/kg aumenta la producción de linfocitos TCD8+ y la actividad de las células natural killer (NT), ambos son los primeros en combatir al virus. La cafeína, además, inhibe la producción de TNF- α y la expresión del inflammasoma NLRP3 (receptor NOD3) y su actividad por la vía de la proteína quinasa activadora mitógena-factor nuclear kappa-beta (MAPK/NF- κ), lo que disminuye la producción de IL-1 β e IL-18. Asimismo, inhibe la entrada del virus, bloqueando tanto el complejo RBD (dominio de unión al receptor de la subunidad S viral) como a ACE2 y también inhibe la proteasa quimi tripsina 3 (3CLpro), sustancia que se requiere para la transcripción y replicación viral.⁶

El ácido clorogénico, el polifenol dietético biológicamente activo más abundante en el café, es responsable de mejorar diversos factores de riesgo cardiometabólicos; además, algunos de sus derivados mostraron *in vitro* un potente efecto antiviral contra el virus sincitial respiratorio (VSR), probablemente actuando en un paso de la replicación, luego de la entrada intracelular.^{7,8} Estos datos sugieren que el consumo de café puede representar una estrategia benéfica adicional en el control de enfermedades virales; sin embargo, falta evidencia de estudios *in vivo* sobre este posible efecto.

Por otro lado, se ha identificado que dosis bajas a moderadas de cafeína (de dos a cinco tazas de café al día) mejoran el tono hedónico (el grado de agrado o desagrado asociado con un estado anímico) y reducen la ansiedad.⁹

IMPACTO DEL VINO TINTO EN LA COVID-19

El vino tino es una popular bebida alcohólica que se ha consumido durante muchos años. Los beneficios de su consumo moderado han sido ampliamente reportados por la literatura científica, las principales vías biológicas incluyen efectos antioxidantes, reguladores de lípidos y antiinflamatorios y, en esta línea, la ingesta de vino tinto se ha relacionado con un menor riesgo de enfermedad coronaria. Se estima que tanto los componentes alcohólicos como los polifenólicos (resveratrol, catequina, epicatequina, quercetina y antocianina) del vino contribuyen a estos efectos beneficios.^{10,11}

El resveratrol es un polifenol y un potente antioxidante que se encuentra de manera abundante en la uva y en el vino tinto, principalmente. Pertenece a la familia de fitoquímicos de fitoalexinas, que son compuestos similares a los antimicrobianos producidos por las plantas en respuesta a una infección fúngica o al estrés fisiológico. Posee propiedades antioxidantes, antitumorales, antivirales y de eliminación de radicales libres, mejora el estado

cardiometabólico y el riesgo de enfermedades cardiovasculares; además, se ha evidenciado que puede desactivar el sistema renina-angiotensina y desempeña un papel protector al regular al alza la ACE2. Hay evidencias de que inhibe al coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), prolonga la supervivencia celular después de la infección por el virus y demuestra actividad antiviral contra otros virus.^{3,10-15} Un estudio observó que los pacientes que usualmente tomaban vino tuvieron de 10 a 17% menos probabilidad de desarrollar COVID-19.¹⁶

IMPACTO DEL EJERCICIO EN LA COVID-19

La actividad física es benéfica para la salud, pues contribuye a disminuir riesgos cardiovasculares, reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica y remodela favorablemente la hipertrofia ventricular izquierda, así como los efectos del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina.¹⁷ Realizar ejercicio de manera regular ha demostrado mejorar las condiciones clínicas asociadas con la COVID-19 e, incluso, disminuye el riesgo de desarrollar enfermedad grave o muerte.¹⁸

El tipo y la intensidad del ejercicio influyen en el efecto que generan: el ejercicio de alta intensidad limita los factores de inflamación, especialmente en pacientes con obesidad. Sin embargo, es importante establecer un plan de ejercicio personalizado, sobre todo de forma progresiva, ya que la exposición aguda a ejercicio intenso puede aumentar sustancias inflamatorias, generando un efecto perjudicial.¹⁹

El confinamiento debido a la pandemia por COVID-19 generó drásticos cambios en el estilo de vida de las personas y, en consecuencia, la actividad física se vio muy reducida. De acuerdo con una revisión,²⁰ algunos de los beneficios potenciales del ejercicio postCOVID-19 son los siguientes:

- *Beneficio para la salud inmunológica.* El ejercicio actúa como un adyuvante para estimular al sistema inmunológico al inducir adaptaciones mitocondriales y al estimular la generación de células y la vigilancia inmunitaria. El estado físico puede ser un factor modificable determinante para la promoción de adaptaciones metabólicas y funcionales en los linfocitos T y en los monocitos, contrarrestando los ambientes inflamatorios causados por el tejido adiposo expandido y por el sedentarismo, así como retrasar la inmunosenescencia provocada por el envejecimiento. La liberación regular de citocinas antiinflamatorias (IL-6, IL-7, IL-10 e IL-15) derivadas del músculo durante el ejercicio, así como la inhibición de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-18, TNF- α) son parte de los efectos fundamentales de realizar ejercicio.
- *Controlar y mitigar síndromes físicos.* Se ha demostrado que el ejercicio protege contra el deterioro funcional en adultos mayores durante situaciones de encierro/confinamiento por COVID-19. El entrenamiento de fuerza confiere ventajas multisistémicas únicas al sistema musculoesquelético, tanto morfológicos como neurales y regulan el metabolismo de todo el cuerpo.

- *Tratar complicaciones pulmonares.* En enfermedades pulmonares, el entrenamiento de resistencia y fuerza ayuda a mejorar el consumo máximo de oxígeno pulmonar, a reducir el estrés oxidativo y a incrementar el tamaño y la fuerza muscular, así como la capacidad funcional y optimiza la calidad de vida. Un programa de rehabilitación pulmonar posterior a la hospitalización por COVID-19 mejora la función respiratoria, la movilidad, la función psicológica y la calidad de vida.
- *Mejorar la salud cardiovascular.* El ejercicio es una herramienta terapéutica esencial para mejorar la salud cardiovascular al incrementar la biogénesis y función mitocondrial, restaurar y favorecer la vasculatura (remodelación cardiaca, angiogénesis, expansión del volumen sanguíneo) y la liberación de miocinas del músculo esquelético que preservan o aumentan la función cardiovascular.
- *Estimular la plasticidad cerebral y aumentar el bienestar psicológico.* El ejercicio induce cambios neuroquímicos y estructurales principalmente a través de la liberación de miocinas inducidas por la contracción y el factor neurotrófico derivado del cerebro, provocando neurogénesis y sinaptogénesis, particularmente en la circunvolución dentada del hipocampo, lo que promueve la plasticidad cerebral y previene la disfunción cognitiva. El ejercicio ha demostrado ser eficaz para combatir la disautonomía, frecuente entre las personas con síndrome postCOVID-19, al restaurar la hemodinámica erguida, normalizar la respuesta renal-suprarrenal y mejorar la calidad de vida. Además, el ejercicio moderado ayuda a mejorar el bienestar mental y físico.²⁰

CONCLUSIONES

Los efectos benéficos que conlleva el consumo moderado de café y vino tinto, así como la realización regular de ejercicio y actividad física son importantes para el tratamiento de la COVID-19, sus comorbilidades y otras condiciones metabólicas y cardiovasculares.

FUENTES CONSULTADAS

1. Astuti I, Ysrafi L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):407-412.
2. Kammar-García A, Vidal-Mayo JJ, Vera-Zertuche JM et al. Impact of comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-positive patients: a retrospective analysis in a national cohort. *Rev Invest Clin.* 2020;72(3):151-158.
3. Semiz S, Serdarevic F. Prevention and management of type 2 diabetes and metabolic syndrome in the time of COVID-19: should we add a cup of coffee? *Front Nutr.* 2020;7:581680.
4. Rebollo-Hernanz M, Zhang Q, Aguilera Y et al. Relationship of the phytochemicals from coffee and cocoa by-products with their potential to modulate biomarkers of metabolic syndrome *in vitro*. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(8):279.
5. Reis CEG, Dórea JG, da Costa THM. Effects of coffee consumption on glucose metabolism: a systematic review of clinical trials. *J Tradit Complement Med.* 2018;9(3):184-191.
6. Romero-Martínez BS, Montañón LM, Solís-Chagoyán H et al. Possible beneficial actions of caffeine in SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5460.
7. Tajik N, Tajik M, Mack I, Enck P. The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic component in coffee, on health: a comprehensive review of the literature. *Eur J Nutr.* 2017;56(7):2215-2244.

- 8.** Sinisi V, Stevaert A, Berti F et al. Chlorogenic compounds from coffee beans exert activity against respiratory viruses. *Planta Med.* 2017;83(7):615-623.
- 9.** Nehlig A. Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimers Dis.* 2010;20(Suppl1):S85-S94.
- 10.** Castaldo L, Narváez A, Izzo L et al. Red wine consumption and cardiovascular health. *Molecules.* 2019;24(19):3626.
- 11.** Golan R, Gepner Y, Shai I. Wine and health-New evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2019;72(Suppl1):55-59.
- 12.** Lin SC, Ho CT, Chuo WH et al. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):144.
- 13.** Marinella MA. Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2020;74(9):e13535.
- 14.** Horne JR, Vohl MC. Biological plausibility for interactions between dietary fat, resveratrol, ACE2, and SARS-CoV illness severity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(5):E830-E833.
- 15.** Abba Y, Hassim H, Hamzah H, Noordin MM. Antiviral activity of resveratrol against human and animal viruses. *Adv Virol.* 2015;2015:184241.
- 16.** Dai XJ, Tan L, Ren L et al. COVID-19 risk appears to vary across different alcoholic beverages. *Front Nutr.* 2022;8:772700.
- 17.** Hegde SM, Solomon SD. Influence of physical activity on hypertension and cardiac structure and function. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(10):77.
- 18.** Yan Z, Spaulding HR. Extracellular superoxide dismutase, a molecular transducer of health benefits of exercise. *Redox Biol.* 2020;32:101508.
- 19.** Rahmati-Ahmadabad S, Hosseini F. Exercise against SARS-CoV-2 (COVID-19): Does workout intensity matter? (A mini review of some indirect evidence related to obesity). *Obes Med.* 2020;19:100245.
- 20.** Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero A et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10):5329.

DISBIOSIS INTESTINAL. INFLAMACIÓN Y FUNCIÓN PULMONAR

María Fernanda García Cedillo, Laura Flores Cisneros,
Josealberto Sebastiano Arenas Martínez

*No asesinemos un sentimiento
dejemos que muera de vejez,
de inanición, de tristeza acaso,
en alguna parte de nosotros*

Tomás Uriarte

RESUMEN

Se sabe que la microbiota intestinal está estrechamente asociada con el tracto respiratorio, y que algunas especies bacterianas específicas son capaces de influir en la patogénesis de las enfermedades respiratorias, lo que podría estar mediado por la remodelación de las respuestas inmunitarias sistémicas. Investigaciones futuras ayudarán a presentar un cuadro completo del eje intestino-pulmón, las interacciones de otros microorganismos como hongos, virus y arqueas en el eje intestino-cerebro, así como la identificación de nuevas y más eficaces terapias.

INTRODUCCIÓN

Es importante comprender la influencia de la microbiota intestinal y los metabolitos producidos por ella en el funcionamiento de diferentes órganos del cuerpo humano. Una de las principales causas asociadas con el daño orgánico son, precisamente, las alteraciones de la microbiota intestinal.¹

Las interacciones entre la microbiota y el huésped son vitales para el desarrollo del sistema inmune normal; sin embargo, los cambios en el estilo de vida han provocado un desequilibrio en este proceso.² Las alteraciones en la composición y función de la microbiota dan lugar a un estado de “disbiosis”, el cual no sólo afecta al intestino, sino que puede conducir a la inflamación en todo el cuerpo y a la infección bacteriana patógena, capaz de causar enfermedades en sitios tan distales como el pulmón.³

Los factores fisiopatológicos que llevan a la disbiosis intestinal pueden dividirse en factores exógenos y endógenos. Los primeros son las dietas altas en grasas y bajas en fibra, el tabaquismo y la exposición a los antibióticos en los primeros tres años de vida. Con respecto a los endógenos, se considera que la manera de nacimiento desempeña un papel importante en la diversidad de microorganismos que colonizarán el tracto digestivo del recién nacido; se han descrito alteraciones en su composición en niños nacidos por cesárea.³⁻⁵

DESEQUILIBRIO BACTERIANO Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

El desequilibrio entre las cepas bacterianas en el intestino y el pulmón pueden conducir al desarrollo de alteraciones inmunológicas y a respuestas inflamatorias inapropiadas, lo cual es crucial para el desarrollo de enfermedades respiratorias como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el cáncer de pulmón y diversas infecciones respiratorias.⁴⁻⁶

ASMA

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por la restricción reversible del flujo de aire y la hiperreactividad de las vías respiratorias.⁷ La colonización microbiana temprana de los tejidos de la mucosa respiratoria durante la infancia tiene influencia en el largo plazo, como el desarrollo de enfermedades durante la vida. La ausencia de gérmenes y la exposición a antibióticos en los primeros años de vida se asocian con una mayor susceptibilidad a alergias y asma.⁸

En estudios realizados en humanos, la disbiosis intestinal y pulmonar caracterizada por una diversidad bacteriana reducida se correlacionó con el asma;⁹ la microbiota intestinal de los niños con riesgo de asma mostraba disbiosis microbiana acompañada de niveles reducidos de acetato fecal.

El restablecimiento de cuatro géneros bacterianos cuya abundancia es reducida en niños con riesgo de asma mejoró la inflamación de las vías respiratorias en ratones sin gérmenes;^{10,11} sin embargo, se necesitan estudios adicionales para establecer un vínculo causal entre la disbiosis y la respuesta inflamatoria en el asma en los humanos.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La EPOC tiene una alta incidencia y mortalidad a nivel mundial; es causada por anomalías de las vías respiratorias y alveolares y se caracteriza por una limitación irreversible al flujo aéreo.¹²

Se ha demostrado la coexistencia de EPOC y enfermedades gastrointestinales crónicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII); un estudio observó que el tabaquismo es la principal causa de desarrollo de la EPOC y se asocia con una comunidad microbiana peculiar y la respuesta inmunitaria del tracto gastrointestinal.¹³ Desafortunadamente, pocos estudios han informado sobre la microbiota intestinal en pacientes con EPOC.

De igual forma, existen pocos estudios sobre el efecto probiótico y la conexión entre la microbiota intestinal y la EPOC. Por ejemplo, la suplementación intragástrica con *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium breve* en ratones con EPOC atenuó la inflamación de las vías respiratorias y el daño alveolar.⁴ En estudios *in vitro*, ambos prebióticos mostraron efecto antiinflamatorio similar en la inflamación inducida por el humo de cigarro en macrófagos humanos.¹⁴ A pesar de estos hallazgos, se necesitan estudios adicionales en pacientes con EPOC para investigar y confirmar el papel que desempeña la microbiota intestinal en el desarrollo o exacerbación de la enfermedad.

CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es uno de los tumores malignos con mayor crecimiento en morbilidad y mortalidad. Varias investigaciones han evaluado las alteraciones de la microbiota con la presencia de cáncer de pulmón; se cree que los antibióticos alteran la microbiota intestinal y un amplio estudio demográfico descubrió que la exposición a ciertos antibióticos, como la penicilina, las cefalosporinas o los macrólidos, se asociaba con un mayor riesgo de cáncer de pulmón, lo que sugería una estrecha correlación entre la microbiota intestinal y el cáncer de pulmón.¹⁵

Se ha informado de una diferencia significativa en la diversidad bacteriana de los sujetos con cáncer de pulmón comparado con controles sanos.¹⁶ Adicionalmente, los pacientes con cáncer de pulmón tenían mayor abundancia del género *Enterococcus* y un nivel reducido del filo *Actinobacteria* y del género *Bifidobacterium*, comunidades microbianas que podrían ser potenciales biomarcadores de la carcinogénesis pulmonar.¹⁷

INFECCIONES RESPIRATORIAS

La microbiota intestinal aporta beneficios esenciales a la inmunidad de la mucosa pulmonar y desempeña funciones protectoras en la infección respiratoria al impulsar distalmente la respuesta del huésped a las infecciones pulmonares.³⁻⁴

En ratones con disminución de la diversidad de la microbiota, en los que se realizó un trasplante de microbiota fecal (TMF), se observó mejoría en la defensa del huésped contra la neumonía.¹⁸ Estudios en modelos animales han sugerido que la administración oral de probióticos (*Bifidobacterium longum* 51A, *Lactobacillus brevis* KB290 y *Bifidobacterium longum* MM-2) no sólo puede proteger contra la neumonía bacteriana, sino que también contribuye a acelerar la recuperación de la infección viral respiratoria. Estos hallazgos han aportado información al conocimiento del papel crucial que desempeña la microbiota intestinal en la infección respiratoria.¹⁹⁻²¹

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno metabólico hereditario cuyo principal síntoma es la producción de una mucosidad espesa y viscosa que obstruye las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal, esto ha sugerido una estrecha relación entre el intestino y pulmón.³

En el tracto intestinal de los pacientes con FQ se observa un aumento de *Firmicutes*, una disminución de *Bacteroidetes* y un cambio significativo de los metabolitos bacterianos,²² por lo que el desequilibrio bacteriano de la FQ puede contribuir a la inflamación mediante la disminución de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y, quizá, ayude a incrementar las tasa de cáncer de colon a edades tempranas.²³ De igual manera, estudios previos han evaluado la microbiota intestinal en pacientes con FQ en comparación con controles sanos, encontrando una disminución significativa de diversidad bacteriana.⁴

CONCLUSIONES

Los posibles mecanismos por los que la microbiota intestinal ejerce un efecto inmunomodulador sistémico no se conocen del todo, pero pueden estar implicadas diferentes vías, entre ellas la regulación de las poblaciones de células T extraintestinales, el desarrollo de la tolerancia inmunitaria oral a través de las células T reguladoras (Treg), la producción de AGCC y la regulación de la inflamación sistémica.²⁴

Con el creciente conocimiento de la microbiota intestinal, cada vez se presta más atención al eje intestino-pulmón, que desempeña un papel importante en la salud y la enfermedad. La disbiosis intestinal afecta el funcionamiento de órganos locales y distales, pero aún no está claro si los cambios en la microbiota intestinal afectan por igual a los órganos distantes. Sin embargo, para conocer mejor los efectos que pueden tener estas interacciones se necesitan estudios más amplios, análisis específicos y ensayos clínicos controlados.

FUENTES CONSULTADAS

1. Anand S, Mande SS. Diet, microbiota, and gut-lung connection. *Front Microbiol.* 2018;9:2147.
2. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(1):55-63.
3. Tan JY, Tang YC, Huang J. Gut microbiota and lung injury. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1238:55-72.
4. Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L et al. The gut microbiota and respiratory diseases: new evidence. *J Immunol Res.* 2020;2020:2340670.
5. Chu S, Chen Q, Chen Y et al. Cesarean section without medical indication and risk of childhood asthma, and attenuation by breastfeeding. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184920.
6. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474(11):1823-1836.
7. Kang YB, Cai Y, Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(3):305-309.
8. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232.
9. Bisgaard H, MN Hermansen, Buchvald F et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med.* 2007;357(15):1487-1495.
10. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriou PA et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7(307):307ra152.

11. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):75-93.
12. Yang W, Li F, Li C et al. Focus on Early COPD: definition and early lung development. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:3217-3228.
13. Lee SH, Yun Y, Kim SJ et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study. *J Clin Med.* 2018;7(9):282.
14. Mortaz E, Adcock IM, Ricciardolo FLM et al. Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium breve* on cigarette smoke activated human macrophages. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136455.
15. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation-Another step in understanding the role of the human microbiota? *Eur J Cancer.* 2015;51(17):2655-2664.
16. Zhuang H, Cheng L, Wang Y et al. Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:112.
17. Zhang WQ, Zhao SK, Luo JW et al. Alterations of fecal bacterial communities in patients with lung cancer. *Am J Transl Res.* 2018;10(10):3171-3185.
18. Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016;65(4):575-583.
19. Vieira AT, Rocha VM, Tavares L et al. Control of *Klebsiella pneumoniae* pulmonary infection and immunomodulation by oral treatment with the commensal probiotic *Bifidobacterium longum* 5(1A). *Microbes Infect.* 2016;18(3):180-189.
20. Waki N, Yajima N, Suganuma H et al. Oral administration of *Lactobacillus brevis* KB290 to mice alleviates clinical symptoms following influenza virus infection. *Lett Appl Microbiol.* 2014;58(1):87-93.
21. Kawahara T, Takahashi T, Oishi K et al. Consecutive oral administration of *Bifidobacterium longum* MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model. *Microbiol Immunol.* 2015;59(1):1-12.
22. Li L, Somerset S. The clinical significance of the gut microbiota in cystic fibrosis and the potential for dietary therapies. *Clin Nutr.* 2014;33(4):571-580.
23. Garg M, Ooi CY. The enigmatic gut in cystic fibrosis: linking inflammation, dysbiosis, and the increased risk of malignancy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(2):6.
24. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6:1085.

SOPORTE NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CRÍTICO

Luis Roberto García Castañeda, Angélica León
Téllez Girón

*Porque todo en la vida,
aunque sé que lastima,
lo que empieza termina.
Y no tengo derecho
de engrillarte a mi lecho
aunque sangre la herida.*

Victor Iturbe

RESUMEN

Pacientes de todo el mundo han saturado los últimos años las unidades de cuidados intensivos, ya sea por presentar síndrome respiratorio agudo severo por SARS-CoV-2 o insuficiencia respiratoria inducida por COVID-19. En este tipo de pacientes, que presentan un estado agudo altamente inflamatorio, la nutrición resulta fundamental para preservar la masa corporal magra, apoyar la función respiratoria y ayudar en la recuperación general. En un paciente en estado crítico, la enfermedad produce disfunción cardiopulmonar y disbiosis, empeorando el proceso en la respuesta inflamatoria, lo que conduce a disfunción celular y posterior falla multiorgánica.

Se ha reportado que la incidencia de desnutrición es muy alta en el paciente crítico. Un estudio encontró que 45% de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos cumplían criterios de desnutrición. Dos factores fundamentales intervienen en la elevada incidencia de desnutrición en el paciente crítico: hipercatabolismo e inadecuado aporte nutricional.

INTRODUCCIÓN

En todo el mundo, las unidades de cuidados intensivos (UCI) se han visto saturadas por pacientes que presentan síndrome respiratorio agudo severo por SARS-Cov-2 o insuficiencia respiratoria inducida por la COVID-19. Esta insuficiencia respiratoria se asemeja al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que es una enfermedad heterogénea y, a pesar del tratamiento oportuno, las tasas de mortalidad varían de 25 a 45%.¹

En sí, el SDRA se define como la aparición de insuficiencia respiratoria, con una relación de presión parcial de oxígeno (PaO_2) a fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) <300 que no puede explicarse por ninguna sobrecarga cardíaca o de volumen, con opacidades bilaterales en la imagen de tórax y que ocurre dentro de los primeros siete días del curso clínico.² La enfermedad se presenta con distintos grados de severidad, hipoxemia y discapacidad mecánica pulmonar.

Utilizando la relación de PaO_2 a FiO_2 , el SDRA puede clasificarse en leve, moderado o grave (en proporciones de <300 , <200 y <100 , respectivamente), lo que se correlaciona con las tasas de mortalidad. Al ingreso a la UCI, 85% de los pacientes con COVID-19 cumplían los criterios de Berlín para SDRA.³

Desde el punto de vista patológico, el SDRA se caracteriza por una vía común de inflamación que da como resultado daño alveolar difuso, proliferación y fibrosis. Primero, los neutrófilos se infiltran en el espacio pulmonar y se produce el edema subsecuente. Esta inflamación origina daño alveolar y respuesta inflamatoria progresiva con liberación de citocinas. Del mismo modo, se cree que la tormenta de citocinas en la COVID-19 media la liberación de prostaglandinas y leucotrienos, lo que resulta en muerte celular.³

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV-2 y que se caracteriza por una serie de manifestaciones clínicas que varía ampliamente, desde una infección asintomática o un cuadro leve de fiebre, tos seca y/o disnea, hasta neumonía. Aunque se estima que la mayoría de la población infectada cursa la enfermedad de forma asintomática o con cuadros leves, existe una proporción de 5-10% de la población infectada que requiere ingreso a UCI y/o ventilación mecánica invasiva (VMI) para su atención.^{4,5}

COMORBILIDADES EN COVID-19

En su informe del 17 de mayo de 2021, la Secretaría de Salud en México mencionó que las principales causas de comorbilidad son hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y tabaquismo, con 19.76, 18.77, 15.94 y 7.22%, respectivamente, de personas fallecidas al 5 de agosto de 2020.⁶

Un estudio publicado en diciembre de 2020 describe la relación dosis-respuesta entre un índice de masa corporal (IMC) elevado y resultados adversos como mayor estancia hospitalaria e incremento del requerimiento de VMI y mortalidad (RR de 1.07 en pacientes con IMC

de 30 a 34 kg/m² [IC 95%: 1.05-1.09] y una RR 1.33 en pacientes con IMC >45 kg/m² [IC 95%: 1.30-1.37]).⁷ Para México, estos hallazgos resultan alarmantes debido al estado nutricional registrado en la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de 2018 (ENSANUT 2018), que reporta a 39.1% de la población con sobrepeso y 36.1% con obesidad, lo que resulta en 75.2% de la población mayor de 20 años con sobrepeso u obesidad.⁷

Aunque la obesidad es un factor de alto riesgo para el desarrollo de COVID-19, es probable que la desnutrición sea un problema más común de lo que se reporta e infravalorado en muchos escenarios en la pandemia debido a diversas razones, entre las que pueden considerarse los efectos fisiológicos propios de la infección por SARS-CoV-2 y los efectos colaterales de las estrategias para el manejo de la enfermedad, que varían de acuerdo con su gravedad y el curso clínico.

Hasta el 14 de septiembre de 2022, se habían acumulado a nivel global cerca de 6'518,351 defunciones, siendo países americanos y africanos los que lideraban la lista, con tasas de letalidad de 4.67 y 7.84%, respectivamente.⁸ Un estudio realizado en Wuhan, China, cuna de la pandemia, reportó que 52.7% de los pacientes mayores de 65 años hospitalizados por COVID-19 estaban desnutridos y 27.5% corría el riesgo de presentar desnutrición.^{9,10}

Estos datos no son del todo sorprendentes, ya que muchos pacientes son incapaces de autoalimentarse, además de debutar con diversas características de la COVID-19 que llevan a una pérdida de peso involuntaria e ingesta deficiente de nutrientes, como disnea, disgeusia, anosmia, anorexia, náuseas, vómito y diarrea, así como periodos hipermetabólicos e hipercatabólicos con sus respectivos aumentos de necesidades energéticas.

De estos hallazgos destaca la importancia del cribado nutricional para la identificación del riesgo nutricional, ya que la desnutrición y la pérdida de masa muscular están directamente relacionadas con complicaciones intrahospitalarias, como disminución de la función muscular y respiratoria por la afectación grave en la contractilidad de los músculos respiratorios y esqueléticos, y deterioro del sistema de defensa inmunológico que conduce a una mayor mortalidad y, en los sobrevivientes, a discapacidad y menor calidad de vida.^{11,12} Estos efectos se suman a otros impactos de la desnutrición como incremento de 7.2 días de estancia hospitalaria, tres veces más incidencia de infecciones, 1.4 veces más reingresos hospitalarios o de necesidad de atención domiciliar.

En Estados Unidos, la incidencia de desnutrición intrahospitalaria en 2008 era de 2.5%; sin embargo, se espera que el periodo 2019-2020, que incluye la pandemia por COVID-19, muestre considerables incrementos en los costos de atención por desnutrición intrahospitalaria asociados con SARS-CoV-2.¹³⁻¹⁶

La nutrición resulta fundamental para preservar la masa corporal magra, apoyar la función respiratoria y ayudar a la recuperación general del paciente en estado crítico,^{17,18} en quien la enfermedad produce disfunción cardiopulmonar y disbiosis, lo que empeora el proceso en la respuesta inflamatoria y conduce a disfunción celular y posterior falla multiorgánica. En este sentido, un estudio reportó que 45% de los pacientes ingresados en UCI cumplían criterios de desnutrición.¹⁹

Tabla 1. Criterios fenotípicos y etiológicos para el diagnóstico de la desnutrición

Criterios fenotípicos				Criterios etiológicos	
	Pérdida de peso	IMC	Masa muscular reducida	Reducción de ingestión o absorción	Inflamación
Desnutrición moderada	5-10% en los últimos 6 meses o 10-20% en más de 6 meses	<20 en <70 años o <22 en ≥70 años	Déficit leve	≤50% de consumo en >1 semana o Alguna reducción por >2 semanas	Enfermedad o lesión aguda o Enfermedad crónica inflamatoria
Desnutrición severa	> 10% en los últimos 6 meses o > 20% en más de 6 meses	<18.5 en <70 años o <20 en ≥70 años	Déficit grave	Condición crónica de malabsorción	

Fuente: adaptada de Cederholm et al., 2019.¹⁶

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA DESNUTRICIÓN DEL PACIENTE CRÍTICO

Dos factores fundamentales intervienen en la elevada incidencia de desnutrición en el paciente crítico: hipercatabolismo e inadecuado aporte nutricional.

HIPERCATABOLISMO

En la fase temprana de la enfermedad crítica aumenta la secreción de hormonas catabólicas (como las catecolaminas, glucagón y cortisol) para generar sustratos de energía endógena (glucosa, aminoácidos, ácidos grasos) y favorecer la distribución de estos sustratos hacia órganos vitales como el corazón y el cerebro. Al mismo tiempo, las citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), generadas como consecuencia de la agresión aguda, exageran el catabolismo. Estas condiciones predisponen al paciente crítico a un alto riesgo de desnutrición.

INADECUADO APORTE NUTRICIONAL

El paciente puede sufrir, además, desnutrición previa debido a una ingesta oral reducida a lo largo del tiempo antes de ingresar en la UCI debido a patologías crónicas o a otras estancias hospitalarias prolongadas. Incluso dentro de la UCI, el paciente puede recibir un aporte nutricional limitado o sufrir interrupciones frecuentes de la alimentación debido a diferentes procedimientos. Estos dos últimos factores, la desnutrición previa y el déficit calórico de aporte nutricional, pueden agravar aún más la situación nutricional y empeorar el pronóstico.

DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN

La desnutrición podría definirse como el estado resultante de una falta de ingesta que provoca una alteración en la composición corporal (descenso de masa magra) y la masa celular corporal. Esto produce disminución en la función mental y física, además de una peor evolución clínica de la enfermedad. Recientemente fueron publicados los criterios Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) y se estableció un modelo de dos pasos para el diagnóstico de desnutrición.¹⁶

Primero, debe identificarse la situación de riesgo mediante alguna de las herramientas validadas de detección, como Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) o Subjective Global Assessment (SGA). El segundo paso consiste en diagnosticar y estratificar la gravedad de la desnutrición. Hay que combinar al menos un criterio fenotípico con otro etiológico para el diagnóstico de desnutrición (**Tabla 1**).

EVALUACIÓN DE LA MASA MUSCULAR

No existe un consenso en cuanto al mejor método para cuantificar la reducción de la masa muscular. Se recomienda la medición por absorciometría, bioimpedancia eléctrica, ultrasonido, tomografía computarizada o resonancia magnética. De forma alternativa, pueden utilizarse medidas antropométricas como la circunferencia del brazo o la pantorrilla e, incluso, la valoración de fuerza muscular por dinamometría si no se dispone de técnicas para la medición de masa muscular.²⁰

DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO

La fase aguda de la enfermedad crítica se compone de dos periodos: uno temprano definido por inestabilidad metabólica y aumento grave en el catabolismo, y uno tardío con pérdida significativa de masa muscular y estabilización de las anomalías metabólicas. Posteriormente se produce una fase postaguda con mejoría y rehabilitación o una situación persistente inflamatoria y catabólica.¹⁹

Existen numerosos estudios que sugieren la utilización de una herramienta para establecer el diagnóstico de desnutrición en la UCI. Los cambios de peso son difíciles de evaluar

debido a la administración de soluciones y a la rápida pérdida de masa magra. Por lo tanto, el peso y el índice de masa corporal (IMC) no reflejan de forma adecuada el grado de desnutrición. No se dispone de herramientas validadas para la cuantificación de la masa muscular, aunque puede ser evaluada por ultrasonidos (US), tomografía computarizada (TC) o impedancia bioeléctrica. Esta última puede ser utilizada para valorar la composición corporal en un paciente estable; sin embargo, su uso no es común en la UCI.

La sarcopenia es definida como una pérdida de masa muscular o fuerza. La fuerza muscular puede ser valorada por otras herramientas como el dinamómetro para cuantificar la fuerza de la mano en pacientes conscientes y es un buen predictor pronóstico en pacientes con SDRA.²¹

Las guías clínicas de la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) para el paciente crítico recomendaron en 2016 el uso de las escalas NRS-2002 o Nutritional Risk in Critically Ill (NUTRIC) para definir el régimen nutricional en estas condiciones.²² Sin embargo, no existe un criterio de referencia para definir al paciente en riesgo y al paciente desnutrido en la UCI, por lo que las guías de la European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) no recomiendan su uso. Y aunque las escalas NRS-2002 y MUST tienen buena capacidad predictiva de mortalidad en el paciente crítico, su falta de validación prospectiva hace que las guías clínicas de la ESPEN no recomienden su uso sistemático.¹⁶

INDICACIONES DE INICIO DE TERAPIA NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CRÍTICO

De acuerdo con las definiciones de la ESPEN, la terapia médica nutricional incluye suplementos orales nutricionales, nutrición enteral y nutrición parenteral. Las guías clínicas de nutrición clínica en cuidados intensivos publicadas en 2019 por la ESPEN recomiendan considerar la terapia nutricional en todos los pacientes ingresados en la UCI, fundamentalmente al menos las primeras 48 horas luego del ingreso.^{21,23}

Cuándo y cómo iniciar la nutrición, la vía de administración a usar y si continuar o no el progreso han sido tema de debate durante años. Existe acuerdo sobre una preferencia de la nutrición enteral (NE) sobre la nutrición parenteral (NP); sin embargo, en estudios recientes se ha observado que no existen diferencias en cuanto a la incidencia de complicaciones infecciosas cuando se administra la misma cantidad de calorías por vía enteral o parenteral.

Debe evitarse el aporte excesivo de nutrientes por cualquier vía en el periodo temprano de la fase aguda de la enfermedad crítica, porque se asocia con una alta producción de energía endógena. De esta manera se preserva la autofagia, que es un proceso catabólico por el cual los contenidos intracelulares son digeridos en los lisosomas. Parece que este proceso puede desempeñar un papel relevante en la recuperación de la homeostasis tras la enfermedad crítica. Para evitar la sobrealimentación, las NE y NP deben ser prescritas paulatinamente de tres a siete días, evitando su administración completa desde un inicio.

CÁLCULO DEL APORTE ENERGÉTICO

En pacientes críticos con ventilación mecánica, el gasto energético debe calcularse mediante calorimetría indirecta. Este método consiste en el cálculo del gasto energético mediante la medición del consumo de oxígeno (O_2) y la producción de dióxido de carbono (CO_2). Su cálculo presenta varios problemas, como el costo elevado del equipamiento, la necesidad de invertir tiempo en las mediciones, el personal debe estar capacitado y la falta de disponibilidad en la mayoría de las unidades.

Las ecuaciones predictivas están asociadas a una inexactitud significativa (hasta 60%), lo que conlleva una sub- o sobreestimación de las necesidades. Además, el peso corporal es una variable difícil de medir de forma exacta. Si no se dispone de calorimetría indirecta, podría utilizarse la medición de la producción de CO_2 del respirador como medida más exacta que las fórmulas predictivas (gasto energético en reposo = $VCO_2 \times 8.19$).¹⁷ También podría utilizarse la medición del consumo de O_2 por catéter de arteria pulmonar. Si se utilizan fórmulas predictivas y el paciente se encuentra con ventilación mecánica, probablemente la más adecuada sea la fórmula de Penn-State University,²⁴ que considera incluir las variables de temperatura corporal en las últimas 24 horas y volumen/minuto de acuerdo con el registro del ventilador. Si no están disponibles los métodos anteriores, podrían utilizarse fórmulas rápidas validadas y recomendadas por ASPEN, entre 20 y 25 kcal/kg/día.²²

En caso de usar calorimetría indirecta, debe implementarse una nutrición hipocalórica (<70% del gasto energético) durante la fase temprana de la enfermedad aguda (primeras 72 horas) y, posteriormente, una nutrición isocalórica; en caso de emplear ecuaciones predictivas, debe implementarse una nutrición hipocalórica (<70% de las necesidades estimadas) durante la primera semana de ingreso en la UCI, de acuerdo con las recomendaciones de la ESPEN.^{25,26}

Tanto la sobrealimentación como la deficiencia de nutrición son perjudiciales en el paciente crítico. El aporte calórico adecuado es aún hoy motivo de debate. Estas recomendaciones, basadas en estudios en los que los pacientes que reciben nutrición parenteral tienen peor evolución, pudieron deberse a que recibieron un aporte calórico excesivo, lo cual supuso mayor número de infecciones, probablemente por la hiperglucemia asociada. Existe un amplio consenso acerca de que durante las primeras 72 horas de la enfermedad crítica no debe tenerse como objetivo el aporte del gasto energético, pues esto causaría sobrealimentación al añadir el aporte a la producción de energía endógena (500-1400 kcal/día).²⁵

CÁLCULO DEL APORTE PROTEICO

Un adecuado aporte proteico es fundamental, no sólo para evitar el catabolismo proteico, sino también para la síntesis de glutatión y otras sustancias. El músculo es la mayor fuente orgánica de proteínas. La enfermedad crítica se relaciona con una elevada proteólisis y pérdida muscular (hasta un kilo por día), lo que puede relacionarse con la aparición de la debilidad adquirida en la UCI. Los requerimientos de energía y proteínas deben ser considerados de forma separada. El aporte excesivo de energía puede conllevar sobrealimentación y síndrome de realimentación,

al contrario de un aporte aumentado de proteínas, que podría ser beneficioso. Varios estudios observacionales han demostrado el beneficio de un elevado aporte proteico, aunque los ensayos clínicos realizados al respecto son menos concluyentes.²⁶

Hay que recordar que para pautar en forma de gramos de nitrógeno (N) es necesario dividir entre 6.25. Asimismo, es necesario tener en cuenta un adecuado aporte calórico para que las proteínas cumplan su función eficazmente.

La utilización de glutamina parenteral es actualmente muy debatida. El aminoácido glutamina es un componente normal de las proteínas y representa 8% de todos los aminoácidos. La glutamina transporta el nitrógeno entre las células y sirve como combustible para las células con alta capacidad de proliferación. Los niveles bajos durante la enfermedad crítica se asocian con un peor pronóstico.²⁷ Su administración podría beneficiar a pacientes estabilizados, en dosis no superiores a las recomendadas (0.2-0.3 g/kg/día), con una posible reducción en la incidencia de infecciones. Debe evitarse su administración parenteral en pacientes críticos con falla hepática o renal, ya que podría empeorar su pronóstico. Por su parte, la suplementación enteral de glutamina puede disminuir la incidencia de infecciones en pacientes quemados y politraumatizados.²⁴

APORTE DE HIDRATOS DE CARBONO

La glucosa continúa siendo el principal sustrato calórico en el paciente crítico. En general, los hidratos de carbono representan 50% de los requerimientos energéticos totales (aportan 4 kcal/g). La dosis máxima recomendada según la ESPEN es de 5 mg/kg/min. La cantidad mínima segura es, probablemente, 150 g/día. Existen determinados órganos que consumen preferentemente glucosa, como el cerebro (100-120 g/día), hematíes, células inmunológicas, médula renal y tejidos transparentes del ojo.^{26,28}

Debe evitarse el aporte excesivo, que está asociado a hiperglucemia, producción aumentada de CO₂, lipogénesis y aumento de las necesidades de insulina sin ahorro proteico. Si se realizan técnicas de reemplazo renal con citrato como anticoagulante, el aporte extra de carbohidratos debe tenerse en cuenta (5.29 g/l de solución).

LÍPIDOS

La administración recomendada de lípidos es de 1-1.5 g/kg/día. En la enfermedad crítica, el metabolismo lipídico está modificado, los valores bajos de triglicéridos (TG) y los niveles altos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se asocian con una supervivencia aumentada.

Si se administra propofol debe considerarse como fuente de administración de ácidos grasos. La solución contiene 1.1 kcal/ml, que debe considerarse para evitar sobrealimentación. Asimismo, debe considerarse disminuir su administración en caso de hipertrigliceridemia grave.

Los lípidos tienen un alto contenido calórico (9 kcal/g) y su administración permite disminuir las necesidades de hidratos de carbono. Los dos ácidos grasos esenciales son el

ácido linoleico (LA) (ácido graso poliinsaturado omega-6) y el ácido α -linolénico (ALA) (ácido graso poliinsaturado omega-3). El LA es el precursor metabólico del ácido araquidónico (ARA) y el ALA es precursor del ácido eicosapentaenoico (EPA) y del ácido docosahexaenoico (DHA). La ausencia de lípidos en la nutrición artificial podría conllevar a un déficit de ácidos grasos esenciales. Los lípidos también proporcionan vitaminas liposolubles.

Los lípidos contienen generalmente grasas en forma de triglicéridos, con ácidos grasos de cadena media (caprílico, cáprico, laúrico y mirístico), de cadena larga (palmítico, oleico, ácido linoleico y ALA) y de cadena muy larga (EPA y DHA). Los triglicéridos ricos en ácidos grasos de cadena media se han denominado triglicéridos de cadena media (TCM).

Los lípidos utilizados en el soporte nutricional han evolucionado con el tiempo, lo que puede ilustrarse perfectamente con la evolución de las emulsiones lipídicas utilizadas en nutrición parenteral. La primera generación en estas emulsiones consistía exclusivamente en aceite de soya, rico en ácido linoleico, compuesto fundamentalmente por triglicéridos de cadena larga (LCT). La segunda generación incluía TCM y la tercera, lípidos estructurados y aceite de oliva. Recientemente se ha introducido el aceite de pescado en las emulsiones de tercera generación. Otros componentes de las emulsiones lipídicas parenterales incluyen fitoesteroles, α -tocoferol y fosfolípidos como emulsificadores.

El aceite de soya es una fuente de ácido linoleico, precursor del ARA, cuyo exceso puede promover inflamación, inmunosupresión y esteatosis hepática. Además, altas cantidades de ácido linoleico pueden disminuir la síntesis de EPA y DHA. La administración de nutrición parenteral basada en aceite de soya puro puede exacerbar la respuesta inflamatoria postquirúrgica y disminuir la respuesta inmunológica en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal. Un efecto similar se ha visto en pacientes politraumatizados. Por todo ello, las emulsiones basadas en aceite de soya puro no deberían utilizarse en pacientes críticos, quienes deberían recibir emulsiones lipídicas de segunda o tercera generación con un contenido reducido de ácidos grasos (AG) omega-6.²⁹

Los TCM provenientes del aceite de coco no afectan los niveles de triglicéridos sanguíneos. Tampoco parecen afectar la función pulmonar, hepática e inmunológica. Existe evidencia que apoya su utilización frente a las emulsiones de aceite de soya puro.

El aceite de oliva tiene efectos fisiológicos neutros en la función inmunológica, en la inflamación, en la coagulación sanguínea y en la función hepática. Las emulsiones basadas en aceite de oliva parecen una buena alternativa a las emulsiones basadas en aceite de soya puro, porque disminuyen la peroxidación lipídica y las variables inflamatorias. Sin embargo, falta evidencia consistente acerca de la mejoría en resultados clínicos de estas emulsiones. El aceite de pescado, una fuente importante de EPA y DHA, es antiinflamatorio, puede mejorar la función inmunológica, la función hepática e intestinal y tiene efectos anticoagulantes y antiarrítmicos. Existe evidencia clínica de los beneficios de las emulsiones enriquecidas con aceite de pescado en el paciente crítico quirúrgico y no quirúrgico²⁹ y han demostrado ser costo-efectivas.

VITAMINAS Y OLIGOELEMENTOS

Las vitaminas antioxidantes (incluyendo las vitaminas E y C) y los oligoelementos (selenio, zinc y cobre) podrían mejorar el pronóstico de los pacientes críticos, fundamentalmente en pacientes quemados, politraumatizados y en aquellos con ventilación mecánica. Sin embargo, las necesidades de vitaminas no están establecidas en nutrición artificial para el paciente crítico, aunque se consideran imprescindibles los aportes de tiamina, niacina y vitaminas A, E y C, así como otras vitaminas del complejo B. El uso de técnicas continuas de reemplazo renal durante más de dos semanas es causa de déficit de micronutrientes, particularmente de cobre, en tanto que en pacientes con niveles bajos de 25-hidroxivitamina D (<12.5 ng/ml) puede considerarse su suplementación.

CONCLUSIONES

La terapia médico-nutricional otorgada de manera conjunta durante las primeras 24 a 48 horas de ingreso en las unidades de cuidados intensivos favorece a la disminución del estado inflamatorio y el riesgo de desnutrición inducidos por el estado crítico. Un adecuado aporte de macro y micro nutrimentos en la administración del soporte nutricional es fundamental para aminorar las pérdidas de las reservas proteicas y evita las deficiencias nutricionales de los pacientes en estado crítico.

FUENTES CONSULTADAS

1. Máca J, Jor O, Holub M et al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review. *Respir Care*. 2017;62(1):113-122.
2. ARDS Definition Task Force et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.
3. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1560-1564.
4. Secretaría de Salud (SS). 10° Informe epidemiológico de la situación de COVID-19. Dirección de Información Epidemiológica, 8 de marzo de 2021. Tomado de <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/621165/Informe_COVID-19_2021.03.08.pdf>, consultado el 17 de marzo de 2023.
5. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of critically ill adults with COVID-19. *JAMA*. 2020;323(18):1839-1841.
6. Secretaría de Salud (SS). 20° Informe epidemiológico de la situación de COVID-19. Dirección de Información epidemiológica, 17 de mayo de 2021. Tomado de <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/638375/Informe_COVID-19_2021.05.19.pdf>, consultado el 17 de marzo de 2023.
7. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B et al. Body Mass Index and risk for COVID-19-related hospitalization, intensive care unit admission, invasive mechanical ventilation, and death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(10):355-361.
8. John Hopkins University and Medicine (2021). COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Coronavirus Resource Center: USA. Tomado de <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>, consultado el 17 de marzo de 2023.
9. BAPEN. Practical guidance for using "MUST" to identify malnutrition during the COVID-19 pandemic. An update from the Malnutrition Action Group of BAPEN. *CN*. 2020;20(3):73-75.
10. Li T, Zhang Y, Gong C et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(6):871-875.
11. Larrazbal RB Jr., Perez BMB, Masamayor EMI et al. The prevalence of malnutrition and analysis of related factors

- among adult patients with the coronavirus disease 2019 (COVID 19) in a tertiary government hospital: The MalnutriCoV study. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;42:98-104.
- 12.** Bedock D, Lassen PB, Mathian A et al. Prevalence and severity of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;40:214-219.
- 13.** Zhao X, Li Y, Ge Y et al. Evaluation of nutrition risk and its association with mortality risk in severely and critically ill COVID-19 patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021;45(1):32-42.
- 14.** Yu Y, Ye J, Chen M et al. Malnutrition prolongs the hospitalization of patients with COVID-19 infection: a clinical epidemiological analysis. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(3):369-373.
- 15.** Lobatón E. Malnutrición hospitalaria: etiología y criterios para su diagnóstico y clasificación. *Rev Nutr Clin Metab*. 2020;3(1):121-127.
- 16.** Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2018;38(1):1-9.
- 17.** Acute Respiratory Distress Syndrome Network et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-1308.
- 18.** Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1976;4(1):13-14.
- 19.** Allen K, Hoffman L. Enteral nutrition in the mechanically ventilated patient. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(4):540-557.
- 20.** Barreto EF, Kanderi T, DiCecco SR et al. Sarcopenia index is a simple objective screening tool for malnutrition in the critically ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019; 43(6):780-788.
- 21.** Berger MM, Pichard C. Parenteral nutrition in the ICU: lessons learned over the past few years. *Nutrition*. 2019;59:188-194.
- 22.** McClave SA, Taylor BE, Martindale RG et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(3):277-316.
- 23.** Gómez-Garrido M, Martínez-González E, Botella Romero F, Gómez-Garrido J. Nutrición enteral en el paciente crítico. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2009;56:31-42.
- 24.** Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):380-398.
- 25.** Koekkoek KWAC, van Zanten ARH. Nutrition in the critically ill patient. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(2):178-185.
- 26.** Calder PC, Adolph M, Deutz NE et al. Lipids in the intensive care unit: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr*. 2018;37(1):1-18.
- 27.** Montejó JC, Jiménez J, Ordóñez J et al. Complicaciones gastrointestinales de la nutrición enteral en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2001;25:152-160.
- 28.** Gunst J, van den Berghe G. Parenteral nutrition in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(2):149-158.
- 29.** Vaquerizo Alonso C. Nutrición parenteral en el paciente crítico: indicaciones y controversias. *Nutr Clin Med*. 2017;11(1):26-41.

PRE-, PRO-, POSTBIÓTICOS: UTILIDAD EN PATOLOGÍA CARDIOPULMONAR

Laura Flores Cisneros, María Fernanda García Cedillo,
Alejandra Vanessa Ríos Pereda

*Las sombras de las lágrimas
que vierte el corazón
deforman la realidad
como la luz en los charcos
durante el aluvial.*

Tomás Uriarte

RESUMEN

La microbiota intestinal abarca diferentes tipos de microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal humano; se ha reportado que existen entre 10^{10} y 10^{12} microorganismos vivos por cada gramo en el colon humano. Los probióticos son microorganismos que se caracterizan porque actúan en mecanismos inmunológicos de la mucosa intestinal al interactuar con otros microorganismos, principalmente patógenos, en tanto que los prebióticos son un grupo de nutrientes que, al ser degradados por la microbiota intestinal, estimulan el crecimiento o la actividad de otros microorganismos. De acuerdo con la evidencia científica, los prebióticos se caracterizan por generar beneficios a la salud, además de ser seguros.

PROBIÓTICOS

Los probióticos se definen como “microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud cuando son administrados en cantidades adecuadas”.¹ Se han aceptado como probió-

ticos a las siguientes especies bacterianas cuando se suministran en alimentos a un nivel de 1×10^9 unidades formadoras de colonias (UFC) por cada porción: *Bifidobacterium* (*adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve* y *longum*) y *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus* y *salivarius*).

Dentro de los beneficios descritos de los probióticos se encuentran: resistencia a la colonización, producción de ácidos grasos de cadena corta, ayuda en la regulación del tránsito intestinal, aumento del recambio de los enterocitos, supresión e inhibición de patógenos, prevención de la adhesión y establecimiento de estos patógenos en el intestino. Además, los probióticos pueden desempeñar un papel en el desarrollo del sistema inmunitario, la síntesis de elementos nutricionales importantes, como las vitaminas, y el refuerzo de la integridad de la barrera intestinal.²⁻⁴

Existen estudios que reportan beneficios con el uso de probióticos en algunas patologías como alergias, diarrea asociada a los antibióticos, gastroenteritis aguda, síndrome de colon irritable, colitis ulcerativa e infecciones respiratorias agudas, entre otras. Además, el uso de probióticos se ha asociado a una serie de efectos inmunomoduladores.⁵

PREBIÓTICOS

Un prebiótico se define como un “sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped confiriendo beneficio para la salud”. Los prebióticos pueden cambiar la composición de la microbiota estimulando el crecimiento de ciertas especies, lo que promueve beneficios para la salud del huésped. Los criterios que se utilizan para clasificar a un prebiótico son: 1) es resistente al pH del estómago, 2) no es hidrolizado por enzimas de mamíferos ni absorbidos en el tracto gastrointestinal, 3) puede ser fermentado por la microbiota intestinal, 4) que el crecimiento y/o la actividad de las bacterias intestinales puedan ser selectivamente estimuladas por dicho compuesto y que esto mejore la salud del huésped.⁶

Los prebióticos se encuentran en los hidratos de carbono fermentables, incluyendo los oligosacáridos de la leche materna (HMO), en varios tipos de fibra dietética, fenólicos y fitoquímicos, ácido linoleico conjugado y ácidos grasos poliinsaturados, así como en una amplia gama de oligosacáridos.⁵ También se encuentran en frutas, verduras, cereales y otras plantas comestibles que son fuentes de carbohidratos que constituyen prebióticos potenciales. Otros alimentos potenciales son, por ejemplo, tomates, plátanos, verduras verdes, legumbres y avena, entre otros. De acuerdo con el número de monómeros, los prebióticos pueden clasificarse en disacáridos, oligosacáridos (3 a 10 monómeros) y polisacáridos.

Algunos prebióticos producidos de manera artificial son la lactulosa, los galactooligosacáridos y los fructooligosacáridos. Los oligosacáridos prebióticos más estudiados y utilizados son los galactooligosacáridos de cadena corta (scGOS) y los fructooligosacáridos de cadena larga (lcFOS).⁶

Dentro de las funciones de los prebióticos destacan: mejorar la consistencia y la frecuencia de las heces de los lactantes alimentados con leche materna, mejorar el funcionamiento gastrointestinal y la función de barrera, aumentar la absorción de minerales, la modulación del metabolismo energético y la saciedad, y la reducción del riesgo de infecciones intestinales.⁷⁻⁹ Además, se sabe que pueden suprimir patógenos en individuos sanos debido a la estimulación de moléculas inmunomoduladoras con efectos antagonistas contra los patógenos por el ácido láctico que es producido por los *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.¹⁰

POSTBIÓTICOS

Un postbiótico es un metabolito producido o secretado por un probiótico o bien una molécula liberada posterior a la lisis bacteriana que influye la respuesta fisiológica en el hospedero.¹¹ Es importante recordar que la microbiota intestinal depende de los hábitos de los individuos y del sitio en donde se vive.

Sustancias como ácidos orgánicos, ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como butirato, acetato y propionato; proteínas funcionales (enzimas), polisacáridos extracelulares, vesículas extracelulares, paredes celulares, ácido gamma aminobutírico (GABA), vitaminas, péptidos ribosomales (bacteriocinas), entre otros pueden ser postbióticos.

Los efectos que se han reportado con los probióticos, prebióticos o simbióticos se basan principalmente en la producción de AGCC y componentes como fracciones microbianas, proteínas funcionales, secreción de polisacáridos, polisacáridos extracelulares (EPS), lisis celular, obtención del ácido teicoico, muropeptidos derivados del peptidoglicano y estructuras de tipo pili.

Los postbióticos son compuestos funcionales de la fermentación, como los mencionados anteriormente, que pueden utilizarse en combinación con hábitos de alimentación saludable para promover la salud. Y los efectos que tengan en la microbiota intestinal dependerán de cada población e individuo, ya que la microbiota está ligada al metabolismo. Los postbióticos podrían facilitar la potencia de los microorganismos y favorecer los ingredientes funcionales.¹²

Como se mencionó, la eficacia de los postbióticos se relaciona con el metabolismo microbiano de proteínas, lípidos, carbohidratos, vitaminas, ácidos orgánicos, así como componentes de la membrana celular y otras moléculas que son generadas por la fermentación. Algunos ejemplos de los mecanismos de inmunomodulación de los postbióticos se han reportado en estudios *in vitro*. Se ha observado una respuesta innata de los macrófagos a células no viables de *Lactobacillus casei*; proveen inmunidad celular y efectos antiinflamatorios con las Bifidobacterias al inhibir la secreción de IL-8 en las células epiteliales en pacientes con colitis ulcerativa.¹³⁻¹⁴

EVIDENCIA EN LAS ENFERMEDADES CARDIOPULMONARES

El microbioma intestinal se comunica con diferentes órganos como el corazón. Existe evidencia sobre el papel que desempeñan los probióticos, prebióticos y postbióticos en algunas enfermedades como las cardiopulmonares e inflamatorias.

ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

Diversas investigaciones han relacionado la microbiota intestinal con el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas como la obesidad, diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular (ECV).¹⁵

Cui y colaboradores observaron diferencias en la composición de la microbiota intestinal, particularmente en la disminución de los niveles de *Faecalibacterium prausnitzii* e incremento de *Ruminococcus gnavus* y *Prevotella*, *Hungatella* y *Succinlasticum* en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, en comparación con quienes no la padecían; además, se han reportado también patógenos de *Candida*, *Shigella* y *Yersinia* en las heces de los pacientes con ECV.^{16,17}

En los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica se han observado mayores niveles de *Enterobacteriaceae* y *Streptococcus* spp. Como ya se describió, las bacterias intestinales producen metabolitos que influyen en la condición cardiovascular del huésped. Se sabe que los metabolitos, como los aminoácidos de cadena corta, triptófano e histidina, han sido asociados con la resistencia a la insulina, enfermedad vascular, diabetes y obesidad.

La trimetilamina (TMA) y la trimetilamina N-óxido (TMAO) son de los metabolitos más estudiados. En especial el TMAO, pues diversas investigaciones sugieren que niveles elevados de esta sustancia en plasma se relacionan con la presencia de aterosclerosis, con la severidad de la enfermedad arterial periférica, un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, enfermedad cerebrovascular y muerte cardiovascular. Es importante mencionar que la formación de TMA proviene de la ingesta de alimentos altos en grasas saturadas o insaturadas que contengan colina, fostatidilcolina o carnitina.^{15,18}

Otros metabolitos importantes son los ácidos grasos de cadena corta, los cuales tienen importantes efectos sobre las enfermedades cardiovasculares.

Las dietas altas en fibra y la suplementación con acetato han demostrado efectos positivos en la modificación de la microbiota intestinal, disminución del riesgo de sufrir hipertensión e insuficiencia cardíaca en ratones.

Se sabe que los principales productos de los AGCC son el butirato, propionato y acetato. El butirato constituye 70% de la fuente de energía de los enterocitos, por lo que en pacientes con aterosclerosis vascular o hipertensión se esperaría que, al incrementar la concentración

de estos AGCC, mejore la función de la barrera intestinal. Por otra parte, los AGCC modulan la inmunidad, la respuesta inflamatoria de muchos receptores y tienen efectos positivos en las células endoteliales.

Por otra parte, la evidencia sugiere que los ácidos biliares facilitan la digestión y mejoran la captación de lípidos y vitaminas, así como la motilidad intestinal, los procesos inflamatorios y regeneración del hígado, ayudan en la reducción de niveles de lípidos y mejoran la sensibilidad a la insulina.

El estrés oxidativo es un factor importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y se han reportado efectos antioxidantes con algunas bacterias probióticas. Existen estudios en donde se han utilizado *Lactobacillus coryniformis* y *Lactobacillus gasseri* y han demostrado efectos positivos al disminuir las especies reactivas de oxígeno (ROS) en ratas con hipertensión.¹⁹

Tenorio-Jiménez y colaboradores reportaron que un consumo de *L. reuteri* durante 12 semanas se asoció con un menor riesgo de sufrir ECV, así como disminución en los niveles de marcadores de inflamación como TNF- α , IL-6, IL-8 y moléculas de adhesión en adultos con obesidad y síndrome metabólico.¹⁷

La suplementación con inulina u oligofruktosa contribuye a la protección contra el estrés oxidativo, previniendo las reacciones inflamatorias asociadas al estrés oxidativo. Se ha estudiado el ácido lactobiónico (LBA) y se han descrito sus propiedades prebióticas y antiinflamatorias; además, se ha demostrado que su administración se relaciona con disminución de la obesidad y un mejor control de los parámetros metabólicos.¹⁸

Otros ensayos clínicos en modelos animales han reportado que los probióticos ejercen efectos en la reducción del colesterol a través de la hidrolasa de sales biliares, también se ha estudiado la relación entre la microbiota intestinal, los probióticos y las alteraciones del metabolismo de los lípidos.¹⁹

Tanto los probióticos como los prebióticos poseen beneficios en la reducción del colesterol y del riesgo de enfermedades cardiovasculares y en pacientes con hipercolesterolemia.

En un estudio realizado en cerdos con hipercolesterolemia que consumieron un yogurt simbiótico que contenía *L. acidophilus* ATCC 4962, se reportó reducción del colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL.²⁰

PATOLOGÍAS PULMONARES

Existe evidencia para la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica con el uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG en pacientes críticos. En un ensayo clínico piloto se reportaron beneficios con la suplementación enteral de 2×10^9 UFC *L. rhamnosus* dos veces al día, así como reducción significativa de diarrea asociada con *Clostridium difficile* comparado con quienes recibieron placebo.²¹

Por otra parte, la suplementación con probióticos en pacientes con enfermedades pulmonares inflamatorias ha reportado disminución en el deterioro pulmonar y en las tasas de hospitalización.²²

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Respecto a la evidencia existente de prebióticos en las ECV, se reportan efectos indirectos en estas patologías. Los prebióticos reducen el riesgo de ECV debido a que disminuyen la inflamación y mejoran el perfil de lípidos.

En un ensayo clínico aleatorizado en pacientes sanos que utilizaron 10 g/día de inulina durante 3 semanas, obtuvieron como resultado una disminución en triglicéridos en plasma, así como litogénesis hepática.²³

En otro ensayo clínico aleatorizado en pacientes sanos que consumieron una pasta enriquecida con inulina, se encontró incremento de los niveles de colesterol HDL, y disminución del colesterol total, triglicéridos y lipoproteína (a).²⁴

CONCLUSIONES

Es posible concluir que tanto los probióticos como los prebióticos ejercen una importante influencia en la salud humana, lo que los vuelve atractivos para mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas o con la finalidad de prevenirlas.

FUENTES CONSULTADAS

1. Sikorski ZE (ed.). *Chemical and functional properties of food components*. 3a edición. CRC Press, 2007.
2. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC et al. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(1):27-38.
3. Van Baarlen P, Troost P, van der Meer C et al. Human mucosal *in vivo* transcriptome responses to three lactobacilli indicate how probiotics may modulate human cellular pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl1):4562-4569.
4. Kumar M, Nagpal R, Verma V et al. Probiotic metabolites as epigenetic targets in the prevention of colon cancer. *Nutr Rev*. 2013;71(1):23-34.
5. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502.
6. Bertelsen RJ, Jensen ET, Ringel-Kulka T. Use of probiotics and prebiotics in infant feeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(1):39-48.
7. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):605-616.
8. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*. 2010;1(3):148-163.
9. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(9):1335-1340.
10. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*. 2019;8(3):92.
11. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J et al. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4673.

12. Hsu CN, Hou CY, Hsu WH, Tain YL. Cardiovascular diseases of developmental origins: preventive aspects of gut microbiota-targeted therapy. *Nutrients*. 2021;13(7):2290.
13. Cui X, Ye L, Li J et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep*. 2018;8(1):635.
14. Pasini E, Aquilani R, Testa C et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(3):220-227.
15. Haghikia A, Li XS, Liman TG et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine n-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(9):2225-2235.
16. Gómez-Guzmán M, Toral M, Romero M et al. Anti-hypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(11):2326-2336.
17. Olas B. Probiotics, prebiotics and synbiotics-a promising strategy in prevention and treatment of cardiovascular diseases? *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9737.
18. Mukherjee R, Yun JW. Lactobionic acid reduces body weight gain in diet-induced obese rats by targeted inhibition of galectin-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;463(4):1311-1316.
19. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2944-2951.
20. Liong MT, Dunshea FR, Shah NP. Effects of a synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4962 on plasma lipid profiles and morphology of erythrocytes in hypercholesterolaemic pigs on high- and low-fat diets. *Br J Nutr*. 2007;98(4):736-744.
21. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(8):1058-1064.
22. Morimoto K, Takeshita T, Nanno M et al. Modulation of natural killer cell activity by supplementation of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in habitual smokers. *Prev Med*. 2005;40(5):589-594.
23. Letexier D, Diraison F, Beylot M. Addition of inulin to a moderately high-carbohydrate diet reduces hepatic lipogenesis and plasma triacylglycerol concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(3):559-564.
24. Russo F, Chimienti G, Riezzo G et al. Inulin-enriched pasta affects lipid profile and Lp(a) concentrations in Italian young healthy male volunteers. *Eur J Nutr*. 2008;47(8):453-459.

NUTRICIÓN “A LA MEDIDA” PARA LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Leslie Verdeja Vendrell, Ilse del Carmen Pérez García,
Angelia Jiménez Valentín, Mariana Salvatierra Escobar

*Entre tú y yo no hay nada personal,
es sólo el corazón que desayuna,
come y cena de tu amor,
en el café de la mañana,
la canción de la semana.*

Armando Manzanero

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de discapacidad y muerte prematura a nivel mundial, así como una importante carga socioeconómica y de atención en salud. Son resultado de la acumulación a lo largo de los años de daños producidos por factores de riesgo que suelen coexistir, como edad, sexo y factores de comportamiento como tabaquismo, alimentación no saludable y sedentarismo que, a su vez, ocasionan obesidad, hipertensión, dislipidemias y diabetes.

Sin embargo, existe evidencia que señala que los patrones dietéticos que se caracterizan por un consumo elevado de verduras, frutas, granos integrales y menor consumo de carnes rojas y productos ultra procesados, así como azúcares simples, se asocian a una menor prevalencia de enfermedades crónicas, entre ellas las cardiovasculares.

INTRODUCCIÓN

La incidencia y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares (ECV) van en aumento. Representan alrededor de 30% de todas las muertes en el mundo y en México son la segunda causa de muerte después de la COVID-19.^{1,2} En cuanto a la obesidad, su prevalencia se ha incrementado exponencialmente en el ámbito mundial; el exceso de adiposidad promueve cambios en la función cardiaca, mayor gasto cardiaco, resistencia vascular sistémica, inflamación y disfunción endotelial.³

En los últimos años se ha incrementado el consumo de alimentos de alta densidad energética, conducta atribuida a factores macroeconómicos, influencias del entorno urbano, amplia oferta de alimentos procesados, participación de medios de comunicación masivos y redes sociales. También influyen las motivaciones culturales de diferentes estratos de la población para incorporar nuevos alimentos, formas de prepararlos y de consumirlos, lo cual ha influido negativamente en la salud de las personas.⁴

La piedra angular en la prevención de ECV y obesidad es la promoción de estilos de vida saludables en función de las características individuales de los pacientes, considerando sexo, edad, factores de riesgo, diferencias étnicas y geográficas, así como la incorporación de estrategias interdisciplinarias accesibles y asequibles.⁵

El consumo regular de frutas y verduras impacta en la salud cardiovascular. Estas se caracterizan por su alta concentración de compuestos bioactivos como ácidos grasos poliinsaturados, polifenoles, fibra, fitoesteroles, vitaminas y minerales que ejercen efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antitrombóticos que contribuyen al retraso del inicio y progresión de las EVC.⁶

PATRONES ALIMENTARIOS

Los patrones dietéticos contribuyen a reducir el riesgo de enfermedades crónicas y de mortalidad.⁷ De hecho, el apego en el largo plazo a un patrón alimentario puede impactar en la composición y diversidad de la microbiota intestinal. Diversos estudios han encontrado una asociación inversa entre las EVC, el cáncer y la mortalidad por cualquier causa y el consumo de frutas y verduras debido al alto contenido de fibra, vitaminas, minerales y fitoquímicos antioxidantes, antiinflamatorios y antiagregantes plaquetarios de estas que, a su vez, contribuyen a la eubiosis intestinal.⁸ No obstante, la elección de alimentos que beneficia tanto a la salud humana como a la sostenibilidad planetaria es un problema a nivel global debido a la falta de acceso y disponibilidad a alimentos de buena calidad nutricional.⁷

DIETA EAT-LANCET

La comisión EAT-Lancet propuso en 2019 una iniciativa para lograr objetivos mundiales respecto a dietas saludables y producción sostenible de alimentos, integrando la dieta de salud planetaria, la cual vincula la salud humana y la sostenibilidad ambiental

con una reducción de 50% en el consumo de carnes rojas y azúcares y un aumento en el consumo de frutas, verduras, cereales integrales, semillas y leguminosas. La mitad del “plato de salud planetaria” contiene frutas y verduras, en tanto que la otra mitad, con base en su contribución de calorías, consiste en granos enteros, fuentes de proteínas vegetales, aceites vegetales insaturados y, opcionalmente, cantidades modestas de proteína de origen animal. Aunque este tipo de dieta es consistente con muchos patrones de alimentación tradicionales, la población puede elegir sus alimentos de acuerdo con su cultura, geografía y demografía.⁹

En el estudio realizado por Stubbendorff y colaboradores se mostró que el apego a la dieta EAT-Lancet se asocia con una reducción de 25% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa (RR 0.75, IC 95%: 0.67-0.85) y mortalidad por ECV (RR 0.68, IC 95%: 0.54-0.84).¹⁰ Resultados similares se obtuvieron en una cohorte realizada por Ibsen y colaboradores, quienes encontraron una reducción de 70% en el riesgo de hemorragia subaracnoidea relacionada con enfermedad cerebrovascular (RR 0.30, IC 95%: 0.12-0.73).¹¹

El patrón de la dieta EAT-Lancet propone la reducción del consumo de carnes rojas debido a la emisión de gases de efecto invernadero y por su asociación con el desarrollo de enfermedades. Song y colaboradores observaron en un estudio de cohorte que la ingesta de proteína animal, principalmente carnes rojas, se asoció con mayor riesgo de mortalidad por ECV (RR 1.08, IC 95%: 1.01-1.16), mientras que la proteína vegetal se relacionó con 10% menor riesgo de mortalidad por todas las causas (RR 0.90, IC 95%: 0.86-0.95) y 12% menor riesgo de mortalidad por ECV (RR 0.88, IC 95%: 0.80-0.97).¹²

DIETA DE LA MILPA

En México se vive una situación contradictoria: por una parte, las altas prevalencias de sobrepeso y obesidad e incremento en la incidencia y mortalidad por ECV y, por la otra parte, es un país con una amplia diversidad biológica y cultural, con una sociedad con profundos conocimientos del manejo y cuidado sustentable de sus recursos naturales, así como con una vasta cultura culinaria.¹³

Cada día cobran mayor importancia los modelos regionales de alimentación saludable, como una concreción que toma en cuenta las particularidades del ser humano, su geografía y su cultura para proponer y adaptar la alimentación aprovechando todos los aportes que ofrece la biodiversidad regional. Así nace el modelo “dieta de la milpa”,¹⁴ una propuesta de régimen dietético para la población mexicana que establece metas alimentarias, nutricionales y de salud tomando en cuenta los alimentos endémicos que constituyen la base dietética de las civilizaciones mesoamericanas, forjadoras a su vez de buena nutrición y salud.¹⁵

La milpa es un agrosistema que constituye una de las estrategias agrícolas más sensatas y productivas en el mundo desde el punto de vista ecológico y de seguridad alimentaria; tiene como base sus propios productos, como maíz, chile, frijol y calabaza sin dejar de lado los demás alimentos mesoamericanos que se consumen en México y aquellos que fueron adoptados por la cocina tradicional mexicana de origen externo combinados de forma saludable.¹⁶

La dieta de la milpa facilita la regulación de la alimentación con un balance de macronutrientes (proteínas, carbohidratos, grasas y fibra vegetal) y la optimización de micronutrientes (vitaminas, minerales y fitoquímicos); además de mejorar el equilibrio de ácidos grasos antiinflamatorios, aporta fibra soluble e insoluble, la cual inhibe la absorción de colesterol a través de los fitoesteroles y estimula la eliminación de colesterol a través de las vías biliares, disminuyendo el riesgo de ECV. También favorece el balance ácido alcalino debido a que la proteína vegetal tiene mayor aporte de calcio y magnesio; por lo tanto, valores más adecuados del potencial renal ácido.¹⁴

La evidencia experimental sugiere que los elementos vegetales de la milpa pueden tener efectos benéficos en la prevención o ayuda en el tratamiento de las enfermedades transmisibles y no transmisibles si se incluyen en la dieta, ya que tienen varios compuestos con efectos farmacológicos.¹⁷ Alcanza un balance adecuado de omega-3 y omega-6, lo que favorece un estado de menor inflamación sistémica. A su vez, los ácidos grasos poliinsaturados, especialmente el linoleico, favorecen un estado antiinflamatorio sistémico a través de la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos antiinflamatorios y linfocinas.¹⁴ En un metaanálisis de ensayos clínicos, García y colaboradores observaron que el consumo de ácidos grasos omega-3 redujo en 36% el riesgo cardiovascular (RR 0.64, IC 95%: 0.54-0.76, $p < 0.00001$).¹⁸

Por su aporte de alimentos vegetales, la dieta de la milpa provee una cantidad importante de antioxidantes dietéticos mediante los flavonoides (más de 3,500 sustancias), carotenoides (más de mil), tocoferoles y minerales antioxidantes (zinc, selenio). El consumo de estos elementos disminuye el estrés oxidativo y el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles (diabetes, cáncer y ECV).¹⁴ Las concentraciones sanguíneas de estos componentes se consideran biomarcadores de la ingesta de frutas y verduras.¹⁹

En su revisión sistemática y metaanálisis, Aune y colaboradores encontraron RR de 0.92 (IC 95%: 0.90-0.94) para enfermedad coronaria, 0.84 (IC 95%: 0.76-0.92) para accidente cerebrovascular, 0.92 (IC 95%: 0.90-0.95) para la ECV, 0.97 (IC 95%: 0.95-0.99) para cáncer total y 0.90 (IC 95%: 0.87-0.93) para mortalidad por cualquier causa por 200 g/día de consumo de frutas y hortalizas (1=80 g).²⁰ Y un análisis dosis-respuesta sugiere una reducción de 5% de diabetes mellitus 2 por cada 300 mg/días adicionales a la ingesta total de flavonoides.²¹

CONCLUSIONES

La ECV representa un problema de salud global para los sistemas de salud y las estrategias para su prevención tienen una importancia universal en la carga al sistema de salud. A pesar de que tanto la dieta EAT-Lancet como la de la milpa son patrones de alimentación relativamente nuevos, el apego a estas ha mostrado mejorar la salud cardiovascular debido a sus múltiples componentes como el alto contenido de fibra, vitaminas, minerales, ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados, así como antioxidantes.

Modificar los patrones de alimentación hacia opciones más saludables y sostenibles resulta fundamental para reducir los efectos perjudiciales de la actividad humana en el planeta, además de mejorar la seguridad alimentaria, reducir la carga de enfermedades no transmisibles y asegurar el acceso a una nutrición adecuada en el futuro.

FUENTES CONSULTADAS

1. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR et al. The association between mortality from ischaemic heart disease and mortality from leading chronic diseases. *Eur Heart J*. 2000; 21(22):1841-1852.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Nota técnica. Estadísticas de defunciones registradas 2021. Tomado de <https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/mortalidad/doc/defunciones_registradas_2021_nota_tecnica.pdf>, consultado el 22 de marzo de 2023.
3. Powell-Willey TM, Poirier P, Burke LE et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010.
4. Bertran M, Arroyo P (eds.). *Antropología y nutrición*. México: Fundación Mexicana para la Salud/Universidad Autónoma Metropolitana, 2006.
5. Visseren FLJ, March F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
6. Badimon L, Chagas P, Chiva-Blanch G. Diet and cardiovascular disease: effects of foods and nutrients in classical and emerging cardiovascular risk factors. *Curr Med Chem*. 2019;26(19):3639-3651.
7. Lutz M. Patrones y sistemas alimentarios saludables y sostenibles: una urgencia planetaria. *Medwave*. 2021;21(7):e8436.
8. Ringling KM, Marquart LF. Intersection of diet, health, and environment: land grant universities' role in creating platforms for sustainable food systems. *Front Sustain Food Syst*. 2020;4:70.
9. Comisión EAT-Lancet. *Dietas saludables a partir de sistemas alimentarios sostenibles*. Alimentos Planeta Salud. 2018.
10. Stubbendorff A, Sonestedt E, Ramne S et al. Development of an EAT-Lancet index and its relation to mortality in a Swedish population. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(3):705-716.
11. Ibsen DB, Christiansen AH, Olsen A et al. Adherence to the EAT-Lancet diet and risk of stroke and stroke subtypes: a cohort study. *Stroke*. 2022;53(1):154-163.
12. Song M, Fung TT, Hu FB et al. Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med*. 2016;176(10):1453-1463.
13. Arellano García C. "El país, sumergido en profunda crisis de malnutrición y pobreza: expertos". En *La Jornada*, sección Sociedad y Justicia. 28 de mayo de 2015. Tomado de <<https://www.jornada.com.mx/2015/05/28/sociedad/038n2soc>>, consultado el 23 de marzo de 2023.
14. Almaguer González JA, García Ramírez HJ, Vargas Vite V, Padilla Mirazo M. fortalecimiento de la salud con comida, ejercicio y buen humor: la dieta de la milpa. Modelo de alimentación mesoamericana saludable y culturalmente pertinente. México, Secretaría de Salud: 2018. Tomado de <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/880586/fortalecimiento-de-la-salud-con-comida-ejercicios-y-buen-humor-_BplfSt4.pdf>, consultado el 23 de marzo de 2023.
15. Espinosa Bermejo JL, Martínez Domínguez B. Los cambios en la alimentación mexicana: de lo natural mesoamericano a lo artificial contemporáneo. *AAPAUNAM, Academia, Ciencia y Cultura*. 2020;12(1):6-12.
16. Vargas LA. Recursos para la alimentación aportados por México al mundo. *Arqueología Mexicana*. 2014;130(nov-dic):36-45.
17. Méndez-Flores OG, Ochoa-Díaz López H, Castro-Quezada I et al. The milpa as a supplier of bioactive compounds: a review. *Food Rev Int*. 2023;39(3):1359-1376.
18. Tortosa-Caparrós E, Navas-Carrillo D, Marín F, Orenes-Piñero E. Anti-inflammatory effects of omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease and metabolic syndrome. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(16):3421-3429.
19. Smith-Warner SA, Elmer PJ, Tharp TM et al. Increasing vegetable and fruit intake: randomized intervention and monitoring in an at-risk population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(3):307-317.
20. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):1029-1056.
21. Eid HM, Martineau LC, Saleem A et al. Stimulation of AMP-activated protein kinase and enhancement of basal glucose uptake in muscle cells by quercetin and quercetin glycosides, active principles of the antidiabetic medicinal plant *Vaccinium vitis-idaea*. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(7):991-1003.

DEL ESTRÉS Y LA SALUD MENTAL EN TIEMPOS COMPLEJOS

Mariana Gutiérrez Lara

*Descubrieron que los besos
no sabían a nada
hubo una pandemia
de tristeza en la ciudad.*

Joaquín Sabina

RESUMEN

En el presente capítulo se define el concepto de estrés y se describe su impacto en las personas que lo experimentan, tomando a la pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad conocida como COVID-19, como un ejemplo del despliegue de recursos demandados y que se sugieren utilizar para transitar por eventos complejos con múltiples consecuencias.

Así mismo, se describe el proceso de evaluación que se realiza cuando se presenta un evento vital que genera respuestas fisiológicas, cognitivas, emocionales y conductuales a veces de mediana intensidad y otras de forma exacerbada. Tal evaluación implica desde la identificación del evento como amenazante, irrelevante o desafiante hasta la percepción de los recursos personales y sociales con los que se cuenta para hacerle frente, los cuales se presentan como “estilos de afrontamiento”.

Una vez descritos los diferentes estilos de afrontamiento, se proponen ocho estrategias para mitigar el estrés, las cuales están sustentadas en investigaciones internacionales que apoyan la salud mental de la población en general, con o sin enfermedades crónicas y en diversos momentos del ciclo vital.

¿QUÉ ES EL ESTRÉS?

El miedo, la preocupación y el estrés son respuestas normales en momentos en los que nos enfrentamos a la incertidumbre, a lo desconocido o a situaciones de cambio o crisis, por eso es comprensible que actualmente las personas experimentemos estos sentimientos en el contexto de la pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2, causante de la COVID-19,¹ pues al temor de contraer la enfermedad se le suma el impacto de cambios importantes en la vida cotidiana, siendo el principal de ellos el confinamiento o aislamiento social.²

En un principio, el término estrés fue definido como “la respuesta no específica del cuerpo a cualquier demanda que sobre él se ejerce”;³ sin embargo, actualmente sabemos que esa respuesta es, más precisamente, un conjunto de reacciones fisiológicas, cognitivas y conductuales que nos llevan a interpretar el evento estresante y a adecuarnos o no a sus efectos.⁴

Intentar eliminar por completo el estrés es, además de poco realista, peligroso, ya que tiene una función adaptativa al mantenernos alertas y reaccionar, ya sea protegiéndonos o huyendo según la evaluación que hagamos del evento;⁵ es decir, hacemos una apreciación primaria del evento estresante y lo calificamos como irrelevante, benéfico, amenazante o desafiante; luego, en una evaluación secundaria, valoramos los recursos que tenemos para hacerle frente a nivel personal y social.⁶

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE VALORAR LOS EVENTOS QUE VIVIMOS?

Al estudiar la respuesta de 154 personas ante eventos estresantes, Regueiro y León encontraron que quienes consideran amenazantes los eventos y se perciben con pocos recursos para enfrentarlos, experimentan las emociones negativas o desagradables con mayor intensidad (por ejemplo, ansiedad) y, por tanto, tienen más consecuencias negativas (problemas de salud o conflictos con los demás).⁷

En el caso de la pandemia, es posible señalar que, más allá del propio evento (una enfermedad contagiosa que genera síntomas respiratorios, que requiere de hospitalización y que produce cambios importantes en la forma de vida de la mayoría de las personas), la valoración que hagamos de ella y nuestros recursos para afrontarla tienen implicaciones sobre cómo vivimos el proceso.

Pero, aún más, al considerar que la mayoría de la población no se ha contagiado o, por lo menos, no ha enfermado gravemente, hay que poner atención al confinamiento o aislamiento social sugerido por las instituciones de salud. Es decir, el evento a describir no es precisamente la COVID-19, sino la recomendación de permanecer en casa cambiando hábitos y estilos de vida. Esto, en sí, es un evento que puede ser descrito como “experiencia” o “crisis”, dependiendo de si se le califica como desafío/reto o amenaza y si se considera que se poseen los recursos personales y sociales para hacerle frente.

Como ya se mencionó, a partir de esta evaluación se origina una serie de reacciones emocionales de diferente intensidad, ya que no es lo mismo sentirse preocupado que ansioso. Y tampoco será lo mismo que, en ocasiones, la convivencia con otras personas durante todo el día nos haga sentir “enojo” o “ira”: se trata de dos emociones diferentes con resultados diferentes, pues la ira puede llevar a la persona que la experimenta a desarrollar conductas con consecuencias negativas para ella y para quienes están a su alrededor.^{8,9}

¿POR QUÉ SE EXPERIMENTA EL EVENTO COMO ALGO NEGATIVO Y SE DESCRIBE COMO CRISIS?

El confinamiento ha sido percibido, en general, como una crisis porque, seguramente, surgen pensamientos “negativos” de amenaza, pérdida, desesperanza, catástrofe... En resumen, se tienen pensamientos pesimistas del tipo: “esto es terrible”, “todo está mal”, “no podré superarlo”, “no hay solución”, “no debería estar pasando por esto”, lo que provoca malestar emocional. Especialistas en todo el mundo han identificado que lo que pensamos nos lleva a sentir y ambos, pensamiento y emoción, nos llevan a actuar de determinada manera.¹⁰

No hay forma de pensar la pandemia (y el consecuente aislamiento social) como un evento agradable que se eligió experimentar; es, evidentemente, un evento desafortunado con consecuencias económicas, familiares, sociales, etcétera; sin embargo, no puede negarse que las emociones que surgen ante este hecho tienen que ver con la “intensidad” de los pensamientos. Si se piensa como un cambio en el estilo de vida, como una situación desagradable pero manejable, como un alto temporal a los proyectos, como un evento que tiene un término, evidentemente se experimentará tristeza, preocupación y enojo, lo cual es normal (adaptación); sin embargo, si se piensa como una situación inmanejable, como el fin de los proyectos o una catástrofe inacabable, entonces las emociones negativas serán más intensas: depresión, ansiedad, ira, etcétera.¹¹ De esta manera, puede decirse que los pensamientos y emociones “negativos” generan conductas con consecuencias negativas (por ejemplo, comer en exceso).

Por otro lado, cuando se considera al evento como un desafío o un reto y se tienen pensamientos que no son catastróficos ni de derrota, se generan emociones más proporcionadas y conductas más adaptables (por ejemplo, seguir trabajando en las condiciones existentes).¹²

¿QUÉ PASA CUANDO LA EVALUACIÓN DE LOS EVENTOS O LOS RECURSOS LLEVAN AL ESTRÉS?

Los estilos de afrontamiento son definidos como “aquellos esfuerzos cognitivos y conductuales que cambian constantemente y se desarrollan para manejar las demandas específicas externas y/o internas que son evaluadas como desbordantes de los recursos del individuo”.⁶

Dichos estilos dependen de patrones de conducta relativamente estables, valores, creencias y actitudes que pueden afectar la atención selectiva, el proceso de la información, la existencia, ausencia y juicio de los propios recursos personales y sociales eficaces para controlar las situaciones estresantes.¹³

Estudios internacionales han clasificado los estilos de afrontamiento a partir de objetivos diversos, cada uno de ellos se utiliza para enfocarlos a la solución o a la emoción. Las estrategias de solución son aquellas que están dirigidas a resolver, a reconceptualizar o a minimizar los efectos de una situación estresante. Implican acciones tales como definir el problema, encontrar otras soluciones, evaluar el costo y el beneficio de cada alternativa, escogerla e implementarla.¹⁴ Las estrategias de emoción buscan regular la respuesta emocional del sujeto ante el evento y minimizar el grado de perturbación emocional, entre ellas pueden mencionarse pensamiento positivo, negación, evasión, atención selectiva, distanciamiento, minimización y extraer un valor positivo de eventos negativos.¹⁵

Otra clasificación divide a los estilos de afrontamiento en estrategias cognitivas y conductuales. Las primeras incluyen desviar la atención, reinterpretar o ignorar las sensaciones, autoafirmación, rezar o tener esperanza y catastrofizar. Las segundas tienen como objetivo incrementar la actividad para controlar o, al menos, minimizar el estrés.¹⁶

Existe otra clasificación relacionada con el tipo de involucramiento con el evento experimentado. Por ejemplo, el estilo de afrontamiento activo implica una confrontación adecuada de las propias emociones, lo cual se relaciona con un mayor bienestar psicológico y estados afectivos positivos.¹⁷ Otra estrategia es la reinterpretación positiva, en la que la persona se centra en los aspectos positivos de la situación, lo cual favorece la salud mental y la percepción de bienestar y calidad de vida de las personas.¹⁸ Y el estilo pasivo, caracterizado por estados de depresión y afectación, implica una tendencia a perder el control sobre las situaciones. Un ejemplo es la autofocalización negativa, en la que destacan emociones de indefensión, culpa, sentimientos de incapacidad para afrontar la situación y creencia de que las cosas suelen salir mal; este estilo de afrontamiento afecta considerablemente varias dimensiones de la calidad de vida.¹⁹

El apoyo social es una estrategia de afrontamiento ampliamente documentada, ya que contar con una red de apoyo puede contribuir a reducir la experiencia de estrés o a generar acciones que influyen directamente sobre los comportamientos adaptativos.²⁰

RECOMENDACIONES ANTE SITUACIONES ESTRESANTES

A partir de la revisión anterior y considerando que más allá de si en este momento seguimos o no aislados y si nos hemos contagiado o no a lo largo de esta difícil temporada, se describen ocho recomendaciones con el objetivo de ser usadas ante cualquier evento estresante que nos apremie a desplegar estrategias de afrontamiento cognitivas y conductuales para preservar la salud mental y emocional de la población.

1. IDENTIFICAR NUESTROS PENSAMIENTOS: DETENERSE Y PENSAR

Como ya se mencionó, nuestros pensamientos dirigen nuestras emociones y conductas; por eso es importante revisar qué pensamos en relación con lo que nos ocurre; es decir, reflexionar sobre nuestras ideas. Tal vez no sepamos hacerlo, pero es posible en cualquier momento, ¡nunca es tarde para aprender! Y traerá muchos beneficios a lo largo de nuestras vidas, no nada más durante esta etapa. Al revisar lo que pensamos, podemos dirigir nuestra conducta hacia aquello que nos proporcione mayor bienestar.¹

Para ello es importante dedicar un momento del día a detenernos y pensar. Preguntarnos cómo nos sentimos y en qué estamos pensando. Una vez identificado el pensamiento, si se considera extremo o negativo, la recomendación es procurar cambiarlo por una expresión más adaptable o, incluso, más realista. Por ejemplo, un pensamiento extremo como “esto no lo podré superar”, puede modificarse por “esto pasará y podré continuar”. Negar los hechos, como en la frase “esto no está pasando”, tampoco ayuda; al contrario, con el paso del tiempo genera aún más malestar. Se trata de cambiar los pensamientos por otros menos extremos y más realistas, En este ejemplo lo real es que todo pasa, todo cambia, nada permanece.

Otra manera de cambiar pensamientos es identificando soluciones ante el problema o situación estresante que se está experimentando; es decir, pensar en opciones alternativas a lo que me está molestando o preocupando y encontrar la evidencia con respecto a este pensamiento alternativo. Por ejemplo, si me quedé sin empleo o me diagnosticaron una enfermedad crónica, es más valioso buscar rutas de acción que me beneficien en vez de dejarme vencer por pensamientos catastróficos.

2. ATENCIÓN A LOS CAMBIOS DE HÁBITOS

Con frecuencia, al enfrentarnos a un evento estresante, cambiamos nuestros hábitos: dormimos más o menos, comemos más o menos, nos quedamos más tiempo sin hacer nada o nos ocupamos más. Es importante señalar que los hábitos los determinamos cada uno, probablemente al principio nos “dejamos llevar”, pero conforme avanza el tiempo es decisión personal volver a una rutina que nos beneficie, no que nos siga dañando, y atender todas las áreas de nuestras vidas. Tan importante es trabajar, como tener espacios de recreación, descanso, alimentación y sueño. Realizar estas actividades de forma moderada, sin exagerar o minimizar, es lo que se llama “autocuidado”.¹

3. EVITAR LA SOBREENFORMACIÓN

Los pensamientos y las emociones se contagian, por eso debemos tomar con precaución lo que escuchamos para no embargarnos con pensamientos pesimistas. Si bien es cierto que es importante mantenernos informados, también lo es elegir los programas, los canales, el tiempo y el tipo de información que consumimos; es bien sabido que no todo es verídico y que la información “amarillista” o “alarmista” provoca más daño que beneficio. Con respecto a las personas que nos rodean pasa lo mismo: algunas son más pesimistas que otras. También debemos tener cuidado con las redes sociales, pues en ellas suele compartirse información

que, lejos de ayudar, genera más daño. La recomendación es ser muy selectivo y analizar cuidadosamente la información que recibimos y cómo nos sentimos con ella. No se trata de pensar que no sucede nada, sino de no inundarnos de pensamientos catastróficos.²¹

4. REALIZAR ACTIVIDADES QUE NOS HAGAN SENTIR BIEN

Durante la etapa más complicada de la pandemia, los medios masivos sugerían aprovechar el tiempo en casa realizando actividades recreativas como leer, cocinar, oír música, bailar, cantar, hacer ejercicio, jugar juegos de mesa, entre otras muchas. Ramírez y colaboradores¹ reportaron que realizar este tipo de actividades puede ser una buena alternativa para mitigar el estrés, puesto que cambian el estado de ánimo y permiten tomar un descanso cuando los pensamientos extremos abruman. Realizar actividades por placer, al menos durante algunos minutos al día, también contribuyen al autocuidado.

Otra recomendación, sencilla y muy valiosa, es respirar profundamente colocando la mano derecha sobre el abdomen y la izquierda sobre el pecho para sentir el movimiento al inhalar y exhalar lentamente. Esta es la mejor manera de saber si se está realizando una respiración profunda y se comprueba que es una respuesta incompatible con la ansiedad. Se sugiere realizar este tipo de respiraciones de tres a cinco veces al día, incluso en ausencia de emociones intensas.

5. PASAR TIEMPO CON LA FAMILIA

Durante la etapa de confinamiento en la pandemia por la COVID-19, por las redes sociales circuló un sinnúmero de memes, chistes, videos y mensajes describiendo cómo nos sentíamos de estar las 24 horas del día junto a la familia, y se ha bromeado mucho sobre lo complicado que es compartir el mismo espacio con las mismas personas todo el tiempo. Esto no es de extrañarse, porque solemos utilizar el humor para enfrentar situaciones adversas y reírse permite tomar las cosas un poco más a la ligera; sin embargo, debemos valorar la lección que nos regaló este evento, de que nos habíamos alejado de nuestros seres queridos al estar ocupados, preocupados y concentrados en cubrir necesidades económicas, volviendo nuestras relaciones más esporádicas y superficiales.

Tal vez sea buen momento de reconocernos, de volver a identificar puntos en común, de aprender del otro y, sobre todo, de mostrar nuestro afecto. Esto también genera otra percepción de lo que se vive, especialmente en nuestra cultura considerada por los especialistas como “afiliativa”. Las consecuencias son varias, por una parte, al “conectar con otros” nos sentimos protegidos y cómodos y por otra parte tenemos más oportunidades de solución al contar con una red de apoyo que puede colaborar de múltiples formas.¹

En el caso de quienes viven con niños, adolescentes o adultos mayores, puede ser el momento de “atenderlos realmente”, de dedicarles calidad y cantidad de tiempo, de conversar sobre lo importante y enseñarles a los más jóvenes cómo superar la adversidad, sobre todo con el ejemplo. También es momento de atender a los que están lejos, utilizar la tecnología para “conectarnos” con las personas que son importantes, esa es una forma más racional

de aprovechar los dispositivos electrónicos: expresando afecto, ofreciendo apoyo, compartiendo información y pidiendo ayuda.¹

6. PROYECTAR A FUTURO

El evento que nos ocupa en este momento y sus probables consecuencias nos obliga a generar estrategias creativas para superar la adversidad. Está claro que quienes salen mejor librados de “los eventos negativos de la vida” son los que se concentran en buscar soluciones mientras regulan sus emociones: a esto se le llama resiliencia.²² También funciona buscar a otros para crear redes de apoyo; está demostrado que quien se acompaña de otros, también sale mejor librado, no sólo porque dos (o más cabezas) piensan mejor que una, sino porque el sentirse acompañado o hacer equipo modifica el estado emocional.²³

Cuando hablamos de generar estrategias creativas, nos referimos a pensar soluciones nuevas o diferentes a lo que nos está preocupando, lo que nos lleva a ser más flexibles; es decir, a tener una “mente más abierta”, a pensar diferente porque las condiciones en las que estamos son distintas. Requerimos primero hacer una “lluvia de ideas” y después evaluar de cada una los beneficios y costos que tendríamos si la llevamos a cabo. Implica pensar en metas realistas a corto, mediano y largo plazo, ¿por qué realistas? Porque deben ser metas que realmente podamos lograr o alcanzar, sin importar que sean “pequeñas”: eso nos motivará para plantear nuevas metas más grandes.

Aquí vale la pena recordar los tres elementos de la motivación: flexibilidad, optimismo y persistencia. Lo importante lleva tiempo y esfuerzo, así que necesitamos persistir, mantenernos en la tarea aunque haya obstáculos y, lo más importante, mantener el optimismo, no ceder al pesimismo propio o ajeno porque eso nos aleja de las metas.

7. BUSCAR AYUDA PROFESIONAL

Un acto de valentía es reconocer que no podemos solos y necesitamos ayuda. En ocasiones podemos sentirnos rebasados, bloqueados o sin recursos, pero esos momentos pasan. Sin embargo, cuando transcurren los días, las semanas y los meses sin que veamos algún cambio, vale la pena buscar la ayuda de un psicólogo que nos acompañe a encontrar el camino, no que resuelva nuestros problemas. La psicoterapia es un espacio privado y seguro en donde podemos hablar de lo que más nos importa, en donde un especialista nos escuchará sin emitir juicios y realizará preguntas que ayuden a entender lo que pasa y hacia dónde queremos y podemos dirigirnos.¹⁰

8. AYUDAR A LOS DEMÁS

Investigaciones internacionales han comprobado que las actitudes empáticas y compasivas, así como el realizar actividades altruistas y de apoyo a otros sin esperar nada a cambio generan bienestar personal.²⁴ Cuando nos enfocamos en ayudar a los demás, no sólo generamos pensamientos constructivos, creativos y positivos, sino que también nos mantenemos

motivados y nuestras emociones permanecen reguladas. Además, nos alejamos de “influencias negativas” y de conductas destructivas para con los demás y con uno mismo. Todas estas razones son más que suficientes para ser altruistas: obtenemos más de lo que damos, no importa qué sea, y se beneficia más quien da, que quien recibe.

Hoy por hoy, urge ser empático y compasivo, sentirse parte de la solución nos conviene a todos y completar la fórmula nos ayudará a superar las dificultades.

PARA CONCLUIR

No tenemos control sobre todo lo que ocurre en nuestras vidas; la manera de enfrentar lo que nos toca vivir es muy importante y para ello requerimos identificar pensamientos y emociones, así, nuestras acciones serán benéficas para nosotros y para los demás. Aun en situaciones estresantes como la que estamos viviendo, podemos desarrollar acciones que nos hagan sentir mejor y nos ayuden a describir lo vivido como experiencia de aprendizaje, siendo una de las más importantes ayudar a otros, ya que esto nos hace crecer como personas y avanzar como comunidad.

FUENTES CONSULTADAS

1. Ramírez-Ortiz J, Castro-Quintero D, Lerma-Córdoba C et al. Consecuencias de la pandemia de la COVID-19 en la salud mental asociadas al aislamiento social. *Rev Colomb Anestesiol*. 2020;48(4):1-8.
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Salud mental y COVID-19. Tomado de <<https://www.paho.org/es/salud-mental-covid-19>>, consultado el 24 de marzo de 2023.
3. Barrio JA, García MR, Ruiz I, Arce A. *El estrés como respuesta*. *Int J Educ Psychol*. 2006;1(1):37-48.
4. Taylor S. *Psicología de la salud*. México: McGraw-Hill, 2003.
5. Kemeny ME. The psychobiology of stress. *Curr Dir Psychol Sci*. 2003;12(4):124-129.
6. Lazarus RS, Folkman S. *Estrés y procesos cognitivos*. Barcelona: Martínez Roca, 1986.
7. Regueiro R, León OG. *Estrés en decisiones cotidianas*. *Psicothema*. 2003;15(4):533-538.
8. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress, and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:607-628.
9. Miniham E, Gavin B, Kelly BD, McNicholas F. COVID-19, mental health and psychological first aid. *Ir J Psychol Med*. 2020;37(4):259-263.
10. Skinner N, Brewer N. The dynamic of threat and challenge appraisals prior to stressful achievement events. *J Pers Soc Psychol*. 2002;83(3):678-692.
11. Aguilar Rebolledo F, López García A, Campos Durán H. El estrés en tiempos de pandemia del coronavirus. *Plast Restaur Neurol*. 2021;8(1):28-33.
12. Bandura A. *Pensamiento y acción: fundamentos sociales*. Barcelona: Martínez Roca, 1987.
13. Guarino L. Mediación moderada, sensibilidad emocional y afrontamiento en el contexto del estrés. *Pensamiento Psicológico*. 2013;11(1):141-159.
14. Quintanilla MR, Valadez FJ, Valencia AS, González MJM. Estrategias de afrontamiento en pacientes con tentativa suicida. *Inv Salud*. 2005;7(2):112-116.
15. Bello-Villanueva AM, Benítez-Lara M, Oviedo-Trespalcios O. Características del dolor, aspectos psicológicos, calidad de vida y estrategias de afrontamiento en pacientes con dolor de espalda crónico en una ciudad de Colombia. *Rev Colomb Anestesiol*. 2017;45(4):310-316.
16. Rodríguez Franco L, Cano García FJ, Blanco Picabia A. Evaluación de las estrategias de afrontamiento del dolor crónico. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32(2):82-91.
17. Carrobles JA, Remor E, Rodríguez-Alzamorra L. Afrontamiento, apoyo social percibido y distrés emocional en pacientes con infección por VIH. *Psicothema*. 2003;15(3):420-426.
18. Espinosa JC, Contreras FV, Esguerra GA. Afrontamiento al estrés y modelo psicobiológico de la personalidad en estudiantes universitarios. *Diversitas: Perspectivas en Psicología*. 2009;5(1):87-95.

- 19.** Contreras F, Esguerra GA, Espinosa JC, Gómez V. Estilos de afrontamiento y calidad de vida en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en tratamiento de hemodiálisis. *Act Colomb Psicol.* 2007;10(2):169-179.
- 20.** Barra-Almagiá E. Apoyo social, estrés y salud. *Psicología y Salud.* 2004;14(2):237-243.
- 21.** Brooks SK, Webster RK, Smith LE et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid preview of the evidence. *Lancet.* 2020;395(10227):912-920.
- 22.** Cyrulnik B. *Los patitos feos. La resiliencia. Una infancia infeliz no determina la vida.* Barcelona: Gedisa, 2002.
- 23.** Echeburúa E, Amor PJ. *Memoria traumática: estrategias de afrontamiento adaptativas e inadaptativas.* *Terapia Psicológica.* 2019;37(1):71-80.
- 24.** Ricard M. Empatía, altruismo y compasión. 22 de abril de 2016. Tomado de <<https://www.matthieuricard.org/es/blog/posts/empatia-altruismo-y-compasion>>, consultado el 24 de marzo de 2023.

ENTRENAMIENTO EN *BIOFEEDBACK* DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA SOBRE LA ACTIVIDAD AUTONÓMICA DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y SOBREVIVIENTES DE COVID-19

Guadalupe Lizzbett Luna Rodríguez, Viridiana Peláez Hernández, Norma Camacho Mendoza

*Y cuando todo se acabe
y se hagan polvo las hadas,
no habré sabido porqué
me he vuelto loco por nada.*

Pedro Guerra

RESUMEN

Las alteraciones autonómicas y cardiovasculares se observan en diversos padecimientos crónicos, por ejemplo, la insuficiencia cardiorrespiratoria y como secuelas de COVID-19. En ambos casos, estas condiciones generan alteraciones en el estado autonómico, físico y emocional del paciente, con deterioro del estado de salud y una menor capacidad de recuperación.

El entrenamiento en *biofeedback* de la variabilidad de la frecuencia cardiaca ha demostrado ser un tratamiento no invasivo y ejercer un efecto positivo sobre la disfunción autonómica de pacientes con diversos padecimientos crónicos; sin embargo, son escasas las investigaciones en pacientes con insuficiencia cardiorrespiratoria y en COVID-19.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas se realizó un estudio de cuatro casos: tres pacientes con insuficiencia cardiorrespiratoria y uno con COVID-19 se sometieron a una intervención en *biofeedback* de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con el objetivo de mejorar su modulación autonómica. Al término del tratamiento los cuatro pacientes mostraron mejoría en los niveles totales tanto de variabilidad como en el espectro de HF, en la mayoría de los casos los cambios se mantuvieron en el largo plazo. También se asoció con mejoría del funcionamiento simpato-vagal, físico y emocional.

El entrenamiento en *biofeedback* de la variabilidad de la frecuencia cardiaca induce cambios autonómicos que mejoran la regulación autonómica, emocional y física. Fomentar este tipo de tratamiento en el manejo multidisciplinario de estas poblaciones ayuda a los pacientes a mejorar su salud física, mental y calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas respiratorias afectan a cerca de 10.3% de la población mundial.¹ Una de las más importantes es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); por dar un ejemplo, 7.8% de la población en la Ciudad de México la padece.^{2,3} La EPOC ha sido asociada con otras comorbilidades crónicas, entre las que destaca la insuficiencia cardiaca (IC).⁴ Se calcula que, al menos, uno de cada cinco pacientes con EPOC desarrollará IC como comorbilidad,⁵ dando lugar a la insuficiencia cardiorrespiratoria (ICR) y generando una mayor tasa de mortalidad, rehospitalizaciones, exacerbaciones y comorbilidades.^{2,6}

A partir del brote de SARS-CoV-2, se estiman alrededor de 536 millones de contagios confirmados y más de 6.3 millones de muertes en el ámbito mundial.⁷ En México, más de 6.5 millones de personas se han contagiado y más de 326 mil han fallecido por esa causa. Los sobrevivientes de COVID-19 han desarrollado diversas secuelas, entre las que destacan daño pulmonar, renal, cardiovascular, musculoesquelético, neuronal, psicológico y cognitivo.^{8,9}

Se estima que, a un año de su recuperación, los sobrevivientes tienen 72% de riesgo de padecer IC⁹ debido a complicaciones cardiovasculares dentro de la etapa aguda: eventos coronarios agudos y enfermedad tromboembólica venosa.¹⁰ Este daño cardiovascular, sumado a otras secuelas, aumenta el número de comorbilidades, incrementa las tasas de mortalidad y reduce la posibilidad de recuperación.

ALTERACIONES AUTONÓMICAS EN PACIENTES CON ICR Y SOBREVIVIENTES DE COVID-19

Los pacientes con ICR cursan con alteraciones autonómicas generadas principalmente por el alto grado de disfunción cardiaca que padecen, lo que, aunado a su poca movilidad física,¹¹ genera tanto disminución en la regulación cardiaca y respiratoria, como arritmias,

hipertensión, disfunción endotelial y disautonomía. Estas alteraciones autonómicas también pueden verse agravadas en presencia de comorbilidades psicológicas como la ansiedad.¹²

El alto grado de disautonomía, en conjunto con alteraciones propias de la ICR, como hipoxia y menor irrigación cerebrovascular,¹³ además de los factores de riesgo de cada paciente, aumentan la posibilidad de desarrollar otros padecimientos degenerativos, como enfermedad de Alzheimer o demencia vascular.¹⁴

Durante su etapa aguda, la COVID-19 provoca una importante respuesta inmunológica e incrementa el nivel de inflamación celular¹⁵ el cual permanece durante la recuperación.¹⁶ Debido a esto, los sobrevivientes manifiestan alteraciones periféricas, cognitivas y centrales, incluyendo daño en el funcionamiento vagal y alteraciones sistémicas¹⁷ que, en conjunto con las comorbilidades de cada paciente, incrementan la disautonomía.¹⁶

Los sobrevivientes de esta enfermedad presentan diversos trastornos psicológicos que se relacionan, en parte, con los procesos de adaptación durante su recuperación, pero también con las alteraciones autonómicas e inflamatorias que se presentan en el largo plazo, impidiendo su adecuada recuperación y disminuyendo su salud general.¹⁸

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA: HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN AUTONÓMICA

Uno de los métodos no invasivos por excelencia para evaluar el funcionamiento autonómico es la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), la cual se refiere al intervalo de tiempo entre latidos¹⁹ y refleja la interacción entre el funcionamiento autonómico, cardiovascular y cerebral.²⁰ Este biomarcador se ha relacionado con el estado de salud y la mortalidad;²¹ tanto en pacientes con padecimientos crónicos como en aquellos con enfermedades infecciosas o inmunes se han observado alteraciones asociadas, principalmente, con niveles bajos de la VFC, peor estado de salud y mayores tasas de mortalidad.^{22,23}

La VFC se obtiene mediante un electrocardiograma o fotopleletismografía y existen diversos métodos para su análisis; uno de los más empleados es el análisis espectral. Esta técnica permite evaluar los cambios en la frecuencia cardiaca a partir de un dominio espectral de frecuencias posibilitando observar los componentes del ritmo cardiaco. El espectro se divide en bandas de poder y se cuantifica el potencial de cada una, o se determina la frecuencia o relación entre ellas, además de que cada una se asocia con una actividad fisiológica específica,²⁴ tal como se describe a continuación.^{19,24}

- Alta frecuencia (HF): de 0.15 a 0.4 Hz. Se relaciona con la arritmia sinusal respiratoria, actividad parasimpática y vagal.
- Baja frecuencia (LF): de 0.04 a 0.15 Hz. Se asocia a actividad simpática con componentes de actividad parasimpática y actividad barorrefleja.

- Muy baja frecuencia (VLF): de 0.0033 a 0.04 Hz. Se relaciona con desactivación parasimpática y regulación térmica y visceral, así como actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Además, el espectro de frecuencias permite cuantificar el nivel de VFC presente a partir del siguiente cociente:²⁵ $(LF + VLF) / HF$, donde el resultado se clasifica de la siguiente manera: VFC alta: 0-0.89; VFC moderada: 0.90-1.1; VFC baja: >1.1. El resultado del cociente de VFC indica un nivel global de este, presentándose como una relación inversa: mientras mayor sea la cantidad del cociente, menor es el nivel de VFC.

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON ICR Y SOBREVIVIENTES DE COVID-19

Los pacientes con ICR muestran bajos niveles de VFC asociados con el grado de disfunción autonómica y cardiovascular que desarrollan en parte por las anomalías en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial generadas por un desequilibrio simpato-vagal.^{11,26,27} Esto genera una disminución de los niveles de VFC, incrementa el riesgo de otros eventos cardiovasculares adversos y las tasas de mortalidad²² e impide que los pacientes sean capaces de adaptarse adecuadamente a las condiciones generadas por su padecimiento.²⁸

También se ha encontrado que niveles bajos de VFC provocan alteraciones en otras esferas, como el funcionamiento cognitivo.²⁹ En diversos estudios se encontró que los pacientes con IC y niveles bajos de VFC también tiene peores ejecuciones en pruebas de atención, memoria y funcionamiento ejecutivo.³⁰⁻³⁵

En pacientes con COVID-19 se ha encontrado una disminución del espectro de frecuencia altas y un nivel bajo de VFC que se relacionan con un peor estado de salud durante el periodo de hospitalización.¹⁶ En el seguimiento, incluso en pacientes con cuadros leves/moderados de la enfermedad, se muestra sobreactivación simpática, incremento de la frecuencia cardíaca y menor capacidad de relajación en comparación con controles.³⁶ Se ha observado que los sobrevivientes de COVID-19 presentan desregulación autonómica que puede prolongarse más allá de los tres meses posteriores a su recuperación,³⁷ lo que impactaría en los niveles de VFC y en el funcionamiento simpato-vagal.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), un seguimiento a 434 sobrevivientes de COVID-19 a tres meses del alta hospitalaria encontró niveles bajos de VFC en 67-81% de los casos, incluso en periodos de relajación; solamente 13-28% mostraron niveles altos de VFC. Estos resultados se asocian con una posible alteración autonómica o disautonomía²⁵ relacionada con las alteraciones psicológicas presentadas comúnmente en esta población (ansiedad, depresión, trastorno de estrés posttraumático, problemas de sueño).¹⁸ Los datos también fueron consistentes con los reportados en otras investigaciones realizadas al egreso hospitalario de pacientes sobrevivientes de COVID-19.^{16,36-37} Los hallazgos de las disfunciones autonómicas y alteraciones simpato-vagales asociados con las alteraciones en la VFC en esta población han sido atribuidas principalmente a los niveles de inflamación celular que persisten en el largo plazo.³⁸

MODULACIÓN A TRAVÉS DEL ENTRENAMIENTO EN *BIOFEEDBACK* DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

Existen diferentes intervenciones conductuales que disminuyen las alteraciones autonómicas, en especial la sobreactivación simpática para mejorar la calidad de vida del paciente, además de reducir comorbilidades y mortalidad. Una de estas estrategias es el entrenamiento en *biofeedback* de la VFC. Esta es una técnica de intervención psicológica y conductual incluida en el campo de la psicofisiología aplicada. Se define como un conjunto de procedimientos enfocados a proporcionar al paciente información precisa y en tiempo real de algún aspecto de su actividad o respuesta fisiológica, con el objetivo de que él aprenda a regular esta actividad o respuesta de manera voluntaria. La modificación fisiológica se presenta en conjunto con cambios en pensamientos, conductas y emociones.³⁹

El entrenamiento en *biofeedback* de la VFC es una intervención que alcanza efectos a corto y largo plazo, los cuales suelen observarse como un aumento de la homeostasis cardíaca y la actividad barorrefleja. Los efectos surgen a partir de la estimulación vagal y del descenso de la hiperactividad simpática, induciendo altos niveles de relajación.²⁰ Por otro lado, es capaz de mejorar la modulación inflamatoria al controlar y disminuir los niveles de inflamación celular, generando así una mejor regulación sistémica, en especial a nivel cardiovascular,⁴⁰ y mejorar el funcionamiento autonómico. Dentro del espectro de frecuencias de la VFC, las HF también se incrementan, lo que mejora la calidad de vida y la salud, disminuyendo a su vez las tasas de mortalidad.⁴¹ Este entrenamiento también mejora la regulación emocional, la conductual y el funcionamiento cognitivo, además de disminuir la sintomatología ansiosa y depresiva en pacientes con enfermedades crónicas.^{16,35,42,43}

El protocolo de entrenamiento en *biofeedback* de la VFC incluye la modificación de esta mediante la práctica de respiración diafragmática, promoviendo una tasa respiratoria de seis respiraciones por minuto, que favorece una relajación natural e induce cambios en el circuito cardiorrespiratorio que modula y controla la regulación autonómica,⁴⁴ estimulando la actividad vagal y modulando la frecuencia cardíaca y la presión arterial.³³

El entrenamiento consta de una sesión semanal durante, al menos, seis semanas.⁴⁵ Se utiliza un *software* especializado que brinda un reforzamiento visual y auditivo cuando los pacientes alcanzan una coherencia cardíaca y un incremento de la VFC mediante la sincronización de la frecuencia cardíaca y la respiración abdominal. El entrenamiento se acompaña de psicoeducación y/o técnicas cognitivo-conductuales enfocadas al tratamiento de las condiciones emocionales o cognitivas.^{35,45}

En los pacientes con enfermedades cardiovasculares, la evidencia de la efectividad del entrenamiento en *biofeedback* de la VFC es amplio, en la mayoría se ha encontrado mejoría en los niveles de VFC, en las bandas de LF y HF del espectro de frecuencias^{35,41} y en la capacidad de atención, ejecutiva y de memoria, junto con una disminución en sintomatología ansiosa, depresiva y en los niveles de hostilidad. Algunos estudios, como el de Yu,⁴¹ demuestran impacto en el reingreso hospitalario en un año (13.33% de pacientes intervenidos vs. 35.59% del grupo control).

A pesar de la evidencia a favor, son pocos los estudios que actualmente investigan la efectividad del entrenamiento en *biofeedback* de la VFC en padecimientos como la ICR y dentro de la recuperación de COVID-19.

En la Coordinación de Psicología del Servicio de Cardiología del INER se implementó el entrenamiento en *biofeedback* de la VFC como intervención psicofisiológica en pacientes que mostraban alteraciones en la VFC, para conocer si este entrenamiento modifica la regulación y funcionamiento autonómico a través del incremento y mejoría de la VFC.

A continuación, se muestran los resultados de cuatro estudios de caso, pacientes adultos mayores que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes

Caso	Sexo	Edad	Escolaridad	Ocupación	Comorbilidades
A (ICR)	Femenino	84	Bachillerato	Hogar	SAOS
B (ICR)	Femenino	72	Primaria	Trabajo independiente	Hipertensión arterial
C (ICR)	Masculino	60	Secundaria	Hogar	SAOS
D (COVID-19)	Femenino	73	Licenciatura	Hogar	Diabetes e hipertensión arterial

ICR: insuficiencia cardiorrespiratoria; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Fuente: elaborada con datos obtenidos del estudio de cuatro casos realizado en el INER por los autores.

Se realizó una evaluación basal de la VFC mediante una valoración psicofisiológica que consistió en cuatro fases: ojos abiertos, ojos cerrados, relajación natural y relajación inducida, cada fase duró aproximadamente 2.30 minutos. La VFC se registró mediante un sensor de volumen del pulso sanguíneo (BVP) colocado en el dedo pulgar de la mano izquierda. Esta evaluación se repitió al término del entrenamiento en *biofeedback* de la VFC y un mes después.

El protocolo de entrenamiento en *biofeedback* de la VFC se basó en el propuesto por Leherer y colaboradores,⁴⁵ que es uno de los más utilizados en pacientes con diferentes alteraciones crónicas. El entrenamiento consistió en una sesión de una hora a la semana durante seis semanas y la modificación de la VFC se entrenó con la técnica de respiración diafragmática para lograr una tasa respiratoria de siete a seis respiraciones por minuto. Se empleó

el software BioGraph infiniti, con una pantalla de estímulos visuales y auditivos y se registró la actividad fisiológica con el sensor BVP y una banda respiratoria abdominal. También se les brindó asesoramiento psicológico.

Los resultados se analizaron mediante un análisis descriptivo de cada una de las bandas que componen el espectro de frecuencia y del nivel total de VFC obtenido a través del cociente antes mencionado.²⁵ Se tomaron en cuenta los resultados del análisis de la VFC a lo largo de las tres evaluaciones: pretratamiento o línea base, postratamiento y seguimiento. La VFC se clasificó de acuerdo con los siguientes rangos: VFC alta, VFC media o VFC baja.

El nivel total de la VFC aumentó en los pacientes con ICR, tal como se muestra en la **Figura 1**, mientras que los resultados de acuerdo con cada una de las bandas del espectro de frecuencias se muestran en la **Figura 2** para HF, en la **Figura 3** para LF y en la **Figura 4** para VLF.

Los niveles de VFC en los tres pacientes con IC mejoraron después del entrenamiento en VFC; sin embargo, es más notable en el paciente C. Durante el seguimiento, la paciente A mostró resultados similares; mientras que la paciente B aunque sus niveles de VFC empeoraron durante el seguimiento, continuaron siendo mejores que los niveles basales que presentaba. En el caso de la paciente con COVID-19 (paciente D) presentaba un nivel de VFC disminuido que incrementó notablemente después del entrenamiento, aunque el nivel de VFC total decrementó durante el seguimiento, este continuó siendo mayor que en la evaluación inicial (**Figura 1**).

En las gráficas se observa que los pacientes con IC tenían una HF basal reducida, la cual aumentó después del entrenamiento en *biofeedback*, siendo más notorio en el caso B y C. La mejoría se mantuvo en las pacientes A y B. En este último caso, aunque los por-

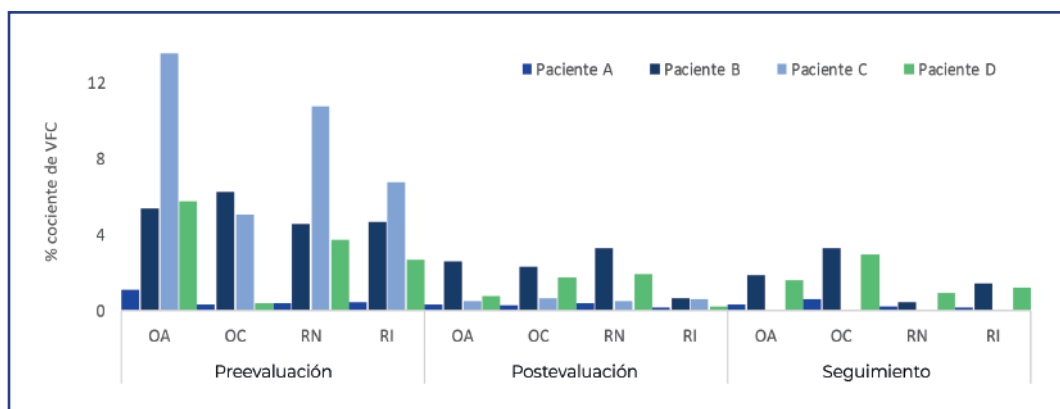


Figura 1. Resultados del análisis del nivel total de VFC de cada paciente. OA: ojos abiertos; OC: ojos cerrados; RN: relajación natural; RI: relajación inducida. El paciente C no cuenta con resultados de seguimiento debido al comienzo de la pandemia por COVID-19. Fuente: elaborada con datos obtenidos del estudio de cuatro casos realizado en el INER por los autores.

centajes de esta frecuencia disminuyeron durante el seguimiento, continuaron siendo mayores que los porcentajes basales que tenía. En el caso de la paciente D, las HF se encontraban disminuidas antes de iniciar el tratamiento, después del entrenamiento logró un incremento notable, que se mantuvo así durante el seguimiento en comparación a la línea base (**Figura 2**).

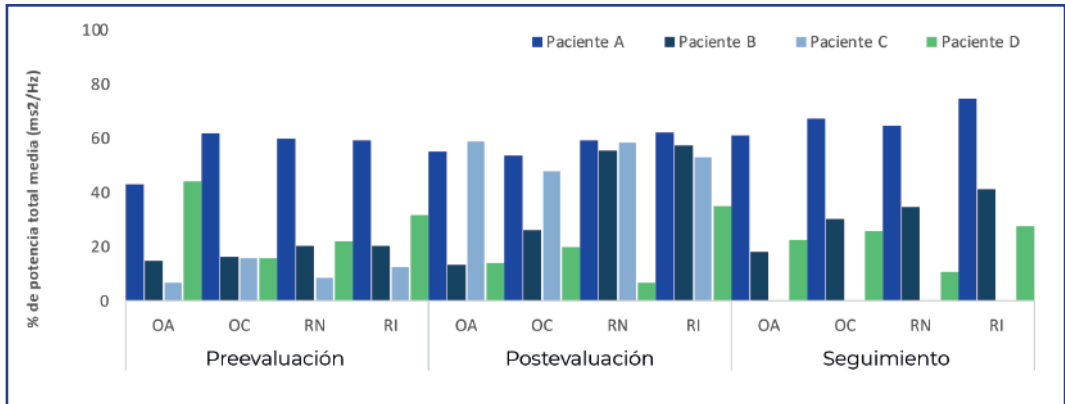


Figura 2. Efectos del entrenamiento en *biofeedback* de la VFC sobre la banda de alta frecuencia de cada paciente. OA: ojos abiertos; OC: ojos cerrados; RN: relajación natural; RI: relajación inducida. El paciente C no cuenta con resultados de seguimiento debido al comienzo de la pandemia por COVID-19.

Fuente: elaborada con datos obtenidos del estudio de cuatro casos realizado en el INER por los autores.

En la **Figura 3** se observa que los niveles de LF se encontraban inicialmente disminuidos en los tres pacientes con IC, después del entrenamiento los porcentajes se observan disminuidos en las pacientes A y B, especialmente en la fase de relajación natural, mientras que en el paciente C los índices de esta banda incrementaron notablemente. En el largo plazo, la paciente A continúa presentando disminución, mientras que la paciente B presenta notables incrementos en comparación con la línea base. Por otro lado, la paciente D presentó un porcentaje moderadamente bajo de LF basal, después del tratamiento estos porcentajes disminuyeron notablemente en la fase de relajación natural e incrementaron en la relajación inducida, durante el seguimiento los porcentajes presentan en general un incremento con respecto a la línea base.

La **Figura 4** muestra que los niveles de VLF inicialmente se encontraban disminuidos en la paciente A y con altos porcentajes en los pacientes B y C, después del entrenamiento en *biofeedback* de la VFC, decrecieron bastante en los tres casos; sin embargo, el cambio fue significativo en el paciente C. En el largo plazo, los niveles de VLF se mantuvieron bajos en comparación con la línea base en las pacientes A y B. Respecto a la paciente D, las VLF mostraban porcentajes altos en todas las fases durante la evalua-

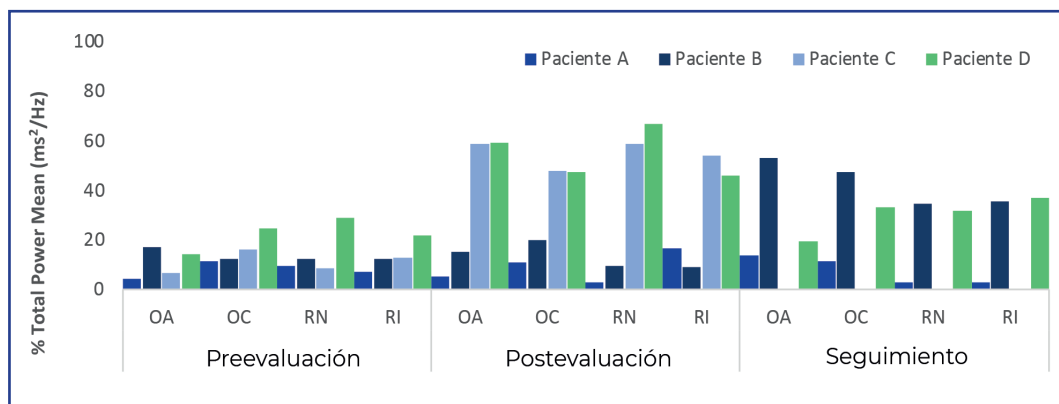


Figura 3. Efecto del entrenamiento en *biofeedback* de la VFC sobre la banda de bajas frecuencias de cada paciente. OA: ojos abiertos; OC: ojos cerrados; RN: relajación natural; RI: relajación inducida. El paciente C no cuenta con resultados de seguimiento debido al comienzo de la pandemia por COVID-19.

Fuente: elaborada con datos obtenidos del estudio de cuatro casos realizado en el INER por los autores.

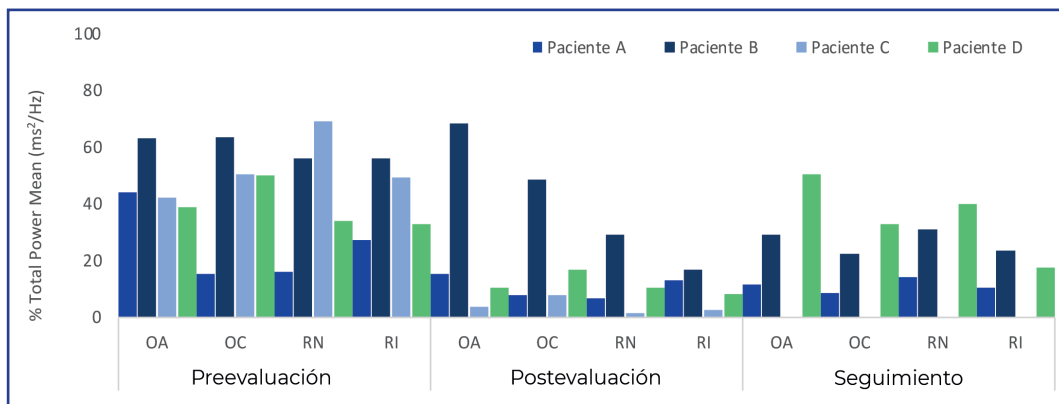


Figura 4. Efecto del entrenamiento en *biofeedback* de la VFC sobre la banda de muy bajas frecuencias de cada paciente.

OA: ojos abiertos; OC: ojos cerrados; RN: relajación natural; RI: relajación inducida. El paciente C no cuenta con resultados de seguimiento debido al comienzo de la pandemia por COVID-19.

Fuente: elaborada con datos obtenidos del estudio de cuatro casos realizado en el INER por los autores.

ción inicial y después del tratamiento se observó una disminución notable en todas las fases; sin embargo, durante el seguimiento se observó de nuevo un incremento. A pesar de ello, los cambios logrados después del entrenamiento se mantienen en la fase de ojos cerrados y en relajación inducida.

DISCUSIÓN

El objetivo del estudio fue conocer los efectos del entrenamiento en *biofeedback* de la VFC sobre el funcionamiento autonómico, en especial sobre la VFC. El entrenamiento mostró efectos positivos sobre el funcionamiento autonómico evaluado mediante el nivel de VFC. Al término del entrenamiento, todos los pacientes habían mejorado el nivel de este biomarcador, los resultados concuerdan con los reportados por otros autores,^{33-35,42} quienes también reportan mejoría en los niveles de VFC en pacientes con padecimientos después del entrenamiento.

Los cambios observados en los niveles de VFC se asocian con mejoría en la estimulación y conectividad vagal, lo que genera una mayor regulación tanto simpato-vagal como autonómica, así como una mejor capacidad de relajación,²⁹ lo que se vincula a mejoría en la actividad prefrontal y, por ende, a mejoría cognitiva y emocional.²⁸ Los resultados observados dentro del espectro de frecuencias de la VFC después del entrenamiento se asocian a una mejor habilidad para modificar su VFC, principalmente en estados de relajación, esto asociado a los incrementos en el espectro de las HF y LF; ambas frecuencias se encuentran relacionadas con mejoría en el funcionamiento simpato-vagal y una modulación parasimpática.⁴³

Los resultados observados en las LF difieren de los reportados por la literatura,^{33,45} y esto podría deberse al efecto de algunos medicamentos como los β -bloqueadores empleados principalmente en pacientes con IC, pues se ha reportado que pueden inducir descensos en esta banda de frecuencia.⁴⁷

La banda de actividad asociada con las HF en los cuatro pacientes mostró mejoría, la cual fue más notoria en los casos B, C y D; este mismo comportamiento se observó en los estudios de Nolan⁴⁷ y Swanson.³⁵ Los resultados se explican debido a una mejoría en la regulación autonómica generada a partir del entrenamiento en respiración y la frecuencia respiratoria baja que genera, relacionándose también con un estado de relajación e influenciando el control parasimpático sobre el funcionamiento cardiaco,⁴⁸ además de asociarse con un mejor funcionamiento neuronal, cognitivo y emocional.^{28,31} Sólo en la paciente A los cambios se mantuvieron en el largo plazo, mientras que en los pacientes B y D, los porcentajes disminuyeron, pero se mantuvieron más altos en comparación con los basales.

La mayoría de las investigaciones no reporta los cambios observados en el espectro de VLF después del entrenamiento en *biofeedback* de la VFC; sin embargo, esta banda se asocia con hiperactividad simpática. En la evaluación inicial, los pacientes con ICR (casos B y C) y con COVID-19 (caso D) mostraron altos porcentajes de esta frecuencia, la cual disminuyó después del entrenamiento, mientras que en el seguimiento se observó que, en los casos A y B los porcentajes se incrementaron, siendo más notables en la paciente B, pero manteniéndose en menor porcentaje en comparación con la evaluación inicial. Por su parte, en el caso D se observó un patrón similar, aunque en el seguimiento los porcentajes de esta frecuencia se incrementaron notablemente, manteniendo los cambios sólo en la fase de relajación inducida. Los resultados observados en los pacientes B y D podrían asociarse con una modulación autonómica a partir del incremento en la actividad parasimpática (dada por la HF) y que podría tener un efecto inhibitor en la actividad simpática, generando que tanto el sistema cardiovascular como el sistema autónomo tengan un mejor balance^{42,43} y

que, a pesar del incremento de las VLF durante el seguimiento, se generara un mayor estado de bienestar y relajación subjetivo reportado por los pacientes.

Cabe mencionar que los resultados en el funcionamiento autonómico se relacionaron con los cambios clínicamente significativos observados en funciones cognitivas como atención, memoria y funciones ejecutivas en los pacientes con ICR,⁵⁷ mientras que en el caso de la paciente con COVID-19 se asociaron a una mejoría en su estado de ánimo, principalmente relacionada con una disminución de sintomatología ansiosa.²⁵

CONCLUSIONES

Los pacientes con ICR y los sobrevivientes de COVID-19 desarrollan alteraciones cardiovasculares que impactan sobre el estado autonómico, físico y emocional, generando un peor estado de salud y una menor capacidad de autorregulación. El entrenamiento en *biofeedback* de la VFC es una estrategia no invasiva capaz de mejorar el funcionamiento autonómico.

Los cambios clínicamente significativos en el funcionamiento autonómico de pacientes con ICR y en sobrevivientes de COVID-19 observados especialmente en el incremento del nivel total de VFC y del espectro de altas frecuencias, están vinculados a un mayor estado de relajación y una mejoría en el estado simpato-vagal que puede reflejarse a nivel conductual en cambios clínicamente significativos en procesos cognitivos y en el estado emocional. Finalmente, el estado autonómico y su interrelación con otros procesos como los cognitivos o emocionales apoya la evidencia ya existente y promueve el tratamiento multidisciplinario para pacientes con ICR y sobrevivientes de COVID-19, lo que permitiría fortalecer el tratamiento no farmacológico que mejore la salud física, cognitiva y mental, además de mejorar su calidad de vida.

FUENTES CONSULTADAS

1. Adeloye D, Song P, Zhu Y et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):447-458.
2. Montes de Oca M, Lopez-Varela MV. The PLATINO Study: contributions to COPD knowledge. *BRN Rev.* 2017;3:3-17.
3. De Miguel Díez J, Carrasco-Garrido P, Rejas-Gutiérrez J et al. The influence of heart disease on characteristics, quality of life, use of health resources, and costs of COPD in primary care settings. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:8.
4. De Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:305-312.
5. Mengistu Yohannes A, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing.* 2006;35(5):457-459.
6. Black-Shinn JL, Kinney GL, Wise AL et al. Cardiovascular disease is associated with COPD severity and reduced functional status and quality of life. *COPD.* 2014;11(5):546-551.
7. github.com. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Tomado de < <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>>, consultado el 26 de marzo de 2023.
8. Crook H, Raza S, Nowell J et al. Long COVID-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648.
9. Mak IW, Chu CM, Pan PC et al. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31(4):318-326.
10. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648-1655.

11. Gunduz H, Talay F, Arinc H et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiol J*. 2009;16(6):553-559.
12. Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJA, Kemp AH. Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: a meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2014;5:80.
13. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM et al. Chronic obstructive pulmonary disease and association with mild cognitive impairment: the Mayo Clinic Study of Aging. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(11):1222-1230.
14. Adelborg K, Horváth-Puhó E, Ording A et al. Heart failure and risk of dementia: a Danish nationwide population-based cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(2):253-260.
15. Leitzke M, Stefanovic D, Meyer JJ et al. Autonomic balance determines the severity of COVID-19 courses. *Bioelectron Med*. 2020;6(1):22.
16. Kaliyaperumal, D, Rk K, Alagesan M, Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021;32(3):247-253.
17. González-Duarte A, Nordcliffe-Kauffmann L. Is "happy hypoxia" in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res*. 2020;30(4):331-333.
18. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594-600.
19. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*. 2014;5:1040.
20. McCraty R, Shaffer F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob Adv Health Med*. 2015;4(1):46-61.
21. Soares-Miranda L, Sattelmair J, Chaves P et al. Physical activity and heart rate variability in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2014;129(21):2100-2110.
22. Currie KD, Rosen LM, Millar PJ et al. Heart rate recovery and heart rate variability are unchanged in patients with coronary artery disease following 12 weeks of high-intensity interval and moderate-intensity endurance exercise training. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013;38(6):644-650.
23. Carod-Artal FJ. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. *Clin Auton Res*. 2018;28(1):67-81.
24. Rodas G, Pedret Carballido C, Ramos J, Capdevila L. Variabilidad de la frecuencia cardíaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (I). *Arch Med Deporte*. 2008;25(123):41-47.
25. Peláez-Hernández V, Luna-Rodríguez GL, Orea-Tejeda A et al. Heart rate variability disturbances and biofeedback treatment in COVID-19 survivors. *E-Journal of Cardiology-Practice*. 2021;21(4).
26. Mohammed J, Derom E, De Wandele I et al. Autonomic symptoms in patients with moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Clin Belg*. 2018;73(3):182-190.
27. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-1762.
28. André N, Yvart FX. Change in heart rate variability in response to deep-breathing treatment in cardiac patients with anxiety disorders: A preliminary case study experiment. *J de Ther Comport et Cogn*. 2015;25(4):168-176.
29. Park G, Thayer JF. From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. *Front Psychol*. 2014;5:278.
30. Gillie BL, Vasey MW, Thayer JF. Heart rate variability predicts control over memory retrieval. *Psychol Sci*. 2014;25(2):458-465.
31. Forte G, Favieri F, Casagrande M. Heart rate variability and cognitive function: a systematic review. *Front Neurosci*. 2019;13:710.
32. Frewen J, Finucane C, Savva GM et al. Cognitive function is associated with impaired heart rate variability in ageing adults: the Irish longitudinal study on ageing wave one results. *Clin Auton Res*. 2013;23(6):313-323.
33. Del Pozo JM, Gevirtz RN, Scher B, Guarneri E. Biofeedback treatment increases heart rate variability in patients with known coronary artery disease. *Am Heart J*. 2004;147(3):E11.
34. Chang WL, Lee JT, Li CR et al. Effects of heart rate variability biofeedback in patients with acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *Biol Res Nurs*. 2020;22(1):34-44.
35. Swanson KS, Gevirtz RN, Brown M et al. The effect of biofeedback on function in patients with heart failure. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2009;34(2):71-91.
36. Freire APCF, Lira FS, Morano AEVA et al. Role of body mass and physical activity in autonomic function modulation on post-COVID-19 Condition: An Observational Subanalysis of Fit-COVID study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(4):2457.
37. Radin JM, Quer G, Ramos E et al. Assessment of prolonged physiological and behavioral changes associated with COVID-19 infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2115959.
38. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic nervous system dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(10):1189-1206.
39. Vila Castellar J, Guerra Muñoz P. *Introducción a la psicofisiología clínica*. Madrid: Pirámide, 2009.
40. Malik M, Bigger JT, Camm AJ et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17:354-381.

41. Yu LC, Lin IM, Fan SY et al. One-year cardiovascular prognosis of the randomized, controlled, short-term heart rate variability biofeedback among patients with coronary artery disease. *Int J Behav Med.* 2018;25(3):271-282.
42. Jester DJ, Rozek EK, McKelley RA. Heart rate variability biofeedback: implications for cognitive and psychiatric effects in older adults. *Aging Ment Health.* 2019;23(5):574-580.
43. McCraty R, Atkinson M, Tomasino D, Bradley RT. The coherent heart. Heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order. *Int Rev.* 2009;5(2):10-115.
44. Noble DJ, Hochman S. Hypothesis: pulmonary afferent activity patterns during slow, deep breathing contribute to the neural induction of physiological relaxation. *Front Physiol.* 2019;10:1176.
45. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: rationale and manual for training. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2000;25(3):177-191.
46. Luna Rodríguez GL. Efecto del *biofeedback* de la variabilidad de la frecuencia cardiaca sobre el estado cognitivo y autónomo en pacientes con insuficiencia cardiorrespiratoria: estudios de caso. Tesis de licenciatura. México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2022.
47. Nolan RP, Kamath MV, Floras JS et al. Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. *Am Heart J.* 2005;149(6):1137.
48. Migliaro RE, Contreras Chahinian P, Ricca-Mallada R. Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca, sus mecanismos y su relación con la innervación autónoma. En Gelpi JR, Buchholtz B (eds.), *Neurocardiología. Aspectos fisiopatológicos e implicaciones clínicas.* Elsevier, 2018.

INSUFICIENCIA CARDIACA. AFECTACIONES PSICOLÓGICAS EN DÍADAS DE PACIENTES Y CUIDADORES

Viridiana Peláez Hernández, Guadalupe Lizzbett
Luna Rodríguez, Norma Camacho Mendoza

*Si lo haces por probar
que te iré a buscar,
es egoísmo.
Si quieres confirmar
que te voy a extrañar,
es egoísmo.*

José José

RESUMEN

Las comorbilidades del paciente con insuficiencia cardiaca ejercen efectos negativos tanto en su salud mental como en la de su cuidador primario informal, quien se encarga de brindarle la atención, ayuda y cuidados que necesita. Esto agrava la condición del paciente y genera factores de riesgo físicos y mentales en los cuidadores, disminuyendo la calidad de vida de ambos.

Entre los factores involucrados en el desarrollo de alteraciones emocionales y de calidad de vida en los cuidadores se encuentran depresión, ansiedad y edad, así como los problemas que generan la falta de apego al tratamiento por parte del paciente y el deterioro de la función física de este. En los pacientes, por otra parte, los factores que inciden en la calidad de vida son la autopercepción de salud, limitación en las actividades cotidianas; además, el estrés que perciben en su cuidador les puede generar depresión y ansiedad, deteriorando aún más su condición.

Conocer las influencias recíprocas de las alteraciones emocionales y físicas tanto de los pacientes como de sus cuidadores permite ofrecer atención multidisciplinaria que mejore la salud mental y la calidad de vida de ambos.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es resultado de alteraciones funcionales y/o estructurales que afectan la capacidad de llenado o contracción del corazón. Este síndrome suele considerarse como consecuencia de otras enfermedades crónicas como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, valvulopatías y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras.^{1,2}

En países desarrollados, la IC es la primera causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años, ocasionando 5% de estas, aproximadamente; además, su prevalencia suele aumentar con la edad, alcanzando 6-7% al año en pacientes de ese grupo de edad.³ En México, las enfermedades cardíacas afectan aproximadamente a 20.5 millones de personas, la IC es la segunda más frecuente sólo después de la hipertensión arterial, con un costo financiero de 6.1 mil millones de dólares en 2015.⁴

Los síntomas principales de la IC son disnea y fatiga, las que, de acuerdo con la evolución y la fisiopatología del padecimiento, están vinculadas a congestión pulmonar o sistémica e incremento en la resistencia vascular periférica, lo que limita la capacidad física. De esta manera, los pacientes van desarrollando un deterioro cada vez mayor de su estado de salud, más discapacidades y necesidad de ayuda para realizar sus actividades cotidianas.^{5,6}

En este contexto se vuelve necesaria la presencia de una persona que brinde atención, ayuda y cuidados al paciente. Por lo general, este rol lo asume algún familiar, principalmente el cónyuge o algún hijo.^{7,8} A esta persona se le denomina cuidador primario informal (CPI) y es quien se responsabiliza parcial o totalmente del paciente sin recibir ayuda económica ni capacitación previa para desempeñar esta tarea.⁹

INSUFICIENCIA CARDIACA Y SALUD MENTAL: PACIENTES Y CUIDADORES

Entre las principales comorbilidades de la IC destacan las alteraciones emocionales, principalmente la depresión y la ansiedad, cuya sintomatología se incrementa en función de la gravedad de la IC;¹⁰ además, disminuye la calidad de vida, se incrementa la tasa de mortalidad, de eventos cardíacos adversos y de frecuencia de hospitalizaciones.¹¹ La prevalencia de depresión clínicamente relevante se estima en alrededor de 21.5%, en tanto que 19% sufre síntomas severos. Por su parte, la prevalencia de ansiedad clínicamente relevante es de 30%, mientras que 13% sufre síntomas severos.¹⁰

La salud mental de los CPI también se ve alterada, pues convertirse en cuidador implica cambios tanto en la vida familiar como en la social¹² y alteración de las costumbres y rutinas, además de que se ven en la necesidad de brindar determinados cuidados para los cuales no han sido capacitados. Se estima que 86% de los CPI no recibió ninguna capacitación para llevar a cabo el cuidado de sus pacientes,⁷ situación que, en conjunto con otros factores, como la autoeficacia percibida, el estrés, el aislamiento social y los problemas financieros derivados del impedimentos de realizar otras actividades,¹ desencadena un conjunto de alteraciones emocionales como depresión, ansiedad y sobrecarga.¹³

La sobrecarga es definida como un estado de agotamiento emocional importante, sumado al estrés y al cansancio que afectan directamente las actividades de ocio, las relaciones sociales, la libertad y el equilibrio mental de los CPI,^{1,14} asociada con el grado de dependencia del paciente para realizar sus actividades diarias y el número de horas al día dedicadas a su cuidado.¹⁵ Se estima que entre 7 y 59% de los CPI refieren síntomas de depresión, entre 8 y 47% de ansiedad.^{13,16,17} y entre 23 y 32% de sobrecarga.

La presencia de depresión, ansiedad y sobrecarga es importante no sólo porque afecta directamente la salud mental del CPI, sino también la física, ya que estas condiciones incrementan el riesgo de presentar IC de 18 a 47% en los siguientes siete años¹⁸⁻²⁰ e impactan negativamente en el cuidado del paciente y en su calidad de vida.⁸

RELACIÓN DIÁDICA E IMPACTO EMOCIONAL

A la relación entre el paciente y su CPI se le denomina díada,¹⁸ y suele ser muy cercana, ya que en la mayoría de los casos son familiares, incluso cónyuges,^{8,21} quienes fungen como cuidadores, por lo que las emociones, conductas y respuestas interactúan y se influyen entre sí,¹⁵ creándose una estrecha codependencia emocional entre ambos en la que la conducta de uno afecta al otro y viceversa. Por lo anterior, se vuelve indispensable conocer la relación conjunta de las afectaciones mentales en pacientes y cuidadores para entender cómo se influyen mutuamente.

En diversos estudios con díadas de pacientes con enfermedades cardiovasculares, respiratorias crónicas o cáncer se ha observado que, aunque son los pacientes quienes sufren mayores niveles de depresión y de deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), los de ansiedad son similares en la díada y los síntomas depresivos de los pacientes produjeron efectos físicos y emocionales tanto en ellos como en los CPI.^{2,19,20,22}

La sobrecarga en el CPI explica en más de 60% las variaciones en la percepción de su calidad de vida y la de los pacientes,²³ lo que repercute en su salud física y psicológica, así como en el nivel de independencia, en sus relaciones sociales y su entorno.²⁴ Por todo esto, las afectaciones emocionales de los CPI tienen repercusión tanto en ellos mismos como en sus pacientes.^{3,4} No obstante, son pocos los estudios que analizan las alteraciones mentales de pacientes y CPI en conjunto.

ESTUDIO PARA INVESTIGAR LAS ALTERACIONES PSICOLÓGICAS DE LOS PACIENTES Y SUS CUIDADORES

En este contexto, en el Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) se realizó un estudio transversal correlacional y explicativo para investigar las alteraciones psicológicas de los pacientes con IC y sus CPI, así como sus interacciones.

En el estudio participaron 63 díadas, las cuales fueron evaluadas mediante entrevista y valoración psicométrica utilizando instrumentos estandarizados en población mexicana. Se incluyeron únicamente pacientes con IC estable y a CPI con más de seis meses en ese rol; todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Los pacientes fueron evaluados con los siguientes instrumentos:

- Cuestionario de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (SF-12)²⁵
- Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)²⁶
- Cuestionario Martín-Bayarre-Grau (MGB) para apego terapéutico²⁷
- Escala de Apoyo social de Duke²⁸

Por su parte, los CPI fueron evaluados con los siguientes instrumentos:

- Cuestionario de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (SF-12)²⁵
- Inventario de Ansiedad de Beck²⁹
- Inventario de depresión de Beck^{30,31}
- Escala de carga del cuidador Zarit para determinar sobrecarga percibida³²
- Escala de Autoeficacia Percibida en Cuidadores Primarios Informales de Pacientes Crónicos³³

Los datos obtenidos fueron analizados a través del *software* estadístico SPSS versión 28. Para conocer el tipo de distribución muestral de los datos se realizó una prueba de normalidad Kolmogórov-Smirnov, determinándose a una distribución no normalizada. Se realizaron análisis no paramétricos, los datos se presentan en medianas (Me) y rango intercuartil (r.iq). El tamaño del efecto se calculó con el *software* GPower 3.1 y la significancia estadística se estableció en $\alpha=0.05$.

La **Tabla 1** describe el perfil sociodemográfico de las díadas. La edad promedio de los pacientes es significativamente mayor que la de sus cuidadores (72 ± 18 vs. 56.50 ± 18 ; $p<.001$). En ambos grupos prevalecen las mujeres, sobre todo en el grupo de CPI (54 vs. 73.4%;

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con insuficiencia cardiaca y sus cuidadores

	Pacientes (n=63)	CPI (n=63)	p
Edad (Me±r.iq)	72±18.00	56.50±18.02	<0.001
Sexo n (%)			<0.001
Masculino	29 (46)	17 (26.6)	
Femenino	34 (54)	47 (73.4)	
Escolaridad n (%)			0.171
Alfabetización	9 (14.8)	4 (6.3)	
Primaria	19 (31.3)	11 (17.5)	
Secundaria	6 (9.8)	16 (25.4)	
Bachillerato	9 (14.8)	12 (19)	
Carrera Técnica	4 (6.6)	7 (11.1)	
Licenciatura	13 (21.3)	11 (17.5)	
Posgrado	1 (1.6)	2 (3.2)	
Ocupación n (%)			0.027
Hogar	28 (46.7)	32 (50)	
Estudiante	1 (1.7)	1 (1.6)	
Profesionista	2 (3.3)	2 (3.1)	
Empleado		17 (26.6)	
Jubilado	13 (21.7)	5 (7.8)	
Desempleado	6 (10)	1 (1.6)	
Oficio	4 (6.7)	5 (7.8)	
Trabajo independiente	2 (3.3)	1 (1.6)	
Estado Civil n (%)			0.001
Soltero	9 (14.3)	19 (29.7)	
Casado	35 (55.6)	37 (57.8)	
Unión libre	16 (25.4)	2 (3.1)	
Viudo	3 (4.8)	6 (9.4)	

Fuente: Fuente: elaborada por las autoras con datos obtenidos del estudio transversal correlacional y explicativo también llevado a cabo por las autoras en el INER.

p<0.001); además, se encontraron diferencias significativas en la ocupación y el estado civil entre ambos grupos.

Al analizar las condiciones de salud (**Tabla 2**), los pacientes tuvieron una sobrevivida superior al año y su tratamiento fue, principalmente, farmacológico y/o con suplementación de oxígeno (90.2%) en conjunto con dieta (41.9%) o ejercicio (38.7%). En general, la autopercepción de salud de los pacientes se encontró reducida.

Tabla 2. Condiciones de salud de los pacientes con insuficiencia cardiaca (n=63)

Tiempo de Inicio del padecimiento (meses; Me±r.iq)	17±52
Tratamiento n (%)	
Medicamento	59 (93.7)
Dieta	26 (41.9)
Ejercicio	24 (38.7)
Oxígeno	37 (90.2)
Percepción de la salud n (%)	
Nada saludable	2 (3.2)
Poco	9 (14.3)
Regular	41 (65.1)
Muy saludable	11 (17.5)

Fuente: elaborada por las autoras con datos obtenidos del estudio transversal correlacional y explicativo también llevado a cabo por las autoras en el INER.

Con respecto a las características psicológicas (**Tabla 3**), en 27% de los participantes se observó prevalencia de sintomatología ansiosa y depresiva en diferentes grados, mientras que los niveles de estrés percibido fueron mínimos, al encontrarse por debajo de la mitad del total de la escala. El apoyo social estuvo presente con 48 de 55 puntos y, por último, cerca de 87.3% mostró un nivel moderado/alto de apego al tratamiento.

Entre los resultados psicosociales del perfil de los CPI (**Tabla 4**) se encontró un promedio de 24 meses de tiempo prestando este tipo de servicio, durante 11.5 horas al día. Los CPI suelen vivir en la misma casa (84.4%) y ser cónyuge o hijo del paciente (75%).

Los resultados de las evaluaciones psicológicas de los CPI (**Tabla 5**) muestran que 51.4% tenía síntomas de ansiedad en algún grado y 31.7% de depresión; además, 59.4% refería algún síntoma de sobrecarga. Solamente 18.8% se percibió completamente eficaz para brindar el cuidado.

Por su parte, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de ansiedad, depresión, CVRS, estrés percibido, apego al tratamiento, apoyo social y necesidad de ayuda en los pacientes con IC ni en sus cuidadores, de acuerdo con el tiempo de evolución del padecimiento.

VARIABLES INVOLUCRADAS EN LA CALIDAD DE VIDA Y SALUD MENTAL DE PACIENTES Y CUIDADORES

Se calcularon dos modelos de regresión lineal múltiple con método Enter para conocer el efecto de las variables psicológicas, sociodemográficas o clínicas de pacientes o CPI sobre

Tabla 3. Perfil psicológico de los pacientes con insuficiencia cardiaca (n=63)

Variable	Puntuaciones totales (Me±r.iq)	Clasificación	n (%)
Ansiedad	5±6	Ninguna Leve/moderada Severa	46 (73) 11 (17.5) 6 (9.5)
Depresión	5±6	Ninguna Leve/moderada Severa	46 (73) 9 (14.3) 8 (12.7)
Apego al tratamiento	37±8.5	Poca o nula Moderada Alta	8 (12.7) 28 (44.5) 27 (42.8)
Estrés percibido*	22 ± 8 (el puntaje va de 10 a 50 puntos)		
Apoyo social*	48 ± 14 (el puntaje va de 11 a 55 puntos)		

*Variables no susceptibles de clasificación, a mayor puntuación se presenta un mayor nivel de la variable evaluada.

Fuente: elaborada por las autoras con datos obtenidos del estudio transversal correlacional y explicativo también llevado a cabo por las autoras en el INER.

la CVRS y alteraciones en la salud mental. El primer modelo predijo el efecto de la depresión, ansiedad y edad sobre la CVRS de CPI (**Tabla 6**). La ecuación del modelo de regresión fue estadísticamente significativa, incluyendo las variables de autopercepción de la salud, limitaciones en actividades de la vida cotidiana del paciente y depresión. El segundo modelo predijo la presencia de ansiedad en el paciente, resultando como variables predictoras significativas: el efecto de la función física y la eficacia autopercebida del CPI, la salud mental y el estrés percibidos del paciente. La ecuación en este modelo fue estadísticamente significativa.

Para reconocer qué factores del CPI y del paciente con IC podrían afectar la CVRS y la salud mental del CPI se calcularon dos modelos de regresión lineal simple con método Enter para conocer el efecto de las variables psicológicas, sociodemográficas y clínicas de pacientes y CPI sobre la CVRS y la salud mental de estos últimos. El primer modelo predijo el efecto de la depresión, ansiedad y edad sobre la CVRS de los CPI y el segundo predijo el efecto del apego del paciente al tratamiento, la sobrecarga del CPI y la función física del paciente sobre la salud mental del CPI (**Tabla 7**). Ambas ecuaciones fueron estadísticamente significativas.

Tabla 4. Características psicosociales de los cuidadores primarios informales de pacientes con insuficiencia cardiaca

Variable	
Tiempo que lleva cuidando a su paciente (meses; Me±r.iq)	24±48
Horas de cuidado que brinda al paciente al día (Me±r.iq)	11.5±19.75
Sí cohabita con su paciente, n (%)	54 (84.4)
Parentesco con su paciente, n (%)	
Cónyuge	24 (37.5)
Hijo (a)	24 (37.5)
Hermano (a)	4 (6.3)
Padre/Madre	10 (15.6)
Primo (a)	1 (1.6)
Tío (a)	1 (1.6)
Cuenta con el apoyo de un cuidador secundario, n (%)	36 (56.3)
Recibió información sobre el cuidado del paciente, n (%)	24 (37.5)
Recibió información sobre qué es ser "cuidador" , n (%)	14 (21.9)
Recibió información sobre autocuidado de la salud, n (%)	16 (25)
Presenta síntomas similares al de su paciente, n (%)	13 (20.3)
Cree que podría padecer la misma enfermedad que su paciente, n (%)	19 (31.1)

Fuente: elaborada con datos obtenidos del estudio transversal correlacional y explicativo en el INER llevado a cabo por las autoras.

DISCUSIÓN

En su mayoría, los pacientes con IC fueron adultos mayores, con escolaridad predominantemente baja, en concordancia con lo reportado por otras investigaciones.^{34,35} La mayor parte fueron mujeres, amas de casa y con un tiempo de diagnóstico de entre uno y cuatro años. Los resultados del presente estudio difieren de lo reportado en otros estudios, en donde los pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias suelen ser predominantemente hombres.^{35,36}

En general, se observó una elevada prevalencia de síntomas asociados con ansiedad y depresión clínicamente importantes y consistentes en el tiempo; esta característica se ha

Tabla 5. Perfil psicológico de los cuidadores primarios informales (n= 63)

Variable	Puntuaciones totales (Me±r.iq)	Clasificación	n (%)
Ansiedad	3±14	Sin síntomas Leve Moderado Severo	26 (42.6) 22 (36.1) 10 (16.4) 3 (4.9)
Depresión	5.5±9	Sin síntomas Leve Moderado	41 (68.3) 10 (16.7) 9 (15)
Sobrecarga	19±17.5	Sin sobrecarga Leve-Moderada Alta	26 (40.6) 19 (29.7) 19 (29.7)
Autoeficacia percibida	87.5±70	Baja Moderada Alta	36 (56.3) 16 (25) 12 (18.8)

Fuente: elaborada con datos obtenidos del estudio transversal correlacional y explicativo en el INER llevado a cabo por las autoras.

observado en pacientes con IC y/o EPOC en quienes tanto el nivel como la severidad de la ansiedad y depresión aumentan conforme progresan los padecimientos,⁷ incrementándose a su vez las tasas de mortalidad.⁸

Con respecto a los CPI de estos pacientes, la mayoría eran mujeres, casadas, con educación básica y más jóvenes que sus pacientes, se dedicaban al hogar o eran empleadas, referían tener entre dos y cuatro años siendo CPI y en promedio dedicaban a esta actividad 11.5 horas al día, vivían en el mismo domicilio que sus pacientes, ya que la gran mayoría era cónyuge o hijo del paciente y carecían de la formación necesaria para brindar cuidados. Estos hallazgos concuerdan con otras investigaciones, en las que se observa el mismo perfil de los CPI de pacientes crónicos.^{12,21}

Referente a las alteraciones psicológicas, se observó que los síntomas de ansiedad y depresión se presentaron en 27% de los participantes, lo que difiere de la literatura, que refiere una prevalencia cercana a 40%.¹¹⁻¹³ Cabe destacar que, pese a no contar con diferencias estadísticamente significativas, los puntajes de ansiedad y depresión suelen modularse a lo largo del proceso de adaptación a esa actividad, este efecto ha sido observado en otras poblaciones de CPI.^{37,38}

Tabla 6. Modelos predictivos de calidad de vida y ansiedad en pacientes con insuficiencia cardiaca (n=63)

Modelos	F	R2	ΔR2	B	Error estándar	β	p	1- β	f2
Modelo 1. CVRS	21.84 (3,49)	0.75	0.57				<0.001	1	1.33
Autopercepción de salud				11.98	3.52	0.32	.0001		
Limitación en actividades de la vida cotidiana				-8.61	.617	-0.36	<0.001		
Depresión				-2.69	2.29	-0.42	<0.001		
Modelo 2. Ansiedad	8.280 (4,47)	0.64	0.41				<0.001	0.99	0.70
Autoeficacia percibida del CPI				-0.01	0.01	-0.12	0.26		
Función física del CPI				-0.04	0.01	-0.39	0.002		
Salud mental del paciente				-0.03	0.01	-0.27	0.039		
Estrés percibido del paciente				0.18	0.07	0.31	0.019		

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud; CPI: cuidador primario informal.

Fuente: elaborada con datos obtenidos del estudio transversal correlacional y explicativo en el INER llevado a cabo por las autoras.

La prevalencia de los niveles de sobrecarga moderada/severa alcanzó 29.7%, incrementándose con el tiempo de manera clínica, lo que concuerda con lo reportado por otros estudios en los que la prevalencia de sobrecarga severa ocurre en cerca de 23.7% de los cuidadores²¹ y se incrementa con el tiempo de cuidado.¹² Además, se encontraron niveles bajos de autoeficacia percibida en 56.3% de los participantes, pero son notablemente más bajos en aquellos CPI que tienen más tiempo desempeñando esta actividad.³⁸

Los resultados de calidad de vida relacionada con la salud indican que los pacientes tuvieron un menor nivel de esta variable en comparación con los CPI, lo que es esperado y concuerda con la literatura, ya que los pacientes suelen desarrollar mayores alteraciones físicas y de salud que sus cuidadores;^{1,11} sin embargo, una diferencia importante se observó

Tabla 7. Modelos predictivos de CVRS y salud mental en cuidadores de pacientes con insuficiencia cardiaca (n=63)

Modelos	F	R2	ΔR2	B	Error estándar	β	p	1- β	f2
Modelo 1 CVRS	25.96 (3,55)	0.76	0.58				<0.001	1	1.41
Depresión				-0.78	0.31	-0.27	0.017		
Ansiedad				-0.86	0.21	-0.45	<0.001		
Edad				-0.40	0.28	-0.28	0.002		
Modelo 2 Salud mental	11.68 (3,49)	0.64	.41				<0.001	0.99	0.71
Apego al tratamiento				0.82	0.33	0.27	0.017		
Sobrecarga				-0.84	0.18	-0.51	<0.001		
Función física del paciente				0.17	0.06	0.31	0.007		

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

Fuente: elaborada con datos obtenidos del estudio transversal correlacional y explicativo en el INER llevado a cabo por las autoras.

en el componente de dolor crónico, que fue mayor en los CPI. Este aspecto es importante porque se ha observado que el dolor crónico no sólo disminuye la calidad de vida, sino que se relaciona con alteraciones como la ansiedad y la depresión y podría dar pie al desarrollo de otras comorbilidades.^{39,40} Otros aspectos relacionados con la calidad de vida, como la función social, son similares entre ambos grupos, asociándose con un comportamiento que a la larga podría afectar la salud mental de los CPI.^{8,18}

Los modelos de regresión indicaron que los factores propios del paciente, como la autopercepción de la salud, las limitaciones en actividades cotidianas y la presencia de depresión, podrían predecir en 57.2% alteraciones en la CVRS. Cabe destacar que conforme la IC genera mayores alteraciones, aumenta la necesidad de ayuda, debido a la creciente discapacidad a la que se enfrentan los pacientes;^{1,11} además de que la sintomatología depresiva incrementa el riesgo en ellos de sufrir un evento cardiaco adverso,^{14,16,17} lo que en conjunto disminuiría su calidad de vida y su salud.^{2,20}

Factores como ansiedad, depresión y edad predijeron en 58.6% la probabilidad de alteraciones en la CVRS de los CPI, estos factores son importantes debido a que la mayoría de los

CPI son mujeres y ellas tienen mayor probabilidad de padecer alteraciones emocionales,^{9,12} mientras que la edad también es un factor importante, ya que aunque los CPI son más jóvenes que los pacientes, los primeros suelen estar expuestos a mayores niveles de estrés y sobrecarga,⁹ esto implica alteraciones en su salud física y mental, lo que se refleja en la disminución de su CVRS.^{2,10,13}

En conjunto, encontramos que aspectos como la autoeficacia, salud mental y estrés percibidos, así como la función física del CPI predicen en 41.3% el que los pacientes sufran ansiedad, mientras que cuestiones como el apego del paciente al tratamiento y su función física, además de la sobrecarga predicen en 41.7% las alteraciones en la salud mental del CPI. Nuestros resultados concuerdan con lo reportado por la literatura, en la que se ha encontrado que la ansiedad, la depresión y la limitación en la función física impactan negativamente en la CVRS de los pacientes,² en tanto que la ansiedad y la preocupación que los pacientes muestran afectan la CVRS de los CPI, sobre todo en relación con la salud mental. También se ha reportado que los síntomas depresivos de los pacientes ejercen efectos físicos y emocionales tanto en ellos mismos, como en sus CPI, mostrando una correlación entre un estado de bienestar general y los síntomas de ansiedad y depresión.²²

Nuestros modelos de predicción concuerdan con la literatura, en la que es ampliamente conocido que aspectos relacionados con la autoeficacia percibida de los CPI se relacionan con una mejor percepción de salud de los pacientes,^{12,22} la autopercepción está dada principalmente por la capacidad física y emocional con la que los CPI perciben que cuentan para realizar sus funciones adecuadamente, por lo tanto, al brindar un mejor cuidado, los pacientes se preocupan menos por su salud, lo que se refleja en una mejor CVRS y apego al tratamiento;^{9,21} sin embargo, a la larga esto podría generar mayor dependencia por parte del paciente, más necesidad de ayuda y mayor tiempo de cuidado, generando sobrecarga en los CPI,^{6,12,15,18} lo que mermaría la capacidad del cuidado y ocasionaría problemas de salud mental y física para ambos miembros de la diada.

CONCLUSIONES

La ansiedad y la depresión repercuten profundamente en pacientes y cuidadores. Mientras la CVRS y muchos de sus componentes se encuentran disminuidos en los primeros, el dolor crónico es mayor en los segundos y la función social se ve afectada igualmente en ambos integrantes de la diada. Se observó que el funcionamiento físico y emocional podrían ser factores involucrados en el nivel de CVRS, lo que impacta a su vez en el desarrollo de síntomas como ansiedad en los pacientes y en la salud mental de los cuidadores.

Investigar la influencia recíproca de las alteraciones emocionales de pacientes y CPI para entenderlas y generar una aproximación más eficiente a tratamientos que involucren también la atención al CPI, sin centrarse exclusivamente en el cuidado del paciente es de vital importancia para mejorar la calidad de vida y la salud mental del CPI que podrían, a la larga, ser factores de riesgo para el desarrollo del padecimiento en el CPI. Por lo tanto, brindar herramientas de autocuidado y prevención ayudaría a mejorar la CVRS de la diada.

FUENTES CONSULTADAS

1. Cagide A. Evolución del tratamiento de la insuficiencia cardiaca. *Insuf Card*. 2015;10(1):49-55.
2. Ivziku D, Clari M, Piredda M et al. Anxiety, depression, and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients and caregivers: an actor-partner interdependence model analysis. *Qual Life Res*. 2019;28(2):461-472.
3. De la Serna F. Capítulo 1. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. En De la Serna, F. *Insuficiencia cardiaca crónica*. Federación Argentina de Cardiología, 2007:1-13.
4. Stevensa B, Pezzullo L, Verdiana L et al. The economic burden of hypertension, heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation in Mexico. *Arch Cardiol Mex*. 2018;88(3), 241-244.
5. Shi J, Huang A, Jia Y, Yang X. Perceived stress, and social support influence anxiety symptoms of Chinese family caregivers of community-dwelling older adults: a cross-sectional study. *Psychogeriatrics*. 2020;20(4):377-384.
6. Armstrong P, Armstrong H. Thinking in through: women, work and caring in the new millennium. Maritime Centre of Excellence for Women's Health/Nova Scotia Advisory Council on the status of Women, Canadá. Tomado de <https://cdn.dal.ca/content/dam/dalhousie/pdf/diff/ace-women-health/Healthy%20Balance/ACEWH_hbrp_thinking_it_through_women_work_caring_new_millennium.pdf>, consultado el 10 de abril de 2023.
7. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM et al. Depression and anxiety in heart failure: a review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(4):175-184.
8. Vikjord SAA, Brumpton BM, Mai XM et al. The association of anxiety and depression with mortality in a COPD cohort. The HUNT study, Norway. *Respir Med*. 2020;171:1069-1089.
9. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D et al. Caregiver burden: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(10):1052-1060.
10. Hou D, Chen YX, He D et al. The relationship between caregiver reactions and psychological distress in family caregivers of patients with heart failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2020;35(3):234-242.
11. Francis GS, Tang WH. Pathophysiology of congestive heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(Suppl2):S14-S20.
12. Pinzón-Rocha ML, Aponte-Garzón LH, Galvis-López CR. Perfil de los cuidadores informales de personas con enfermedades crónicas y calidad de vida, Villavicencio, Meta, 2011. Orinoquia. Universidad de los Llanos, Villavicencio, Meta, Colombia. 2012;16(2):107-117.
13. Lacerda MS, Cirelli MA, Barros AL, Lopes JL. Anxiety, stress, and depression in family members of patients with heart failure. *Rev Esc Enferm USP*. 2017;51: e03211.
14. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2010;72(6):563-569.
15. Cook WL, Kenny DA. The actor-partner interdependence model: a model of bidirectional effects in developmental studies. *Int J Behav Dev*. 2005;29(2):101-109.
16. Daskalopoulou M, George J, Walters K et al. Depression as a risk factor for the initial presentation of twelve cardiac, cerebrovascular, and peripheral arterial diseases: data linkage study of 1.9 million women and men. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153838.
17. Roest AM, Zuidersma M, de Jonge P. Myocardial infarction, and generalised anxiety disorder: 10-year follow-up. *Br J Psychiatry*. 2012;200(4):324-329.
18. Marguerite S, Laurent B, Marine A et al. Actor-partner interdependence analysis in depressed patient-caregiver dyads: Influence of emotional intelligence and coping strategies on anxiety and depression. *Psychiatry Res*. 2017;258:396-401.
19. Chung ML, Moser DK, Lennie TA, Rayens MK. The effects of depressive symptoms and anxiety on quality of life in patients with heart failure and their spouses: testing dyadic dynamics using Actor-Partner Interdependence Model. *J Psychosom Res*. 2009;67(1):29-35.
20. Wan-Fei K, Hassan STS, Sann LM et al. Depression, anxiety, and quality of life in stroke survivors and their family caregivers: A pilot study using an actor/partner interdependence model. *Electron Physician*. 2017; 9(8):4924-4933.
21. Pinzón EA, Carrillo GM. Carga del cuidado y calidad de vida en cuidadores familiares de personas con enfermedad respiratoria crónica. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2016;34(2):193-201.
22. Strömberg A, Liljeroos M, Ågren S et al. Associations among perceived control, depressive symptoms, and well-being in patients with heart failure and their spouses: a dyadic approach. *J Cardiovasc Nurs*. 2021;36(3):198-205.
23. Guimarães JI (coord.). *II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca*. Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca (GEIC), Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(SupplIV):1-30.
24. Larsen AI, Lindal S, Aukrust P et al. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. *Int J Cardiol*. 2002;83(1):25-32.
25. Turner-Bowker D, Hogue SJ. Short Form 12 Health Survey (SF-12). En Michalos AC (ed.), *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Springer, Dordrecht, 2014.
26. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370.
27. Martín Alfonso L, Bayarre Veja HD, Grau Ábalo JA. Validación del cuestionario MBG (Martín-Bayarre-Grau)

para evaluar la adherencia terapéutica en hipertensión arterial. *Rev Cub Salud Publica*. 2008;34(1).

28. Broadhead WE, Gehlbach SH, de Gruy FV, Kaplan BH. The Duke-UNC Functional Social Support Questionnaire. Measurement of social support in family medicine patients. *Med Care*. 1988;26(7):709-723.

29. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-897.

30. Upton J. Beck Depression Inventory. En Gellman MD, Turner JR (eds.), *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Nueva York: Springer, 2013.

31. Robles R, Varela R, Jurado S, Páez F. Versión mexicana del inventario de ansiedad de Beck: propiedades psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*. 2001;18(2): 211-218.

32. Alpuche Ramírez VJ, Ramos del Río B, Rojas Russell ME, Figueroa López CG. Validez de la Entrevista de Carga de Zarit en una muestra de cuidadores primarios informales. *Psicología y Salud*. 2008;18(2):237-245.

33. Pablo Santiago R, Domínguez Trejo B, Peláez Hernández V, Rincón Salazar S, Orea Tejeda A. Sobrecarga y autoeficiencia percibida en cuidadores primarios in-

formales de pacientes con insuficiencia cardiaca. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2016;9(3):152-158.

34. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Gual-lar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(2):163-170.

35. De Miguel Díez J, Méndez Bailón M. Comorbilidades en la EPOC. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Rev Patol Respir*. 2008;11(Suppl 2):109-116.

36. Dragnich AG, Yee N, Gylys-Coldwell I et al. Sociodemographic characteristics and physical activity in patients with COPD: a 3-month cohort study. *COPD*. 2021;18(3):265-271.

37. Li Q, Lin Y, Xu Y, Zhou H. The impact of depression and anxiety on quality of life in Chinese cancer patient-family caregiver dyads, a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):230.

38. Hu P, Yang Q, Kong L et al. Relationship between the anxiety/depression and care burden of the major caregiver of stroke patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(40):e12638.

39. Gureje O. Comorbidity of pain and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10(4):318-322.

40. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L et al. Pain and depression: a systematic review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(6):352-363.

DISFUNCIÓN LINFÁTICA E INSUFICIENCIA CARDIACA

Laura Itzel Cornejo Cornejo, Arturo Orea Tejeda, Jorge Luis Aguilar Meza, Juan Carlos Márquez Cordero, Luz Magdaly Jimenez Gallardo

*Lo nuestro ya se fue,
la fuerza de mis manos se agotaba y te solté,
cargamos tanta vida,
tenernos sólo era perder...
No hace falta interpretar mis cicatrices,
mi silencio explica tal cuál cómo fue.*

Daniel, me estás matando

RESUMEN

El sistema circulatorio está conformado por el sistema vascular y el linfático. Este último, ampliamente distribuido en todo el cuerpo humano, se encarga de regular la respuesta inmunitaria y la homeostasis de fluidos a nivel tisular. Los defectos en la función del sistema linfático y en la integridad de su endotelio, así como las alteraciones en el pulso linfático acumulan líquido tisular, favoreciendo la patogénesis de enfermedades crónico-degenerativas como la insuficiencia cardiaca.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan una menor reserva linfática, lo que incrementa la congestión tisular y las presiones venosas central y periférica. A nivel cardiaco, la alteración en las estructuras linfáticas provoca edema miocárdico, lo que a su vez favorece la fibrosis y, finalmente, la falla cardiaca. La disfunción linfática promueve un es-

tado proinflamatorio y una adipogénesis que aumentan tanto las resistencias vasculares periféricas como el daño tisular. Actualmente, las técnicas de imagen permiten evaluar la estructura y la función del sistema linfático; sin embargo, las de mayor validez suelen ser invasivas o tienen baja disponibilidad, por lo que el uso de técnicas no invasivas o la medición de marcadores moleculares se ha vuelto relevante.

Controlar la disfunción linfática en pacientes con insuficiencia cardíaca mediante tratamientos como la canulación de ductos linfáticos y la anastomosis linfovenosa para el manejo de estados de sobrecarga podría reducir los síntomas y mejorar el pronóstico. Otras herramientas, como la estimulación de linfangiogénesis, se encuentran aún en fases de investigación preclínicas.

SISTEMA LINFÁTICO, ANATOMÍA Y FUNCIÓN

El sistema cardiovascular y el linfático constituyen, en conjunto, el sistema circulatorio. Los vasos sanguíneos conforman un sistema cerrado, en tanto que un conducto unidireccional que discurre de forma paralela al circulatorio forma el linfático.¹

El sistema linfático inicia con los capilares linfáticos, distribuidos en casi todos los órganos del cuerpo humano, excepto el sistema nervioso central, la epidermis y los huesos. Los capilares linfáticos son vasos pequeños, de entre 30 y 80 μm , compuestos por una capa de células endoteliales linfáticas (LEC, por sus siglas en inglés)²⁻⁴ que convergen en vasos colectores que drenan hacia los nódulos linfáticos con los órganos linfoides para transportar su contenido de vuelta a la circulación sanguínea a través de los dos ductos linfáticos principales: el conducto linfático derecho y el conducto torácico.¹

La linfa proveniente del hemicuerpo derecho (incluyendo el lado derecho de la cabeza, cuello, tórax y brazo) drena mediante el ducto linfático derecho hacia la unión entre la vena yugular interna y la vena subclavia derecha. La linfa de la porción inferior e izquierda superior izquierda del cuerpo drena, a su vez, hacia la unión entre la vena yugular y la vena subclavia izquierdas a través del conducto torácico.^{1,5}

En el corazón, el sistema linfático cardíaco se encarga de controlar la homeostasis de fluidos. Existen dos troncos linfáticos principales: el derecho y el izquierdo, que drenan hacia el nodo cardíaco y posteriormente al conducto torácico.⁶ La disfunción linfática en este órgano se asocia con la aparición de edema cardíaco, lo que provoca isquemia y pérdida de la función cardíaca, alteración de la función ventricular, disminución de la contractilidad, lesión miocárdica y fibrilación auricular⁷ (**Figura 1**).

Las tres principales funciones de los vasos linfáticos incluyen la restitución y transporte del exceso de fluido intersticial y macromoléculas hacia la circulación sistémica, la absorción de vitaminas liposolubles y lípidos desde el tracto gastrointestinal, así como la mediación de la respuesta inmunitaria ante agentes patógenos.⁸

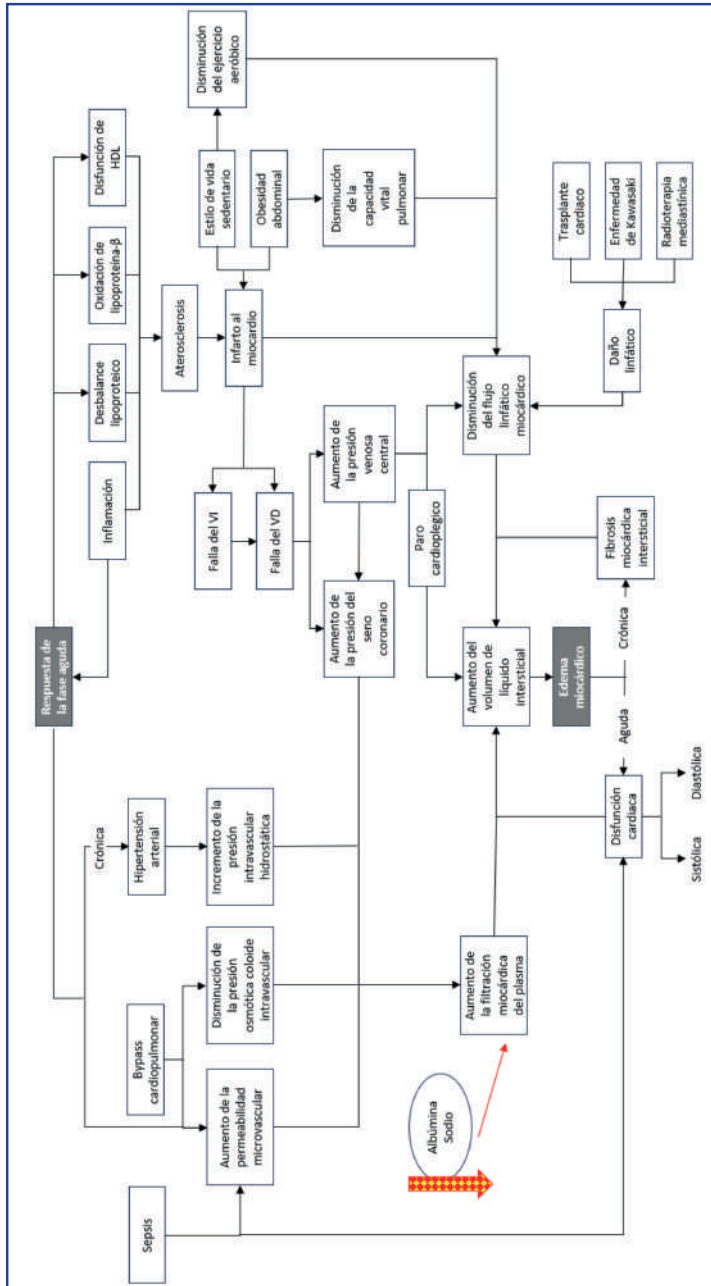


Figura 1. Mecanismos de la formación del edema miocárdico. El edema miocárdico agudo compromete la función cardíaca diastólica y sistólica. Si el edema miocárdico es crónico, puede desencadenar cambios en la matriz intersticial con depósito de colágeno, lo que deprime aún más la función cardíaca. VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho.
Fuente: tomada y modificada de Mehlhorn et al., 2001.⁸

EL ENDOTELIO LINFÁTICO

En los últimos años, el estudio de la función del endotelio linfático ha cobrado relevancia. Actualmente se sabe que las LEC, diferenciadas a partir de células endoteliales venosas, funcionan como una barrera semipermeable y participan en la presentación de antígenos, la migración leucocitaria, la organogénesis de los nódulos linfáticos y en la generación de la respuesta inmunitaria especializada.⁹ Las LEC presentan un alto grado de especialización de acuerdo con su localización anatómica, por lo que en patologías multiorgánicas como la insuficiencia cardiaca (IC) el estudio de la diferenciación en esta estirpe celular se ha vuelto muy importante.¹⁰

EL PULSO LINFÁTICO

En los vasos linfáticos existe una propulsión unidireccional, conocida como “pulso linfático”, el cual se explica por la contractilidad intrínseca de las células del músculo liso que recubren al sistema linfático desde los capilares hasta los vasos colectores. Otros elementos extrínsecos, como la contractilidad del tejido muscular esquelético circundante y el pulso arterial, contribuyen a generar la propulsión de la linfa. También participan las válvulas bicúspides linfáticas que impiden el retorno de la linfa, de manera similar a como lo hacen las venas en el sistema vascular. Esta propulsión se encuentra regulada por la precarga y la postcarga linfáticas, la contracción espontánea e influencias neurales.¹

DISFUNCIÓN LINFÁTICA E INSUFICIENCIA CARDIACA

La disfunción linfática se define como la incapacidad del sistema para cumplir con su función colectora o inmunitaria. Incluye defectos en la contracción linfática, en la función de barrera o en la organogénesis de vasos y nódulos linfáticos. La disfunción linfática provoca una acumulación excesiva de líquido tisular en los tejidos y alteraciones importantes en la respuesta inmunitaria; se ha asociado con infiltración de grasa y tejido conectivo en los órganos afectados, con edema tisular y con linfedema.¹ Además, se ha reportado que existen enfermedades relacionadas indirectamente con la función linfática, como trastornos inflamatorios sistémicos, obesidad, síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria intestinal e IC.¹¹

En diversos mecanismos fisiopatológicos de la IC se sugiere la participación del sistema linfático, principalmente en la congestión tisular, que produce alteraciones en la función cardiaca y el consecuente incremento en la presión venosa central (PVC) y sistémica.¹ En un estudio realizado en modelos animales se encontró que aquellos con cor pulmonale y presión venosa sistémica aumentada desarrollaban mayor filtración capilar, así como incremento en el drenaje linfático del conducto torácico. Se ha demostrado que el aumento de presiones en el conducto torácico se asocia con incremento en las presiones linfáticas a nivel torácico y abdominal. Los pacientes que desarrollaron edema pulmonar tenían mayor disfunción linfática, secundaria a una PVC incrementada. En pacientes con IC, la congestión

venosa se relacionó con mayor edema miocárdico intersticial y mayor tiempo de resolución posterior a sufrir lesión isquémica.⁵

El estudio HAPPIFY con pacientes con IC y fracción de expulsión preservada reportó, mediante análisis de biopsias de piel en glúteo, alteraciones moleculares (reducción en la expresión de factores asociados a diferenciación linfática) y estructurales (mayor tamaño) en los vasos linfáticos. También corroboró cambios a nivel vascular e intersticial, como la rarefacción microvascular y cambios en la presión venosa e intersticial que parecen contribuir a desarrollar una menor reserva linfática, con lo que el sistema linfático participaría en el desarrollo de los síntomas cardinales de la IC, el edema y la disnea. Lo anterior significa que la disminución de la capacidad linfática para extraer líquido tisular contribuiría a generar un mayor edema tisular en los pacientes con IC.¹²

La permeabilidad y la función endotelial linfática se ven afectadas por el estado inflamatorio crónico de los pacientes con IC. El aumento en la permeabilidad vascular aumenta el volumen filtrado hacia los órganos.⁵ Se ha demostrado que un estado proinflamatorio disminuye la función de transporte del sistema linfático y contribuye a la perpetuación de una respuesta inmune alterada.¹³

La disfunción linfática, por sí misma, promueve un proceso de inflamación y adipogénesis relacionado con un mayor desarrollo de placa aterosclerótica. La alteración de las estructuras linfáticas intestinales genera un transporte inadecuado de células inflamatorias y lípidos, lo que podría contribuir a un mayor riesgo de presentar eventos isquémicos agudos y de desarrollar IC; sin embargo, esta relación ha sido poco estudiada. Incluso la acumulación de residuos metabólicos que se generan por el infarto agudo del miocardio induce la proliferación de fibroblastos y la consecuente formación de fibrosis, disfunción cardíaca y, finalmente, falla cardíaca.¹⁴

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es el factor de riesgo modificable más prevalente para el desarrollo de IC. Se ha observado que la hipertensión inducida por sobrecarga de sodio provoca mayor reclutamiento de células inflamatorias y actividad linfangiogénica incrementada en la piel.¹⁵ Un estudio realizado con biopsias de endocardio obtenidas de pacientes de trasplante cardíaco por falla cardíaca contra biopsias realizada en las piezas donadas reportó que quienes presentaban falla cardíaca tenían un mayor radio de vasos linfáticos permeables/colapsados que los controles.¹⁶

DISFUNCIÓN LINFÁTICA Y SÍNDROME CARDIORRENAL

Una complicación de la IC es el síndrome cardiorrenal. En él, la disfunción de un órgano conduce a la disfunción aguda o crónica del otro. El incremento en la PVC, la saturación del sistema linfático renal por el aumento de la presión venosa, así como el aumento en la permeabilidad vascular y linfática contribuyen a empeorar la función renal. En los pacientes con IC, estos mecanismos contribuyen a acelerar la aparición de síndrome cardiorrenal.¹⁷

VALORACIÓN DE LA DISFUNCIÓN LINFÁTICA POR ESTUDIOS DE IMAGEN

El diagnóstico de la disfunción linfática se encuentra limitado por la poca disponibilidad de mecanismos que permitan visualizar la función integral del sistema mediante técnicas de imagen. Las técnicas más comúnmente utilizadas para la caracterización de este sistema se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Técnicas de imagen más comúnmente utilizadas para caracterizar la disfunción linfática

Técnica	Características principales	Aplicaciones
Linfografía por rayos X	Inyección de azul de metileno intradérmico en el espacio interdigital o mediante inyección directa de Lipidol en los vasos o nódulos linfáticos	Permite observar el flujo linfático
Linfogammagrafía	Considerada el “estándar de oro” como método diagnóstico de linfedema y nódulo centinela. Consiste en la inyección intradérmica, parenquimatosa o directamente en las estructuras linfáticas de tecnecio (^{99m} Tc) nanocoloide ¹⁸	Permite visualizar la acumulación en el plexo linfático o en los nódulos
Linografía por resonancia magnética	Administración intersticial de contraste de Gadolinio para que este sea transportado y puedan visualizarse los nódulos linfáticos. ² La modalidad dinámica permite evaluar la función del sistema	La modalidad dinámica permite evaluar la función del sistema
Espectroscopia de infrarrojo cercano	Tinción directa de estructuras con indocianina verde	Permite observar el flujo linfático
PET/TC	Inyección de radio fármaco ¹⁸ F-FDG para medir actividad metabólica en los nódulos linfáticos. También se utilizan marcadores de linfangiogénesis o marcadores específicos para vasos linfáticos	Permite observar el flujo linfático y la actividad metabólica en los nódulos linfáticos

PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada.

Fuente: elaborada con información de Hogan et al., 2021,² Ravaud et al., 2021,¹⁸ Maccauro et al., 2019¹⁹ y Polomska et al., 2021.²⁰

Se ha demostrado la posibilidad de evaluar, además de la anatomía, la contractilidad y las presiones de bombeo de los vasos linfáticos, la depuración linfática en diversos tejidos y rastrear el transporte de linfa hacia los nódulos linfáticos o hacia la circulación sanguínea.¹⁹

La canulación del ducto torácico se ha utilizado para determinar la tasa de flujo y la presión, junto con las características de los nódulos dentro de esa estructura. Además de ser una técnica diagnóstica, actualmente se utiliza como herramienta terapéutica. También se sugiere el uso de técnicas no invasivas, como la tonometría y la bioimpedancia eléctrica para la evaluación de la disfunción linfática.²⁰

MARCADORES DE DISFUNCIÓN LINFÁTICA

Aunado al uso de técnicas de imagen, el empleo de marcadores de expresión genética y niveles séricos de marcadores relacionados con vías de diferenciación linfática también permiten identificar la disfunción linfática. Mutaciones en genes como *FOXC2* han sido identificados en el linfedema primario,^{21,22} mientras que la expresión de factores promotores de linfangiogénesis como el factor de crecimiento endotelial vascular C (VEGF-C) ha sido estudiado en el linfedema secundario y otras presentaciones clínicas de disfunción linfática. Existen teorías de que la linfangiogénesis participa en la regulación del sodio plasmático.²³

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA DISFUNCIÓN LINFÁTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

En seres humanos existe evidencia de que la canulación del conducto torácico mejora las presiones venosas y los signos de IC, así como la tasa urinaria. En 1975 se estudió el efecto de una anastomosis linfovenosa para reducir la ascitis refractaria en pacientes con cirrosis, otra enfermedad en la que el manejo de volúmenes y presiones a nivel regional resulta primordial. Se reportó mejoría en el nivel de ascitis en el 25% de los pacientes; sin embargo, esta condición aún no ha sido estudiada en pacientes con IC.⁵

En aquellos pacientes que desarrollan resistencia a diuréticos, la función linfática representa un objetivo importante para corregir la volemia y disminuir los síntomas. En modelos animales con IC derecha se ha demostrado que la formación de una anastomosis linfovenosa entre el ducto torácico y la vena pulmonar disminuyó la PVC y la ascitis, además de que incrementó la excreción urinaria de sodio. En estos modelos también se ha demostrado que la correcta permeabilidad del conducto torácico se asocia con una menor incidencia de edema pulmonar y desarrollo de derrame pleural.⁵

La estimulación de linfangiogénesis para incrementar la capacidad de respuesta del sistema linfático se estudia como una nueva línea terapéutica en la lesión cardiaca. La administración de VEGF-C-c156S, un factor recombinante regulador de la organogénesis linfática, regula la respuesta inflamatoria, mejora la función cardiaca, aumenta la supervivencia del tejido y su regeneración tras un infarto agudo al miocardio, tal como se encontró en diversos modelos animales.²⁴

En estudios preclínicos se ha observado que el uso de factores de transcripción linfoangiogénicos utilizando vectores víricos estimula la formación de nuevos capilares linfáticos y reduce el edema. En un modelo animal, la inyección de fibroblastos cardiacos con expresión de la molécula de adhesión VACM1 movilizó la contracción del ventrículo izquierdo;²⁵ mientras que estudios recientes han demostrado que, con la inducción de linfangiogénesis a partir del uso de factores de crecimiento endotelial vascular, se logra reducir el exceso de fluido y mejorar el drenaje linfático, lo que contribuye a una mayor recuperación del miocardio posterior a un evento coronario agudo.⁷

El aumento en la expresión de la proteína mitocondrial Sirtuina 3 se asoció con una mayor densidad de microvasculatura linfática, linfangiogénesis y disminución en el remodelado cardiaco hipertensivo en un modelo de ratón, aunque es necesario investigar a mayor profundidad el potencial terapéutico de regulación de esta proteína.^{26,27}

CONCLUSIONES

Para diagnosticar diversas patologías, entre las que se incluye la insuficiencia cardiaca, suelen evaluarse la anatomía, la contractilidad, las presiones de bombeo de los vasos linfáticos, la depuración linfática en diversos tejidos y el rastreo del transporte de linfa hacia los nódulos linfáticos o la circulación sanguínea.

La disfunción linfática implica la incapacidad para cumplir con la función colectora o inmunitaria, de barrera o en la organogénesis de vasos y nódulos linfáticos. Cuando ocurre, puede provocar una acumulación excesiva en los tejidos, así como alteraciones importantes en la respuesta inmunitaria, infiltración de grasa y tejido conectivo en los órganos afectados, edema tisular y linfedema.

Actualmente se sugiere el uso de técnicas no invasivas, como pueden ser la tonometría y la bioimpedancia eléctrica para su evaluación.

FUENTES CONSULTADAS

1. Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med.* 2011;17(11):1371-1380.
2. Hogan BM, Bower NI. Lymphatics and the brain: it's time to go fishing. *Circ Res.* 2021;128(1):59-61.
3. Edwards JR, Williams K, Kindblom LG et al. Lymphatics and bone. *Hum Pathol.* 2008;39(1):49-55.
4. Breslin JW, Yang Y, Scallan JP et al. Lymphatic vessel network structure and physiology. *Compr Physiol.* 2018;9(1):207-299.
5. Fudim M, Salah HM, Sathananthan J et al. Lymphatic dysregulation in patients with heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(1):66-76.
6. Nakamura K, Rockson SG. The role of the lymphatic circulation in the natural history and expression of cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2008;129(3):309-317.
7. Kappler B, Pabittel DR, van Tuijl S et al. Feasibility of mapping and cannulation of the porcine epicardial lymphatic system for sampling and decompression in heart failure research. *J Clin Transl Res.* 2018;4(2):105-112.
8. Mehlhorn U, Geissler HJ, Laine GA, Allen SJ. Myocardial fluid balance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(6):1220-1230.
9. Null M, Arbor TC, Agarwal M. Anatomy, lymphatic system. *StatPearls*, 2023. Tomado de <<https://www.ncbi>.

nlm.nih.gov/books/NBK513247/>, consultado el 11 de abril de 2023.

10. Jalkanen S, Salmi M. Lymphatic endothelial cells of the lymph node. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(9):566-578.
11. Petrova TV, Koh GY. Organ-specific lymphatic vasculature: from development to pathophysiology. *J Exp Med.* 2018;215(1):35-49.
12. Scallan JP, Zawieja SD, Castorena-Gonzalez JA, Davis MJ. Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms, and malfunction. *J Physiol.* 2016;594(20):5749-5768.
13. Rossitto G, Mary S, McAllister C et al. Reduced Lymphatic reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(24):2817-2829.
14. Al-Kofahi M, Yun JW, Minagar A, Alexander JS. Anatomy and roles of lymphatic in inflammatory diseases. *Clin Exp Pharmacol.* 2017;8(3):199-214.
15. Zhang Y, Bai Y, Jing Q, Qian J. Functions, and regeneration of mature cardiac lymphatic vessels in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(6):507-515.
16. Chachaj A, Szuba A. Skin lymphatic system in the pathogenesis of arterial hypertension - review and critique. *Lymphology.* 2020;53(3):99-108.
17. Dashkevich A, Bloch W, Antonyan A et al. Morphological and quantitative changes of the initial myocardial lymphatics in terminal heart failure. *Lymphat Res Biol.* 2009;7(1):21-27.
18. Ravaut C, Ved N, Jackson DG, Vieira JM, Riley PR. Lymphatic clearance of immune cells in cardiovascular disease. *Cells.* 2021;10(10):2594.
19. Maccauro M, Villa G, Manzara A et al. Lymphoscintigraphy for the evaluation of limb lymphatic flow disorders: report of technical procedural standards from an Italian nuclear medicine expert panel. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (English edition).* 2019;38(5):335-340.
20. Polomska AK, Proulx ST. Imaging technology of the lymphatic system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:294-311.
21. Kayiran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A. Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turk J Surg.* 2017;33(2):51-57.
22. Kume T. Foxc2 transcription factor: a newly described regulator of angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(6):224-228.
23. Tavian D, Missaglia S, Maltese PE et al. FOXC2 disease-mutations identified in lymphedema-distichiasis patients cause both loss and gain of protein function. *Oncotarget.* 2016;7(34):54228-54239.
24. Balasubramanian D, Baranwal G, Clark MCC et al. Kidney-specific lymphangiogenesis increases sodium excretion and lowers blood pressure in mice. *J Hypertens.* 2020;38(5):874-885.
25. Klaourakis K, Vieira JM, Riley PR. The evolving cardiac lymphatic vasculature in development, repair, and regeneration. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(5):368-379.
26. Iwamiya T, Segard BD, Matsuoka Y, Imamura T. Human cardiac fibroblasts expressing VCAM1 improve heart function in postinfarct heart failure rat models by stimulating lymphangiogenesis. *PLoS One.* 2020;15(9):e0237810.
27. Zhang C, Li N, Suo N et al. Sirtuin 3 deficiency aggravates angiotensin II-induced hypertensive cardiac injury by the impairment of lymphangiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2021;25(16):7760-7771.

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO: ARRITMIAS Y MUERTE SÚBITA

José Salvador Láinez Zelaya

*Las voces de otro tiempo,
echas a la mar de la distancia,
se alejan con el viento hinchando velas.
Yo, en silencio, espero el desenlace
con todo, o casi todo,
en su sitio... ¡inmóvil!*

Tomás Uriarte

RESUMEN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño tiene una prevalencia de 3 a 7% en población general y se presenta sobre todo en hombres. Esta enfermedad afecta la resistencia de la vía aérea superior, se relaciona mayoritariamente con obesidad y se caracteriza por la interrupción de la ventilación que lleva a importantes alteraciones de la fisiología pulmonar y afectaciones del sistema cardiovascular. Este daño es expresado mediante descontrol de la presión arterial, coronariopatías, arritmias graves e insuficiencia cardíaca.

El pilar fisiopatológico del síndrome es la hipoxia. Esta genera cambios en la fisiología cardiopulmonar, los cuales a su vez se expresan en el aumento del retorno venoso y en el gasto cardíaco (hipertensión arterial), en el incremento de catecolaminas (taquiarritmias e insuficiencia cardíaca) e inflamación, estrés oxidativo y disregulación metabólica (aterosclerosis).

En el capítulo se subraya la relación entre el síndrome y su arritmogénesis. La arritmia más asociada con este síndrome es la fibrilación atrial que, al sumarse a otros procesos fisiopatológicos coexistentes, dificulta el tratamiento del síndrome. Así mismo, la relación del

síndrome y algunas arritmias ventriculares con procesos fisiopatológicos parecidos a los de fibrilación atrial, llevan a resultados más catastróficos, como la insuficiencia cardiaca o la muerte súbita.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) implica la interrupción de la ventilación por más de 10 segundos de manera repetitiva durante el sueño, esto debido a la obstrucción de la vía aérea superior, lo que provoca un aumento del esfuerzo respiratorio.¹

La sospecha de SAOS surge de ciertos signos y síntomas sugerentes como jadeo presenciado durante el sueño, cefalea matutina, somnolencia diurna excesiva, ronquidos fuertes y una circunferencia del cuello mayor a 40.6 cm, así como un índice de masa corporal (IMC) asociado con obesidad, retrognatia, apertura orofaríngea estrecha, macroglosia, congestión nasal y septum nasal desviado.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante polisomnografía (**Figura 1**), que cuantifica la cantidad de dos tipos de episodios: eventos apnéicos, los cuales se producen cuando hay una obstrucción completa del aire mayor a 10 segundos, y los eventos hipopnéicos, en los

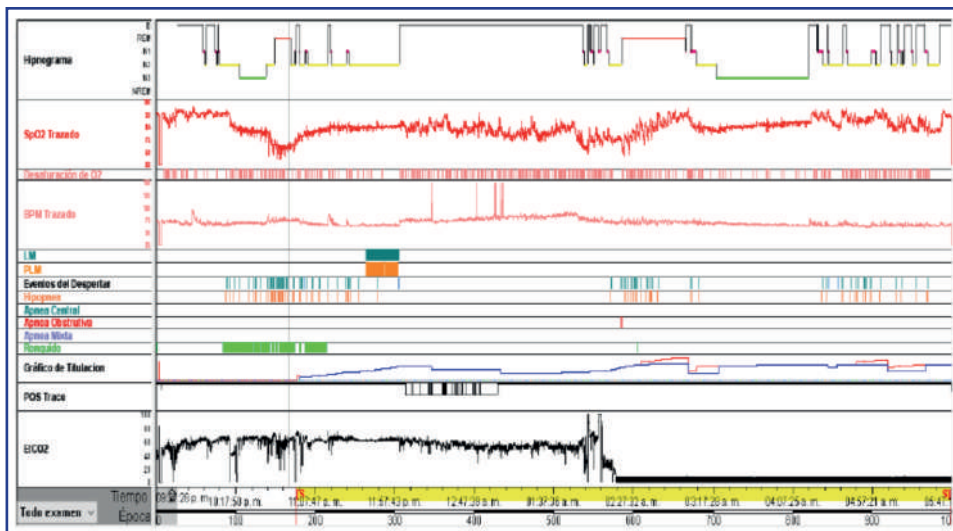


Figura 1. Polisomnografía de paciente masculino en el que se reporta un índice de 32 apneas/hipoapneas por hora de sueño, con saturación de oxígeno promedio de 80% y mínima de 63%, con valor promedio de dióxido de carbono exhalado promedio de 59 mmHg y valor máximo de 71 mmHg. Fuente: reproducido con autorización del paciente de consulta externa privada del Doctor Fermín Rojas Cisneros (neumología).

cuales hay una obstrucción parcial del flujo de aire con desaturación de al menos 3% durante más de 10 segundos. Para medir estos eventos, se formuló el Índice de Apnea Hipopnea: con un puntaje de 15 o más eventos por hora o cinco o más eventos por hora en la presencia de signos o síntomas cardiovasculares se confirma el diagnóstico de SAOS.¹

Estudios observacionales han relacionado al SAOS con importantes afecciones cardiovasculares, entre ellas hipertensión arterial (sobre todo la asociada con resistencia a fármacos), enfermedad arterial coronaria, arritmias cardíacas (en particular fibrilación atrial) e insuficiencia cardíaca (IC).¹

EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La prevalencia del SAOS estimada a nivel mundial es de 3 a 7% en hombres adultos y de 2 a 5% en mujeres adultas de población general.² Se estima que, actualmente, 936 millones de personas entre 30 y 69 años padecen SAOS severo.³ Los hombres tienen una probabilidad tres veces más alta que las mujeres de padecer SAOS, aunque dicha prevalencia se incrementa con la edad independientemente del sexo.⁴

Alrededor de 50% de los pacientes diagnosticados con SAOS tienen, además, hipertensión arterial (HTA), en tanto que 30% de los pacientes con HTA también padecen SAOS.⁵ Es importante mencionar que algunos estudios observacionales han reportado que 70% de los pacientes con hipertensión arterial de difícil control también tienen SAOS.⁶

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

No está del todo claro si existe causalidad o si es una verdadera asociación la que existe entre el SAOS y ciertas afecciones cardiovasculares, ya que ambas condiciones comparten factores de riesgo independientes, como la edad y la obesidad.¹ La hipoxia intermitente del SAOS causa cambios en la concentración de oxígeno y el dióxido de carbono, así como en el pH sanguíneo, hechos que llevan al aumento de catecolaminas, lo que eleva la resistencia vascular sistémica.⁵

El patrón de ciclo respiratorio del SAOS causa taquicardia y aumenta el retorno venoso, por lo que se eleva el gasto cardíaco que, aunado a la resistencia vascular periférica, favorece la hipertensión arterial. El incremento de las catecolaminas y la frecuencia cardíaca contribuyen a su vez a las taquiarritmias y a la falla cardíaca.⁶ Además, la excitación simpática y la hipoxia intermitente promueven la inflamación, el estrés oxidativo y la desregulación metabólica que conducen a la aterosclerosis, isquemia miocárdica y/o cerebrovascular, hipertrofia ventricular izquierda y falla cardíaca.

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La fibrilación atrial (FA) es la arritmia más común en población general, con una prevalencia de 1 a 2% por año^{7,8} y en mayores de 80 años se incrementa hasta 30%.⁹ Los pacientes con SAOS exceden la prevalencia de la FA, pues tienen de dos a cuatro veces más riesgo de presentar este tipo de arritmia¹⁰ e, incluso, algunos estudios han reportado hasta 39% de FA relacionada con SAOS.^{11,12}

Probablemente, el SAOS no es la causa de FA en todos los pacientes, ya que en ellos coexisten otros factores de riesgo como edad, obesidad, diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular estructural. La relación de la FA con el SAOS es multifactorial; sin embargo, existen causas directas que los perpetúan directamente, incluyendo la regulación simpática y parasimpática de la actividad eléctrica y el remodelado estructural, principalmente en el atrio.^{1,11}

Durante un evento de apnea, cuando hay colapso de la vía aérea faríngea e interrupción de la ventilación se estimula la vía eferente vagal de salida, lo que produce bradicardia y acortamiento de los periodos refractarios efectivos. Es importante mencionar que el bloqueo de ganglios simpáticos provee sólo una protección incompleta en contra de la FA asociada con apnea.¹ Hay remodelación estructural y eléctrica del tejido atrial debido al acortamiento de los periodos refractarios con la resultante susceptibilidad a estímulos excitatorios. También se han descrito depósitos de colágeno y alteraciones estructurales.

Los episodios apnéicos repetitivos resultan en cambios exagerados de la presión intratorácica que favorece la dilatación atrial y la fibrosis. Estudios electrofisiológicos de dichas aurículas muestran áreas de conducción lenta, electrogramas de baja amplitud y fraccionados; dichos hallazgos se correlacionan con remodelado eléctrico (**Figura 2**). El remodelado atrial eléctrico y estructural, así como la activación neurohormonal proveen el medio para la inducción de FA.^{13,14}

El tratamiento de la FA en pacientes con SAOS es complejo. En el estudio ORBIT AF, los pacientes con SAOS presentaron más síntomas, menor éxito en control del ritmo y mayor necesidad de tratamiento orientado al control de la frecuencia. Además, tuvieron más episodios de recurrencia de FA incluso después de la ablación por radiofrecuencia, por lo que se constata que el tratamiento del SAOS es indispensable para el adecuado manejo de la FA. Además, la cohorte de pacientes tratados con presión positiva continua (CPAP, *continuous positive airway pressure*) tuvo una menor progresión a FA persistente en comparación con aquellos que no fueron tratados con CPAP.¹⁵

Otro estudio demostró menor recidiva después de la ablación de FA en pacientes tratados con CPAP (57% de reducción de riesgo).¹⁶ Las guías actuales recomiendan el tratamiento de SAOS con CPAP para controlar el ritmo de la FA, particularmente después de ablación por catéter.¹⁷ Debe sospecharse de SAOS en aquellos pacientes evaluados con FA refractaria a fármacos o recurrente después de cardioversión o ablación por catéter.¹⁷

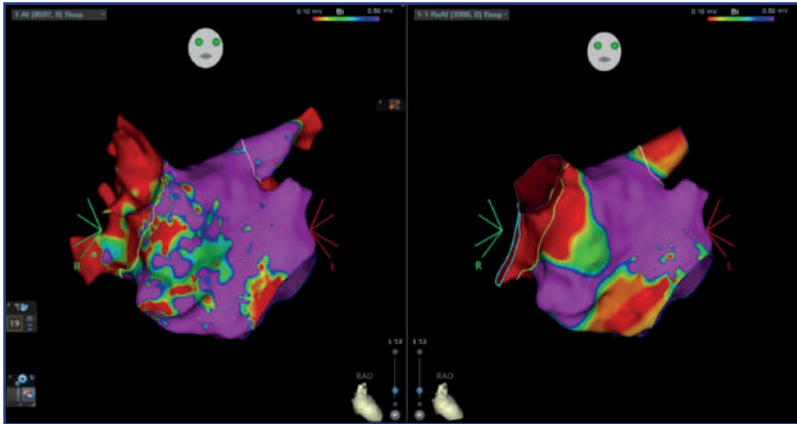


Figura 2. Estudio electrofisiológico y ablación de tipo aislamiento de venas pulmonares en paciente con FA paroxística y SAOS. Se observan áreas parchadas que representan zonas de bajo voltaje, zonas de colores desde el rojo-amarillo-verde, comparado con zonas púrpura que representan el voltaje en áreas sanas.
Fuente: Archivo particular del autor.

RELACIÓN DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO CON EXTRASÍSTOLES Y TAQUICARDIA VENTRICULARES

Existe una abundante evidencia de la relación entre las arritmias ventriculares (AV) y el SAOS, particularmente las extrasístoles ventriculares (EV) (**Figura 3**) y la taquicardia ventricular no sostenida (TVNS). Las AV han sido reportadas en las dos terceras partes de los pacientes con SAOS,^{18,19} más frecuentemente durante los episodios de apnea.^{20,21}

El mecanismo involucrado es el mismo que causa la fibrilación auricular: cambios neurohormonales y activación del sistema simpático-parasimpático que crean un sustrato arritmogénico idóneo para dichas arritmias,¹⁹ favorecidas a su vez por el aumento de la inflamación sistémica y la disfunción endotelial debidas a episodios apneicos repetitivos y por los cambios en la presión intratorácica que producen daño miocárdico y cambios estructurales.

Estos cambios también ayudan al desarrollo de la hipertensión, hipertrofia ventricular, fibrosis miocárdica, disfunción ventricular, enfermedad arterial coronaria y, por lo tanto, mayor riesgo de arritmias.¹⁵

La frecuencia de las EV se correlaciona con el grado de estimulación simpática en las horas diurnas y con los episodios de fase REM (*rapid-eye movement*) en las nocturnas. Durante el sueño, dichas extrasístoles suelen desaparecer; por lo tanto, el balance simpático-vagal desempeña un papel primordial en la frecuencia de las EV en pacientes con SAOS.²² Se ha demostrado que a mayor severidad del SAOS, mayor frecuencia de EV.²³

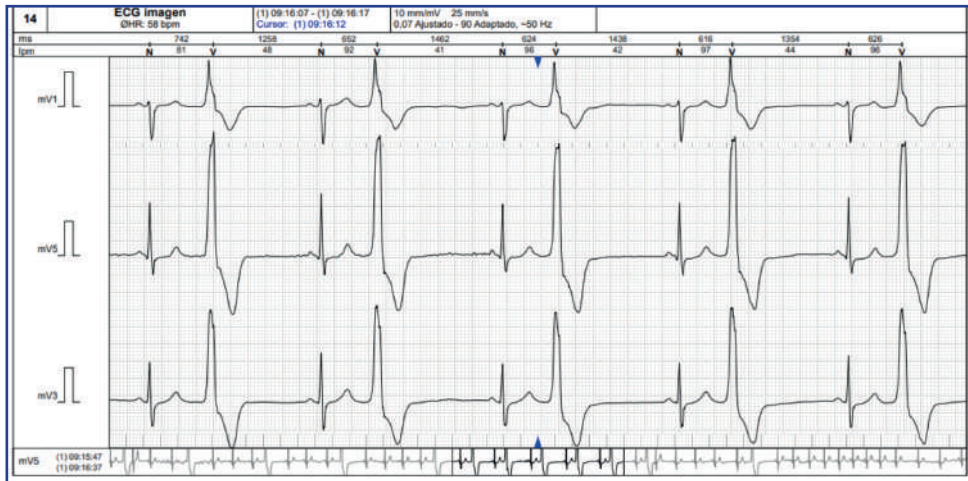


Figura 3. Trazo de tres derivaciones de Holter de 24 horas en el que se observa la presencia de extrasístoles ventriculares frecuentes (21%) en comportamiento de bigeminismo ventricular en paciente con SAOS sin uso de CPAP.

Fuente: cortesía del Doctor José Salvador Laínez.

Los episodios de TVNS también se relacionan con el SAOS, aunque en menor número que las EV. Algunos estudios han correlacionado la existencia de TVNS y SAOS; un ejemplo es el estudio Sleep Heart Health, que demostró que los individuos con SAOS severo presentaban de dos a cuatro veces más probabilidad de desarrollar arritmias ventriculares complejas.²⁴ Conviene destacar que algunas series de casos han reportado que hasta 51% de individuos con EV aparentemente idiopáticas y sin IC padecen SAOS.²⁵

Un estudio de seguimiento en pacientes con desfibrilador automático implantable (DAI), que incluyó casos de taquicardia ventricular sostenida, terapia eléctrica y estimulación anti-taquicardia, demostró que en pacientes con SAOS las arritmias ventriculares estuvieron más presentes durante los episodios de apnea/hipopnea.^{26,27} La presencia de SAOS fue un predictor independiente de riesgo de terapias eléctricas en pacientes con DAI, y la severidad del síndrome se correlacionó con un riesgo incrementado de EV.²⁷

ASOCIACIÓN DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y MUERTE SÚBITA

Un estudio de 2005 descubrió una asociación entre SAOS y muerte súbita (MS) al revisar los certificados médicos de 112 personas que fallecieron durante la madrugada, al encontrar que 46% de quienes fallecieron entre la medianoche y las 6 de la mañana tenían SAOS. El

estudio concluyó que aquellos pacientes con SAOS tienen un pico de MS por causas cardiovasculares durante las horas de sueño, en contraste con el nadir del horario (diurno) de MS por causas cardíacas en pacientes sin SAOS.²⁸ En 2013, un estudio longitudinal con 10,701 pacientes referidos para polisomnografía demostró que la presencia de SAOS fue un predictor de riesgo de MS, cuya magnitud fue predicha por la severidad del síndrome. La hipoxemia nocturna fue un hallazgo fisiológico importante en SAOS como predictor de MS.²⁹ Síndrome de apnea obstructiva del sueño y bradiarritmias: disfunción del nodo sinusal y bloqueo auriculo-ventricular completo

Tanto la disfunción del nodo sinusal (DNS) como los bloqueos auriculo-ventriculares (BAV) han sido relacionados con SAOS. El mecanismo fisiopatológico es el mismo que se atribuye a la FA y las arritmias ventriculares, asociado con remodelado eléctrico y estructural del tejido miocárdico. La fibrosis y dilatación de la aurícula izquierda provoca áreas de bajo voltaje y conducción lenta, lo que lleva a DNS y BAV.

Se ha reportado una prevalencia de 22% de bradiarritmias (consideradas pausas cardíacas >a tres segundos o episodios de bradicardia sinusal <a 40 latidos por minuto) en una valoración inicial, otra a los dos meses y una tercera a los 14 (esta última con uso de CPAP) en pacientes con SAOS monitoreados con Holter implantable, sin lograr precisar incidencia de bradiarritmias severas ni efectos de uso de CPAP de forma concreta.³⁰ Un estudio observacional mostró una excesiva prevalencia de SAOS infradiagnosticado (59%) en pacientes con marcapasos,³¹ en tanto que otro encontró bloqueo AV y paro sinusal en 30% de los casos con SAOS.³²

CONCLUSIONES

El SAOS tiene una importante relación con las enfermedades cardiovasculares, en especial con el desarrollo de arritmias, principalmente fibrilación atrial, extrasístoles y taquicardias ventriculares asociadas o no con muerte súbita. Los eventos fisiopatológicos de remodelación estructural, como la afección electrofisiológica, son determinantes para la presencia de dichas arritmias, en tanto que el SAOS es un detonante para la presencia de sustratos arritmogénicos.

Esta relación es, por lo tanto, un área importante para profundizar en los estudios de investigación que ayuden a aclarar la etiología, fisiopatología, posibles tratamientos (como el uso de CPAP) y pronósticos.

FUENTES CONSULTADAS

1. Diamond JA, Ismail H. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Clin Geriatr Med.* 2021;37(3):445-456.
2. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-143.
3. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687-698.
4. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA.* 2000;283(14):1829-1836.

5. Cadaval Gonçalves S, Martinez D, Gus M et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-1862.
6. Ryan S. Mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 34):S4201-S4211.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
8. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: a review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e010440.
9. Marulanda-Londoño E, Chaturvedi S. The interplay between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. *Front Neurol*. 2017;8:668.
10. Somers VK, White DP, Amin R et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717.
11. Alburquerque FN, Calvin AD, Sert Kuniyoshi FH et al. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2012;141(4):967-973.
12. Bitter T, Langer C, Vogt J et al. Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(10):164-170.
13. Iwasaki YK, Kato T, Xiong F et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(19):2013-2023.
14. Linz D, Schotten U, Neuberger HR, et al. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1436-1443.
15. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2015;169(5):647-654.e2.
16. Li L, Wang Zw, Li J et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014;16(9):1309-1314.
17. Calkins H, Hindricks G, Cappato R et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Arrhythm*. 2017;33(5):369-409.
18. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia, and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52(5):490-494.
19. Marinheiro R, Parreira L, Amador P et al. Ventricular arrhythmias in patients with obstructive sleep apnea. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15(1):64-74.
20. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985;88(3):335-340.
21. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation*. 2000;101(4):392-397.
22. Muller JE, Tofler GH, Verrier RL. Sympathetic activity as the cause of the morning increase in cardiac events. A likely culprit, but the evidence remains circumstantial. *Circulation*. 1995;91(10):2508-2509.
23. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels*. 2010;25(1):63-69.
24. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910-916.
25. Koshino Y, Satoh M, Katayose Y et al. Sleep apnea and ventricular arrhythmias: Clinical outcome, electrophysiologic characteristics, and follow-up after catheter ablation. *J Cardiol*. 2010;55(2):211-216.
26. Fichter J, Bauer D, Arampatzis S et al. Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Chest*. 2002;122(2):558-561.
27. Zeidan-Shwiri T, Aronson D, Atalla K et al. Circadian pattern of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with sleep-disordered breathing and implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2011;8(5):657-662.
28. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1206-1214.
29. Gami AS, Olson EJ, Shen WK et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):610-616.
30. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J*. 2004;25(12):1070-1076.
31. Garrigue S, Pépin JL, Defaye P et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation*. 2007;115(13):1703-1709.
32. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):215-218.

EVALUACIÓN CON MEDICINA NUCLEAR DEL SISTEMA CARDIOPULMONAR EN EL PACIENTE CON COVID-19

Claudia Angélica Mateos Ahuatl, Rocío Nayeli
Sánchez Santillán, David Ricardo Cardoza Ochoa,
Estrella Aguilera Hernández

*El viento pasa y completa la erosión,
de las esquinas –que restan–
el olvido se hizo cargo.
Del otoño,
sólo queda esperar
que el viento aturda de la espera,
el cruel silencio.*

Tomás Uriarte

RESUMEN

La medicina nuclear es una especialidad médica que utiliza radiaciones ionizantes procedentes de radioisótopos o radionúclidos con el fin de evaluar las funciones corporales y diagnosticar enfermedades. Debido a que la gama de manifestaciones clínicas tanto en la fase aguda como crónica en la COVID-19 es extensa, los estudios moleculares por medicina nuclear preceden a la imagen morfológica y permiten la evaluación inicial y el seguimiento de algunas de ellas.

En este capítulo se abordan la fisiopatología y la evaluación de las complicaciones más importantes observadas en los sistemas cardiovascular y pulmonar con los estudios de medicina nuclear.

FISIOPATOLOGÍA DEL SARS-CoV-2 Y ALTERACIONES PULMONARES Y CARDIOVASCULARES

El SARS-CoV-2 es un virus de la familia del coronavirus responsable de la enfermedad llamada COVID-19, causante de la pandemia que comenzó a finales del año 2019. Esta infección tiene un especto de manifestaciones clínicas importantes que abarcan desde síntomas respiratorios, hasta gastrointestinales y complicaciones circulatorias.

La fisiopatología se da debido a la interacción de la proteína S del virus con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) expresados en diferentes órganos. Esta interacción provoca daño tisular, desregulación de los receptores de angiotensina-renina aldosterona, liberación de citocinas y disfunción en la microcirculación.

Los pacientes infectados pueden ser desde asintomáticos, hasta presentar alteraciones del sentido del olfato o del gusto, neumonía o distrés respiratorio agudo. En las vías respiratorias, los receptores de la ACE2 se encuentran en las células alveolares tipo 2 y en los cilios, en donde las manifestaciones son por daño directo. El daño indirecto, por su parte, se produce por la tormenta de citocinas y el daño microvascular por activación del complemento y de los sistemas de coagulación en la microcirculación con formación de microtrombos. Las principales manifestaciones clínicas son neumonía y tromboembolia pulmonar con sus complicaciones por fibrosis pulmonar.

A nivel cardiovascular, las manifestaciones son de origen multifactorial y se encuentran incluso en ausencia de enfermedades respiratorias, causando daño directo a los miocitos e indirecto al endotelio vascular. Las complicaciones más importantes que se han encontrado son cor pulmonale agudo, arritmias, síndromes coronarios agudos, cardiomiopatías y complicaciones trombóticas.¹ Los estudios en medicina nuclear ayudan a evaluar y dar seguimiento a estas manifestaciones (**Figura 1**).

EVALUACIÓN DE LA INFLAMACIÓN PULMONAR

En los pulmones de los pacientes con COVID-19 se observa una infiltración intraalveolar de las células inflamatorias, con aumento secundario de la glicolisis anaerobia, estrés celular inducido y daño celular. El 18F-FDG PET/TC es una modalidad de imagen que permite la evaluación no invasiva del parénquima pulmonar y la actividad intersticial de las células inflamatorias,² cuyos hallazgos obtenidos son el preámbulo de un cuidado anticipatorio de las poblaciones en riesgo con descompensación rápida.

En el 18F-FDG PET/TC la actividad metabólica pulmonar se encuentra aumentada en los infiltrados pulmonares y varía de acuerdo con la fase de daño alveolar y momento de la enfermedad. En las fases aguda y temprana, el análisis cuantitativo $SUV_{m\acute{a}x}$ y cualitativo están relacionados con la categoría de CO-RADS1, siendo mayor en las categorías 5 y 6, que son las opacidades en vidrio despolido con o sin consolidación ($SUV_{m\acute{a}x} 6.17 \pm 0.82$).³

Posterior a esto, se observa disminución de la captación descrita con un carácter leve a moderado ($SUV_{m\acute{a}x}$ 3.4 ± 2.3) en las primeras dos semanas y disminución a partir del primer mes ($SUV_{m\acute{a}x}$ $0.85-1.79$). La captación pulmonar elevada más allá del primer mes, sin causa evidente, constituye un signo de alarma y justificaría la realización de estudios dirigidos, como la angiotomografía (**Figura 1**).

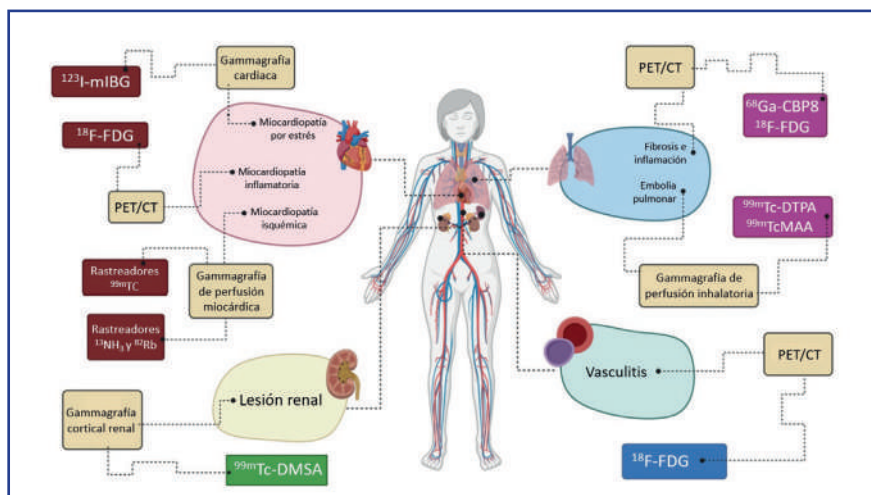


Figura 1: Esquema de las principales manifestaciones cardiopulmonares en la COVID-19 y los estudios que pueden realizarse en el Servicio de Medicina Nuclear.

Fuente: imagen tomada y modificada de Soares Brandão et al., 2020.⁴

Al ser un estudio de cuerpo entero, suele apreciarse captación patológica en adenopatías mediastinales e hiliares, hallazgos relacionados con la enfermedad, captación en aorta, arterias femorales e ilíacas externas, lo que sugiere la presencia de vasculitis³ y otros hallazgos que sugieren una evolución poco favorable, como el aumento del metabolismo en médula ósea relacionada con hiperplasia mieloide y duración de los síntomas por más de tres meses.⁵ A pesar de estos hallazgos, el ^{18}F -FDG PET/TC no está indicado como estudio diagnóstico principal en la evaluación inicial del paciente con SARS-CoV-2 debido a su alto costo, poca disponibilidad y alta radiación ionizante (**Figura 2**).

EVALUACIÓN DE LA TROMBOEMBOLIA PULMONAR

La COVID-19 predispone a complicaciones trombóticas por el proceso inflamatorio, la activación plaquetaria y la endotelitis. Los trombos surgen principalmente en las áreas periféri-

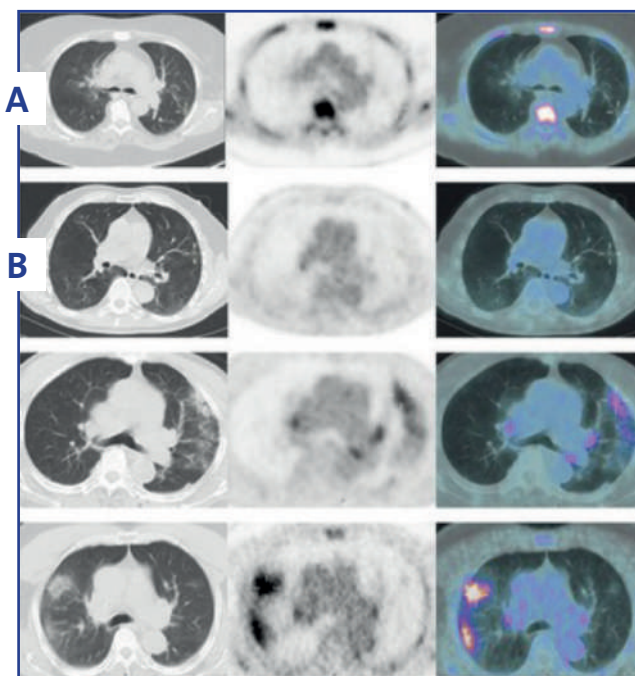


Figura 2: Diferentes categorías de los patrones observados por tomografía simple en ventana para pulmón, PET CT FDG y, posteriormente, la fusión de imágenes. A. Patrón de la COVID-19 temprana (menos de cuatro semanas) con captación difusa del radiofármaco. B. Patrón de la COVID-19 tardía, con aumento del metabolismo de la glucosa y patrón de consolidación en la imagen por tomografía computarizada.

Fuente: imágenes tomadas y modificadas de Thornton et al., 2022⁶ y Gutte et al., 2009.⁷

cas, afectando el nivel microvascular por daño endotelial vascular directo. El gammagrama ventilatorio y perfusorio V/P, ya sea en modalidad planar o SPECT, puede identificar defectos de perfusión en la tromboembolia pulmonar (TEP) aguda o crónica, así como evaluar la extensión y la afectación del parénquima pulmonar. Actualmente, la mayoría de los centros realizan dicho estudio en conjunto con la tomografía computarizada (TC).

La interpretación del gammagrama para el diagnóstico de tromboembolia se encuentra en el reconocimiento de un patrón no concordante entre el gammagrama ventilatorio y el perfusorio V/P, en cualquiera de sus dos modalidades, en donde la sensibilidad de la prueba se basa en la detección de defectos en la imagen de perfusión. Existen causas no trombóticas de enfermedad pulmonar que pueden causar defectos perfusorios, por lo que la comparación de la concordancia con el estudio ventilatorio y la TC permiten diferenciar

estos defectos de otras etiologías. La modalidad SPECT es superior para detectar defectos subsegmentarios respecto a la planar.⁷

El estudio perfusorio en pacientes con SARS-CoV-2 se realiza en aquellos sintomáticos, con probabilidad pretest alta para TEP y radiografía sin infiltrados.^{8,9} Sin embargo, debe señalarse que los pacientes infectados desarrollan un estado de hipercoagulabilidad sin importar la gravedad de la enfermedad, por lo que, a pesar del puntaje de baja probabilidad, estos pacientes pueden sufrir tromboembolia pulmonar. Otra indicación son pacientes sintomáticos con contraindicaciones para la realización de angiotomografía pulmonar (azoemia o alergia al medio de contraste con base en yodo) o un resultado no diagnóstico.

En la fase aguda de la enfermedad, la ausencia de defectos segmentarios y subsegmentarios en el gammagrama perfusorio se considera un estudio negativo. Cuando los defectos están presentes en ausencia de defectos concordantes con la TC simple, se refiere a un estudio indeterminado y se requiere, entonces, la realización de un estudio ventilatorio. Esto debido al riesgo de infección por aerosoles en los trabajadores, pues al principio de la pandemia en muchos centros no se realizaban estos estudios.⁹ Otros estudios alternativos al gammagrama ventilatorio son la angiotomografía computarizada y el estudio Doppler en miembros inferiores.

Los criterios modificados (SPECT/CT) del gammagrama perfusorio utilizados por la Sociedad Europea durante la pandemia, aún en debate por el riesgo de falsos positivos en 15%, son:¹⁰ la presencia de defectos periféricos en cuña, mayores a 50% del segmento sin anomalías en la imagen con tomografía e identificables en los tres planos ortogonales, a diferencia de los criterios normalmente utilizados en el escaneo V/Q, que son ≥ 1 o 2 de sus segmentos con defectos perfusorios sin hallazgos tomográficos. Las lesiones pulmonares observadas con la TC simple de tórax no interfieren en el diagnóstico de tromboembolia pulmonar en el gammagrama V/Q.

En la COVID-19 temprana, las imágenes observadas por TC (opacidades en vidrio despolido) representan defectos ventilatorios con perfusión conservada. En estadios avanzados de neumonía, se observan anomalías parenquimatosas de neumonía organizada, en donde la perfusión se encuentra afectada con hallazgos concordantes a la ventilación. Los émbolos pulmonares pueden encontrarse en áreas con infiltrados y son de difícil diagnóstico, por lo que la imagen de correregistro es importante. El tejido adyacente sano desarrolla un mecanismo adaptativo de redistribución, con captación aumentada del trazador en el gammagrama perfusorio y ventilatorio.¹¹ En ausencia de una enfermedad pulmonar previa, el patrón de captación en el árbol traqueo bronquial en el estudio ventilatorio sugiere bloqueo en la vía aérea (bronquio, bronquios y bronquiolos).

En la recuperación y en el seguimiento de los pacientes se han observado defectos funcionales con disminución de la capacidad tanto de difusión como pulmonar. El gammagrama V/Q es útil para diagnosticar la obstrucción de pequeños vasos, al identificar el daño parenquimatoso en el seguimiento de pacientes con disnea persistente o hipertensión pulmonar.¹² La información de perfusión precede a los estudios de imagen anatómicos ya que, en caso de estar presente, es indicación realizar otros estudios, como la angiotomografía.

En el gammagrama de perfusión, el patrón depende del segmento del árbol vascular comprometido. La afección a pequeños vasos se describe como un patrón no concordante de tipo moteado periférico, el cual no conforma la geometría segmentaria. El patrón mixto con afección segmentaria y subsegmentaria se encuentra como resultado de la afección a medianos y grandes vasos. La TC simple identifica patrones postCOVID-19 intersticiales con largos espacios císticos en donde la perfusión se ve afectada (**Figura 3**). Los patrones previamente descritos no tienen relación con el Dímero D.¹³

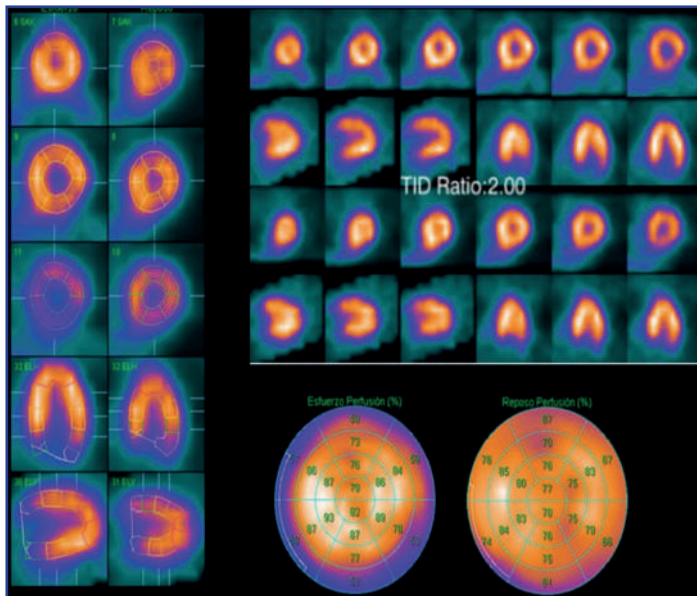


Figura 3: Gammagrafía por perfusión cardiaca de síndrome postCOVID-19. Refiere disnea de mayores esfuerzos, diaforesis y dolor torácico sin hallazgos relevantes en el electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico o enzimas cardiacas. La imagen muestra datos relacionados con problemas en la microcirculación con dilatación transitoria del ventrículo izquierdo en el estudio de estrés (FIGA) y caída de la FEV1 > 10 puntos, comparativamente con el estudio de reposo.

Fuente: imagen cortesía del Servicio de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS PULMONAR

Para la evaluación de la fibrosis pulmonar con medicina nuclear, se utilizan actualmente radiofármacos como el [⁶⁸Ga]Ga-FAPI 46, que marca la activación de la proteína de fibroblastos

(FAP) sobreexpresada en fibroblastos activados presentes en el estroma tumoral y en procesos benignos de fibrosis. En pacientes postCOVID-19, se ha propuesto como un radiotrazador que puede estimar la fibrosis y discriminar la inflamación para, de esta forma, predecir los efectos de la enfermedad a largo plazo; sin embargo, aún faltan estudios al respecto.¹⁴

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Aunque las enfermedades respiratorias son la primera causa de muerte en pacientes con COVID-19, las complicaciones cardiovasculares, como el infarto agudo al miocardio, miocarditis, fibrosis cardíacas, arritmias, disfunción endotelial, disautonomía y eventos trombóticos pueden contribuir a la morbimortalidad de este tipo de pacientes.¹⁵

INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

El infarto agudo al miocardio ha sido reportado como una de las primeras complicaciones de la COVID-19, y ha sido definido por elevación de biomarcadores cardíacos. Se estima que su incidencia oscila entre 7 y 17% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 grave, en tanto que la mortalidad en pacientes con complicaciones cardiovasculares asciende 11% más.¹⁶ Para evaluar la disfunción microcirculatoria, la extensión y el daño isquémico, se sugiere la gammagrafía de perfusión miocárdica (MPI) con talio-201 (²⁰¹Tl), trazadores unidos a tecnecio-99m (^{99m}Tc) o técnicas de tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) que utilizan radiofármacos emisores de positrones como rubidio-82 (⁸²Rb) o 13N-amonio (¹³NH₃).¹⁷

El gammagrama de perfusión miocárdica permite valorar el daño miocárdico con información diagnóstica, estratificación del riesgo y evaluación de la función ventricular. Con técnicas de PET/TC o gammacámaras puede estudiarse la microcirculación y reserva del flujo coronario, lo que arroja información valiosa para la planeación de terapia y riesgo cardiovascular.¹⁸ Un gammagrama de perfusión miocárdica normal se asocia con una baja probabilidad de eventos cardiovasculares al año, mientras que hallazgos sugestivos de isquemia se asocian con alto riesgo, orientando a los médicos hacia tratamientos más apropiados.

MIOCARDITIS

Una de las anomalías más observadas en COVID-19 es la miocarditis. Aunque no se conocen sus efectos en el largo plazo, se estima que esta condición puede convertirse en una enfermedad crónica, cuya incidencia irá aumentando progresivamente.¹⁹ En el largo plazo, la hiperactivación del sistema inmune puede causar fibrosis cardíaca y enfermedad microvascular, caracterizadas por cardiomiopatía residual, pérdida de función y aumento del riesgo cardiovascular.²⁰

En la resonancia magnética cardíaca (RMC), el realce tardío es el signo de inflamación activa en las fases agudas; sin embargo, pierde especificidad en fases tardías al mostrar mayor

dificultad para diferenciar inflamación activa de zonas con cicatriz o fibrosis. La realización del ^{18}F -FDG PET/TC aporta información adicional al diagnóstico diferencial: en un estudio prospectivo realizado en 65 pacientes con sospecha de miocarditis, se comparó el uso del ^{18}F -FDG PET/TC contra la RMC, encontrándose una sensibilidad de 74% y especificidad de 97% del primero, en tanto que la segunda, utilizando los criterios actualizados de Lake Louise, reporta una sensibilidad de 67% y especificidad de 91%.^{21,22} Así mismo, se sugiere que el ^{18}F -FDG PET/TC puede desempeñar un papel importante en el diagnóstico oportuno y en el seguimiento de este síndrome inflamatorio.²³

El ^{18}F -FDG PET/TC en miocarditis aguda permite determinar si los síntomas cardiacos están relacionados con inflamación miocárdica residual, aunque en pacientes asintomáticos recuperados de COVID-19 se han encontrado zonas de inflamación miocárdica con biomarcadores inflamatorios sanguíneos elevados; también ayuda a pronosticar el riesgo de enfermedad cardiovascular en el largo plazo²⁴ y a detectar miocarditis aguda posterior a la vacunación contra la COVID-19 de ARN mensajero (ARNm).²⁵ En caso de miocarditis, la sobreexpresión de los receptores de somatostatina en las células inflamatorias (linfocitos, macrófagos o monocitos activados), permite la utilización de PET/CT Ga68-DOTATOC.²⁶

EVALUACIÓN DE LA INERVACIÓN CARDIACA SIMPÁTICA

Entre las secuelas de la COVID-19 se han descrito lesiones al sistema nervioso autónomo, con síntomas como hipotensión ortostática, síndrome de taquicardia postural ortostática, arritmias cardiacas y taquicardia sinusal inapropiada.²⁷ La metayodobencilguanidina (MIBG) es una molécula similar a la norepinefrina que se deposita en las terminaciones nerviosas presinápticas simpáticas cardiacas y se utiliza en la evaluación de la función simpática del corazón. Se ha propuesto para la evaluación de estos casos, ya que el análisis de la gammagrafía cardiaca con ^{123}I -MIBG permite observar defectos en su captación por el miocardio con mayor tasa de aclaramiento del radiofármaco en el corazón y con un posible desajuste entre la perfusión y la inervación miocárdica, lo que podría señalar áreas con denervación transitoria con incremento en el riesgo de arritmias ventriculares.⁴

CONCLUSIONES

La COVID-19 es una enfermedad multisistémica que afecta en diversos niveles. La medicina nuclear como estudio fisiológico de imagen ayuda en el mapeo de los desórdenes de inflamación, micro- y macrocirculación, viabilidad celular, fibrosis y actividad simpática, dependiendo del radiofármaco y la técnica utilizados, por lo que facilita tanto el diagnóstico como el seguimiento de estos pacientes.

FUENTES CONSULTADAS

1. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032.
2. Casali M, Lauri C, Altini C et al. State of the art of ^{18}F -FDG PET/CT application in inflammation and infection: a guide for image acquisition and interpretation. *Clin Transl Imaging*. 2021;9(4):299-339.
3. Sollini M, Ciccarelli M, Cecconi M et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [^{18}F]FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(5):1460-1466.
4. Soares Brandão SC, de Oliveira Xavier Ramos J, Freitas Alves de Arruda G et al. Mapping COVID-19 functional sequelae: the perspective of nuclear medicine. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;10(6):319-333.
5. Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M et al. Long COVID hallmarks on [^{18}F]FDG-PET/CT: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(10):3187-3197.
6. Thornton A, Fraioli F, Wan S et al. Evolution of ^{18}F -FDG PET/CT findings in patients after COVID-19: an initial investigation. *J Nucl Med*. 2022;63(2):270-273.
28. Zuckier LS, Moadel RM, Haramati LB, Freeman LM. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *J Nucl Med*. 2020;61(5):630-631.
9. Karimzadeh S, Raut A, Huy NT. COVID-19 and Pulmonary Embolism: Diagnostic Imaging Trends. *J Nucl Med*. 2020;61(8):1102.
10. Lu Y, Macapinlac HA. Perfusion SPECT/CT to diagnose pulmonary embolism during COVID-19 pandemic. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(9):2064-2065.
11. Rabiee B, Eibschutz LS, Asadollahi S et al. The role of imaging techniques in understanding and evaluating the long-term pulmonary effects of COVID-19. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(12):1525-1537.
12. Dhawan RT, Gopalan D, Howard L et al. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):107-116.
13. Sajal D, Mudalsha R, Tinu L et al. Lung perfusion scintigraphy early after COVID-19: a single-center retrospective study. *J Nucl Med Technol*. 2021;49(4):320-323.
14. Telo S, Farolfi A, Castellucci P et al. A case of [^{68}Ga]Ga-FAPI-46-avid and [^{18}F]FDG-negative COVID-19 pneumonia sequelae. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(7):2452-2453.
15. Dhakal BP, Seitzer NK, Indik JH et al. SARS-CoV-2 infection and cardiovascular disease: COVID-19 disease. *Heart Lung Circ*. 2020;29(7):973-987.
16. Farshidfar F, Koleini N, Ardehali H. Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(13):e148980.
17. Medical Advisory Secretariat. Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2010;10(8):1-64.
18. Douckky R, Hayes K, Frogge N et al. Impact of appropriate use on the prognostic value of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Circulation*. 2013;128(15):1634-1643.
19. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265-1273.
20. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142(1):68-78.
21. Adebayo A, Alkhatib D, Butt A et al. A review of the role of imaging modalities in the evaluation of viral myocarditis with a special focus on COVID-19-related myocarditis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):549.
22. Rodríguez-Alfonso B, Ruiz Solís S, Silva-Hernández L et al. ^{18}F -FDG PET/TC ante la infección por SARS-CoV-2 y sus secuelas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2021;40(5):299-309.
23. Satapathy S, Kumar R, Kavanal AJ et al. COVID-19 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Role of ^{18}F -FDG PET/CT to assess myocardial involvement. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(6):3546-3547.
24. Hanneman K, Houbouis C, Schoffel A et al. Combined cardiac fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/magnetic resonance imaging assessment of myocardial injury in patients who recently recovered from COVID-19. *JAMA Cardiol*. 2022;7(3):298-308.
25. Lee CH, Kong EJ. FDG PET/MRI of acute myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination. *Clin Nucl Med*. 2022, 47(5):e421-e422.
26. Boursier C, Chevalier E, Filippetti L et al. ^{68}Ga -DOTATOC digital-PET imaging of inflammatory cell infiltrates in myocarditis following COVID-19 vaccination. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(4):1433-1434.
27. Aranyó J, Bazan V, Lladós G et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep*. 2022;12(1):298.

EPOC

Y MUERTE SÚBITA

Diego Neach de la Vega, Oscar Vázquez Díaz

*El puñal de la noche da en el blanco,
el corazón del día acusa el golpe.
Lentamente escurre por la mortal herida
la luz, que desaparece imperturbable,
en la quietud de la muerte avanza.*

Tomás Uriarte

RESUMEN

Uno de los desenlaces más comunes de mortalidad cardiovascular ocasionada principalmente por arritmias ventriculares es la muerte súbita. Por su parte, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC es una condición crónica con una importante repercusión en la salud pública y es factor del aumento de la morbimortalidad de padecimientos cardiovasculares. Se estima que 50% de las muertes de pacientes con EPOC se deben a enfermedades cardiovasculares y, a su vez, el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con EPOC es hasta tres veces más a partir del primer año de diagnóstico, con un importante aumento en la mortalidad a cinco años.

La hipoxia, hipoxemia, taquicardia persistente y estado inflamatorio alteran la repolarización y prolongan el intervalo QTc, con lo que se aumenta el riesgo de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita cardíaca. Se ha demostrado que en esta enfermedad pulmonar, tanto crónica como durante sus exacerbaciones, se incrementan considerablemente las arritmias en general, las arritmias ventriculares y la muerte súbita, además de que la enfermedad pulmonar es un factor independiente de riesgo cardiovascular asociado con un peor pronóstico.

La evaluación y tratamiento deben ser tempranos y enérgicos con el fin de mejorar las condiciones cardiopulmonares y disminuir la morbimortalidad. Habrá que considerar que la susceptibilidad de cada paciente determinará el riesgo, pero, sin duda, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica debe considerarse como factor de riesgo cardiovascular y el tratamiento debe estar encaminado a la vigilancia y monitorización a corto y largo plazos.

INTRODUCCIÓN

La muerte súbita cardiaca (MSC) forma parte de las causas de mortalidad cardiovascular provocadas por arritmias ventriculares. Actualmente, se ha reportado una incidencia estimada de cuatro a cinco millones de casos a nivel mundial y se han descrito factores de riesgo clásicos, como falla cardiaca, cardiopatía isquémica, miocardiopatías, canalopatías, consumo de alcohol y otras drogas; sin embargo, la MSC es resultado de múltiples vías etiológicas que complican la valoración adecuada del riesgo que presenta el paciente y la falta de un plan de prevención.¹

Por su parte, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición crónica con una importante repercusión tanto a nivel individual como en el de la salud pública y el entorno económico. Se estima una tasa de incidencia de cuatro a cinco millones de casos por año, siendo padecida por 10% de los adultos mayores de 40 años.

La tasa de mortalidad ha ido incrementándose en los últimos años. Además, 30% de las complicaciones ocasionadas por la EPOC se asocian con enfermedades cardiovasculares, entre las que destacan la cardiopatía isquémica, la falla cardiaca y las arritmias.²

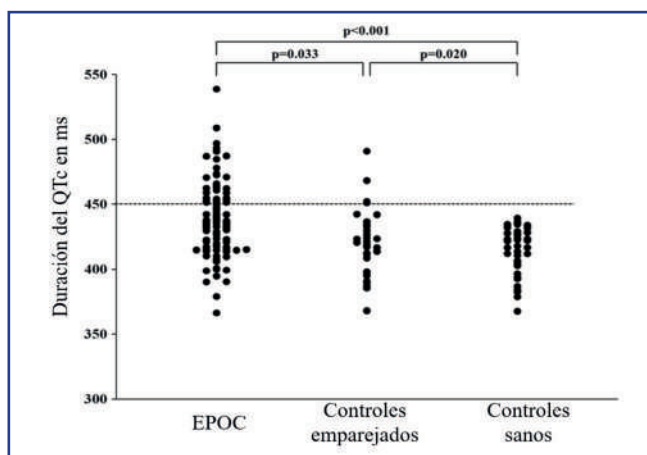


Figura 1. Diferencias en la duración del QTc en pacientes con EPOC y controles.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ms: milisegundos.

Fuente: tomada y modificada de Sievi et al., 2014.⁵

Algunos estudios han informado que tanto la cronicidad como las exacerbaciones de la EPOC son causa importante de arritmias. Existen fuertes asociaciones entre un menor volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la capacidad vital forzada (CVF) con mayor riesgo de fibrilación auricular;³ así como relación en el incremento en la mortalidad por todas las causas, las arritmias ventriculares² y la muerte súbita y EPOC.⁴

Aunado a esto, se ha demostrado que los pacientes con EPOC tienen una mayor incidencia de alteraciones en la repolarización con influencia directa en anomalías en la duración y dispersión del intervalo QT; en un estudio con más de 90 pacientes con EPOC se encontró que el intervalo QTc estaba prolongado en poco más de 30%, mientras que en 24% se encontró una dispersión mayor de 60 milisegundos (ms), en comparación con sujetos sanos en quienes los porcentajes fueron 12.5 y 0%, respectivamente (**Figura 1**). Estos hallazgos se relacionan con la hipoxia y la repolarización cardiaca alterada, condiciones que pueden exponer a estos pacientes a un mayor riesgo de arritmias ventriculares malignas y MSC.⁵

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y MUERTE SÚBITA

Aproximadamente, 50% de las muertes de pacientes con EPOC son atribuibles a enfermedades cardiovasculares. A su vez, los pacientes con EPOC tienen un riesgo hasta tres veces más alto de desarrollar complicaciones cardiovasculares desde el primer año de diagnóstico, con un significativo aumento en la mortalidad a cinco años.¹

La hipoxia, hipoxemia, taquicardia persistente, estado inflamatorio y múltiples exacerbaciones son factores que promueven el aumento en la incidencia de arritmias ventriculares y la fibrilación auricular en los mecanismos subyacentes y la elevada morbimortalidad cardiovascular. Además, la EPOC ha demostrado ser un predictor independiente de MSC en pacientes con cardiopatía isquémica.⁶

Un estudio con más de 1,600 pacientes documentó que el riesgo de MSC aumentaba 1.34 veces a cinco años desde el diagnóstico. Lo más llamativo de este análisis es que el riesgo se incrementaba hasta tres veces más cuando, durante el periodo mencionado, ocurrían exacerbaciones frecuentes (**Figura 2**).¹

En otro estudio se compararon dos grupos de pacientes, uno con EPOC y otro con enfermedad arterial coronaria, demostrándose que la EPOC se asocia con muerte súbita como factor independiente. También se analizaron medicamentos relacionados, marcadores de alto riesgo en electrocardiograma y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, los cuales fueron más frecuentes en el grupo con EPOC.⁴

Además, una revisión sistemática de 27 estudios evidenció una asociación entre EPOC y cambios en la duración del intervalo QT. El grupo de pacientes con antecedente de infarto al miocardio se relacionó con mayor riesgo de arritmias ventriculares y disminución en la supervivencia y, finalmente, se demostró que la EPOC fue factor de riesgo de muerte súbita

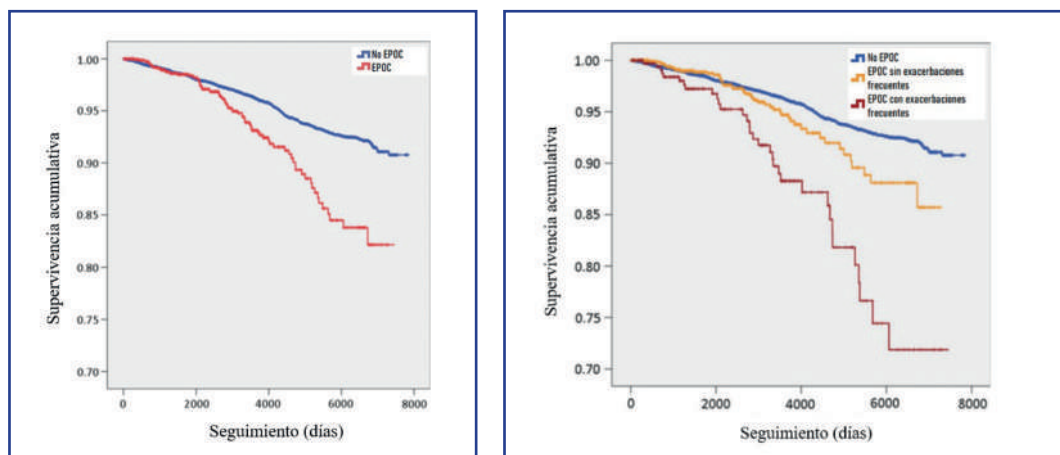


Figura 2. Diferencia en sobrevida de pacientes con EPOC y durante las exacerbaciones comparado con aquellos sin EPOC.

Fuente: tomada y modificada Lahousse et al., 2015.¹

tanto en pacientes con antecedentes cardiovasculares como en estudios de la comunidad, independientemente del perfil del riesgo cardiovascular. También se documentó que los ritmos más frecuentes encontrados en el episodio de muerte súbita en el grupo de pacientes fueron asistolia y la actividad eléctrica sin pulso, en comparación con taquicardia o fibrilación ventricular.⁷

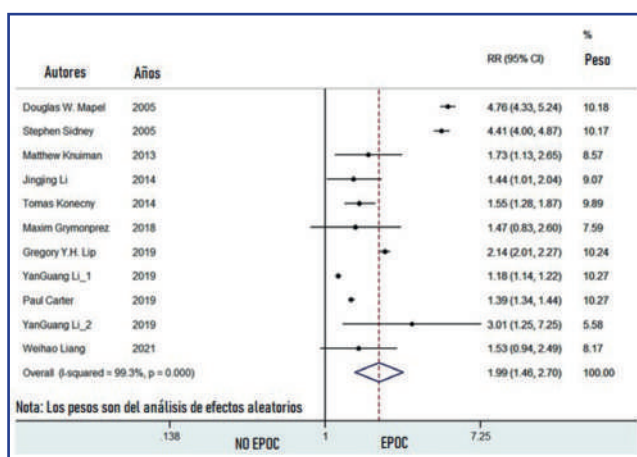


Figura 3. Riesgo de muerte súbita en pacientes con EPOC. RR: riesgo relativo.

Fuente: tomada de Liu et al., 2021.²

Asimismo, un metaanálisis de cinco estudios entre 2009 y 2015 documentó un riesgo de muerte súbita 1.68 veces más alto en pacientes con diagnóstico de EPOC (**Figura 3**).²

CONCLUSIONES

El diagnóstico de EPOC conlleva un riesgo cardiovascular aumentado, por lo que, a fin de mejorar las condiciones cardiopulmonares para disminuir la morbimortalidad, la evaluación, diagnóstico y tratamiento deben ser lo más tempranos y efectivos posible, de acuerdo con cada paciente.

Las características típicas y graves de la EPOC son factores clave para el evento de muerte súbita, entre las cuales la taquicardia persistente, la hipoxia y la hipoxemia se asocian con isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca y alteraciones en la repolarización. En este sentido, se documentó¹ que la incidencia de muerte súbita aumentó significativamente en el caso de ventilación reducida y la poca respuesta a la hipercapnia y que, probablemente, esta era la explicación de porqué durante las horas nocturnas se incrementaba la incidencia de arritmias ventriculares y muerte súbita en pacientes con EPOC.

Es importante comentar que la correlación entre la EPOC y la muerte súbita fue independiente del tabaquismo en todos estos estudios.

Deberá considerarse que la susceptibilidad de cada paciente determinará el nivel de riesgo, y será interesante dirigir los estudios hacia este aspecto.

Actualmente, todavía no hay estudios que evalúen los factores de riesgo genéticos comunes entre EPOC y muerte súbita; sin embargo, también podrían desempeñar un papel relevante en este desenlace y, sin duda, constituyen un área de oportunidad de investigación.

FUENTES CONSULTADAS

1. Lahousse L, Niemeijer MN, van der Berg ME et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1754-1761.
2. Liu X, Chen Z, Li S, Xu S. Association of chronic obstructive pulmonary disease with arrhythmia risks: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:732349.
3. Chahal H, Heckbert SR, Barr RG et al. Ability of reduced lung function to predict development of atrial fibrillation in persons aged 45 to 84 years (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Lung Study). *Am J Cardiol*. 2015;115(12):1700-1704.
4. Narayanan K, Reinier K, Uy-Evanado A et al. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of sudden cardiac death. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(5):381-387.
5. Sievi NA, Clarenbach CF, Camen G et al. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD. *BMC Pulm Med*. 2014;14:55.
6. Nishiyama K, Shizuta S, Doi T et al. Sudden cardiac death after PCI and CABG in the bare-metal stent era: Incidence, prevalence, and predictors. *Int J Cardiol*. 2010;144(2):263-266.
7. Van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: a systematic review. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(7):606-613.

TRASTORNOS DEL RITMO EN EL PACIENTE CON COVID-19

Oscar Vázquez Díaz

*Pobrecito de este bicho,
un día le han de culpar,
cuando el corazón cansado,
se le duerma su compás.*

Atahualpa Yupanqui (modificada)

RESUMEN

El virus SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19, es el causante de la pandemia más importante del último siglo. A más de dos años de su aparición, es el responsable de millones de muertes alrededor del mundo. Aunque se trata de una enfermedad que provoca, principalmente, una enfermedad de las vías respiratorias, sus efectos en diversos órganos son notorios. El corazón es uno de los órganos más frecuentemente afectados durante la infección aguda; así mismo, los trastornos del ritmo cardíaco ocurren en un porcentaje significativo de las personas que padecen esta enfermedad. Su aparición suele tener un pronóstico ominoso y su tratamiento es complejo. Por otra parte, se ha observado un gran número de personas que, tras la convalecencia de la etapa aguda, desarrollan diversos trastornos cardíacos y no cardíacos que persisten a pesar de la ausencia del virus.

Todas estas aristas de la enfermedad, sumadas a la alta probabilidad de que el virus persista de forma endémica con nosotros, confieren al estudio de la COVID-19 y sus efectos en el largo plazo una importancia mayúscula como problema de salud mundial y la existencia de alteraciones del ritmo debe investigarse en los sobrevivientes de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19, enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2, se esparció a finales de 2019 a todo el mundo desde la región de Wuhan, en China, para convertirse rápidamente en la pandemia más importante de los últimos cien años que, para principios de 2023, ha infectado a más de 520 millones de personas y provocado la muerte de 6.2 millones.¹

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia coronavirusidae, virus RNA monocatenarios positivos. Por lo común, se encuentran en múltiples animales silvestres y pueden o no causarles enfermedades. Los estudios genéticos de este virus sugieren que su origen procede de animales que, al convivir cercanamente con seres humanos, comenzaron a infectarlos.^{2,3} Este virus tiene amplias similitudes morfológicas con los virus SARS-CoV y MERS-CoV y, al igual que ellos, interactúa con los receptores celulares de la enzima convertidora de angiotensina 2, la cual se encuentra en grandes concentraciones en las células epiteliales alveolares tipo II del pulmón, así como en tejidos de otros órganos, como corazón, endotelio, riñones e intestino.^{4,5}

La COVID-19 es una enfermedad que se transmite mediante micropartículas que las personas enfermas exhalan por las vías respiratorias. Su presentación clínica abarca un amplio espectro, desde la ausencia de síntomas hasta un estado infeccioso grave que compromete la vida. Aunque se trata de una enfermedad primordialmente respiratoria, se ha documentado un estado proinflamatorio generalizado y afectación en múltiples órganos.^{3,6}

AFECTACIÓN CARDIACA POR COVID-19

El corazón es uno de los órganos más frecuentemente afectados durante el curso de la COVID-19. El mecanismo específico del daño miocárdico no está bien dilucidado; sin embargo, es común que los pacientes desarrollen alteraciones electrocardiográficas, ecocardiográficas o elevación de enzimas cardíacas durante la infección.⁷ El daño al tejido miocárdico puede ocurrir debido a la hipoxia grave que ocurre en la enfermedad pulmonar crítica, al estado inflamatorio generalizado favorecido por la tormenta de citocinas y, finalmente, por acción directa del virus en las células cardíacas (**Figura 1**).^{6,8}

Existe una relación directa entre el estado de gravedad de los pacientes que padecen COVID-19 y el daño al miocardio. La elevación de enzimas cardíacas, insuficiencia cardíaca y arritmias son condiciones más frecuentes en pacientes que requieren atención en un servicio de cuidados críticos, que en pacientes que sufren una versión más leve de la enfermedad. Además, los pacientes con complicaciones cardiovasculares presentan un pronóstico peor que aquellos sin afectaciones cardíacas.^{8,9}

ARRITMIAS DURANTE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Una de las complicaciones cardíacas más comunes y significativas en pacientes con COVID-19 es la presencia de arritmias. Los trastornos del ritmo son más frecuentes en pacientes

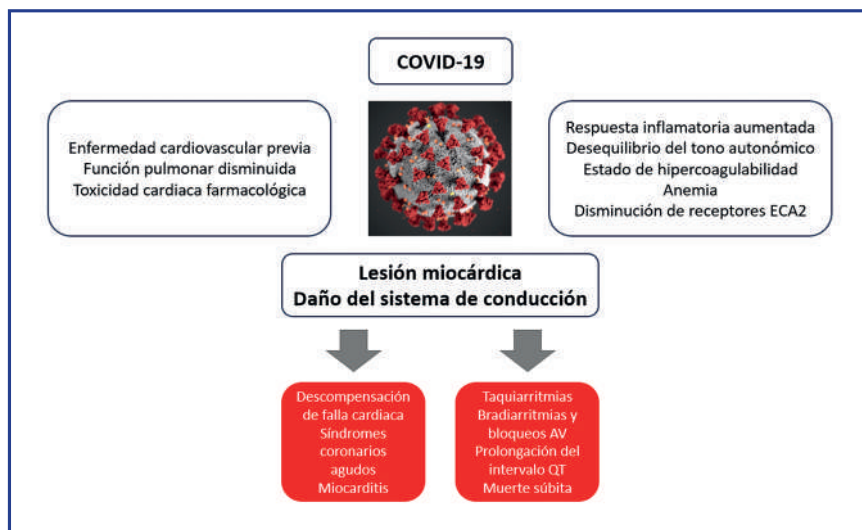


Figura 1. Mecanismos y consecuencias del daño al miocardio por COVID-19.

Fuente: elaborado por los autores. Imagen obtenida de <https://www.pexels.com/es-es/foto/petalos-de-flores-blancas-rojas-y-azules-3993212/>.

con comorbilidades previas y la frecuencia aumenta en las formas más graves de la enfermedad. Diversos estudios han demostrado que entre 16 y 30% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 desarrollan algún trastorno del ritmo y su aparición se relaciona con mayor mortalidad durante la hospitalización. También existen datos que sugieren que la presencia de arritmias es más frecuente en pacientes hospitalizados por neumonía originada por SARS-CoV-2 que por neumonías secundarias a otros agentes virales o bacterianos.¹⁰

Los trastornos del ritmo que sufren los pacientes con COVID-19 tienen un espectro muy amplio. La enfermedad se asocia con diversas taquicardias, bradiarritmias y trastornos de la conducción auriculo-ventricular. Un estudio retrospectivo mostró que el trastorno de ritmo más común encontrado fue taquicardia sinusal (25.9%), mientras que en 4.9% de los pacientes de la cohorte se documentó fibrilación y flutter auricular.¹² En general, la mayoría de los estudios publicados muestran a la fibrilación auricular como la arritmia más frecuente, pues suele encontrarse en 5 a 22% de los pacientes con COVID-19 hospitalizados. También se relaciona con mayor gravedad y peor pronóstico durante el curso de la enfermedad aguda.¹³

No es de sorprender que la fibrilación auricular se relacione con la COVID-19 grave. Esta taquiarritmia supraventricular es el trastorno del ritmo más común en los seres humanos; su aparición está determinada por múltiples factores de riesgo, como hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 que, aunados a los efectos de la COVID-19 grave o crítica, favorecen la aparición de la fibrilación auricular en un alto porcentaje. Existe abundante evidencia que muestra que la fibrilación auricular es común en estados graves de otras enfermedades, como sepsis o el estado postquirúrgico del trauma, en el

que las comorbilidades preexistentes interactúan con un estado inflamatorio y con el aumento del tono simpático, lo que provoca dispersión de los potenciales de acción de las células auriculares y acortamiento del periodo refractario, lo que favorece la aparición y mantenimiento de la fibrilación auricular, caracterizada por una actividad auricular rápida y caótica.^{14,15} Es probable que esta misma explicación fisiopatológica se aplique a la neumonía crítica provocada por SARS-CoV-2.

Si bien no existe consenso respecto al tratamiento de los pacientes que sufren taquiarritmias durante la COVID-19 aguda, es probable que la terapia deba enfocarse en el control de las causas subyacentes que favorecen la aparición y el descontrol de estos trastornos del ritmo. Esto ha sido probado eficazmente en estados críticos de otras enfermedades;¹⁴⁻¹⁶ bajo este precepto, la terapia antiarrítmica específica o la cardioversión inmediata debería desempeñar un papel secundario en el manejo de esta complicación (**Figura 2**).

Las bradiarritmias también representan un problema comúnmente asociado con la COVID-19. En un reporte de pacientes hospitalizados por esta enfermedad se encontró que 12.8% de los pacientes presentaron bradicardia concomitante, mientras que en 8.6% se detectó algún grado de bloqueo aurículo-ventricular.¹⁷

El motivo de la aparición de estos trastornos del ritmo y la conducción, así como su terapia definitiva aún son tema de debate, ya que la evidencia existente es contradictoria. Algunos reportes muestran que el bloqueo auriculoventricular puede ser transitorio, relacionado con miocarditis durante el estado crítico de la infección por SARS-CoV-2 y resolverse por completo una vez superado ese estado; sin embargo, un considerable número de pacientes reportados en la literatura han requerido terapia de estimulación cardíaca, ya que persisten los trastornos



Figura 2. Factores de riesgo que predisponen a la aparición de fibrilación auricular.

Fuente: imagen tomada y modificada de Hindricks et al., 2020.¹⁶

en la fase de convalecencia por COVID-19.¹⁸⁻²⁰ Probablemente, los antecedentes personales de cada paciente desempeñen un papel importante en la probabilidad de regresión de las bradiarritmias y los trastornos de conducción auriculoventriculares, por lo que sería recomendable individualizar el tratamiento cuando se presenten estas alteraciones.

TRASTORNOS DEL RITMO EN EL MUNDO POSTCOVID-19

A pesar de tratarse de un virus de rápida propagación, la letalidad general de la infección por SARS-CoV-2 es baja, calculada hasta este momento en 1.2%, aproximadamente. Esta reducida letalidad permite que la mayoría de las personas infectadas se recuperen; sin embargo, un significativo número de los pacientes que se recuperan de la infección aguda sufren secuelas que persisten durante semanas o meses después de que ya no hay presencia del virus en el organismo. A este grupo de complicaciones tardías se les ha denominado síndrome postCOVID-19, y se calcula que puede llegar a afectar hasta a 43% de los pacientes, independientemente de la gravedad de la presentación de la enfermedad.²¹

Existe poca información publicada con respecto a los trastornos del ritmo que aparecen como parte del síndrome postCOVID-19. Recientemente se encontró en un pequeño grupo de nueve pacientes egresados de un centro hospitalario, con monitores cardiacos a distancia, que siete de ellos (78%) presentaron eventos arritmicos, principalmente relacionados con taquicardia supraventricular y fibrilación auricular.²² En otra cohorte prospectiva multicéntrica, que evaluó a pacientes tres meses después del alta hospitalaria con monitoreo electrocardiográfico de 24 horas, se encontró que 27% de los pacientes sufrieron trastornos del ritmo, en particular extrasístoles ventriculares y episodios no sostenidos de taquicardia ventricular.²³

A pesar de las diferencias en las metodologías y los resultados, en ambos estudios mencionados destaca la elevada prevalencia de arritmias en población que superó la infección viral aguda. Estos datos sugieren que deben buscarse intencionalmente trastornos del ritmo en los pacientes con diagnóstico de COVID-19 que requirieron hospitalización.

Por otro lado, muchos pacientes con síndrome postCOVID-19 refieren diversos síntomas que limitan su capacidad física. Entre estos destacan fatiga, disnea, dolor muscular y torácico, palpitaciones y náuseas. Recientemente se ha relacionado la persistencia de estos síntomas con cierto grado de disfunción autonómica que aparece posterior a la infección por SARS-CoV-2. Aunque no se conoce aún la causa específica de esta disfunción, existe evidencia de su aparición en otras infecciones virales, como VIH o hepatitis C.²⁴

La disautonomía es un trastorno de presentación clínica amplia y muchas veces de difícil diagnóstico. En población general la sintomatología es muy variada, mientras que en COVID-19 destacan dos grupos por su frecuencia: taquicardia sinusal inapropiada y síndrome de taquicardia postural ortostática.^{20,24-26} Ambos trastornos se relacionan un riesgo bajo de complicaciones cardiovasculares mayores; sin embargo, se asocian invariablemente con una pobre calidad de vida y marcada limitación de actividades físicas y laborales con un

alto impacto socioeconómico. Además, el tratamiento de estas condiciones es complejo y, muchas veces, limitado. Su detección y referencia tempranas a un centro especializado es fundamental para limitar el rezago que estos trastornos pueden significar en el retorno de los pacientes a sus actividades normales después de padecer COVID-19.

Aunque es pronto para definir el efecto de la vacunación en las afecciones cardiovasculares descritas, es probable que su papel contra el SARS-CoV-2 para disminuir la aparición de complicaciones en el largo plazo sea significativo. Por el momento, los datos preliminares alientan a pensar que la aplicación de las vacunas confiere un efecto protector ante la aparición de trastornos del ritmo, a pesar del conocido riesgo de miocarditis por su uso.^{27,28}

CONCLUSIONES

El porcentaje de pacientes con COVID-19 afectados por trastornos del ritmo y autonómicos es alto; por ende, su evaluación requiere la integración de un equipo cardiovascular para identificar y tratar estas complejas alteraciones. Conforme transcurre el tiempo, se vuelve más probable que esta enfermedad persista en su forma endémica, y tengamos que convivir con sus complicaciones tempranas y tardías de forma casi permanente. Esto nos obliga a tomar la experiencia obtenida y a generar nueva evidencia que nos permita disminuir el impacto individual y colectivo de esta enfermedad.

FUENTES CONSULTADAS

1. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Tomado de <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>, consultado el 13 de abril de 2023.
2. Singh D, Yi SV. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med*. 2021;53(4):537-547.
3. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45(8):100618.
4. Ding Y, He L, Zhang Q et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203(2):622-630.
5. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-637.
6. Mehta OP, Bhandari P, Raut A et al. Coronavirus disease (COVID-19): comprehensive review of clinical presentation. *Front Public Health*. 2021;8:582932.
7. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
8. Carretta DM, Silva AM, D'Agostino D et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: a contemporary review. *Infect Dis Rep*. 2021;13(2):494-517.
9. Kochi AN, Tagliari AP, Battista Forleo GB et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003-1008.
10. Wen W, Zhang H, Zhou M et al. Arrhythmia in patients with severe coronavirus disease (COVID-19): a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(21):11395-11401.
11. Liao SC, Shao SC, Cheng CW et al. Incidence rate and clinical impacts of arrhythmia following COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 17,435 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):690.
12. Elias P, Poterucha TJ, Jain SS et al. The prognostic value of electrocardiogram at presentation to emergency department in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(10):2099-2109.

13. Mohammad M, Emin M, Bhutta A et al. Cardiac arrhythmias associated with COVID-19 infection: state of the art review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(10):881-889.
14. Klein Klouwenberg PM, Frencken JF, Kuipers S et al. Incidence, predictors, and outcomes of new-onset atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis. A cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(2):205-211.
15. Sibley S, Muscedere J. New-onset atrial fibrillation in critically ill patients. *Can Respir J.* 2015;22(3):179-182.
16. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498.
17. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I et al. Worldwide survey of COVID-19-associated arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(3):e009458.
18. Gupta MD, Qamar A, Mp G et al. Bradyarrhythmias in patients with COVID-19: A case series. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2020;20(5):211-212.
19. Eneizat Mahdawi T, Wang H, Haddadin FI et al. Heart block in patients with coronavirus disease 2019: A case series of 3 patients infected with SARS-CoV-2. *HeartRhythm Case Rep.* 2020;6(9):652-656.
20. Lavelle MP, Desai AD, Wan EY. Arrhythmias in the COVID-19 patient. *Heart Rhythm O2.* 2022;3(1):8-14.
21. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L et al. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J Infect Dis.* 2022;226(9):1593-1607.
22. Reynbakh O, Braunstein ED, Hsu M et al. Arrhythmia patterns during and after hospitalization for COVID-19 infection detected via patch-based mobile cardiac telemetry. *Am Heart J Plus.* 2022;13:100084.
23. Ingul CB, Grimsø J, Mecinaj A et al. Cardiac dysfunction and arrhythmias 3 months after hospitalization for COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(3):e023473.
24. Barizien N, Le Guen M, Russel S et al. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):14042.
25. Ladlow P, O'Sullivan O, Houston A et al. Dysautonomia following COVID-19 is not associated with subjective limitations or symptoms but is associated with objective functional limitations. *Heart Rhythm.* 2022;19(4):613-620.
26. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP. New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following coronavirus disease 2019 infection. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020;11(11):4302-4304.
27. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022;28(2):410-422.
28. Lee ASY, Balakrishnan IDD, Khoo CY et al. Myocarditis following COVID-19 vaccination: a systematic review (October 2020-october 2021). *Heart Lung Circ.* 2022;31(6):757-765.

EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DEL VENTRÍCULO DERECHO Y PRESIONES PULMONARES

Benigno Valderrábano Salas

*Corazón, corazón oscuro,
corazón, corazón con muros,
corazón que se esconde,
corazón que está dónde,
corazón, corazón en fuga
herido de heridas de amor.*

Silvio Rodríguez

RESUMEN

De manera clásica, el ventrículo derecho había sido considerado de poca relevancia; sólo hasta hace algunos años se le ha comenzado a prestar atención a su valoración, ya que se ha demostrado su importancia como predictor en los desenlaces a largo plazo de la hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, valvulopatías cardíacas, enfermedades congénitas cardíacas y miocardiopatías.

La ecocardiografía es la modalidad de elección para valorar al ventrículo derecho en la práctica clínica ya que es una técnica no invasiva, segura, con amplia disponibilidad y de bajo costo; sin embargo, la valoración ecocardiográfica en la práctica clínica diaria requiere un enfoque multiparamétrico. En este capítulo se describen los diferentes parámetros para valorar de forma precisa la geometría y función del ventrículo derecho, así como la valoración no invasiva de las presiones pulmonares muy relacionadas con la función ventricular derecha.

La determinación de las presiones pulmonares de forma no invasiva por ecocardiograma es otra de las grandes utilidades de este método de imagen. El método recomendado por las guías internacionales es la determinación de la velocidad máxima del flujo regurgitante tricúspideo y, junto con otros parámetros ecocardiográficos, determinar la probabilidad de hipertensión pulmonar.

INTRODUCCIÓN

De forma clásica, el ventrículo derecho (VD) se ha considerado de poca relevancia; sólo hasta hace tiempos recientes se ha puesto atención en su valoración como predictor de desenlaces en el largo plazo de diversas cardiopatías, entre ellas la hipertensión pulmonar (HP), insuficiencia cardíaca, valvulopatías cardíacas, enfermedades congénitas cardíacas y miocardiopatías.¹

La ecocardiografía es la modalidad de elección para valorar al VD en la práctica clínica debido a que es una técnica no invasiva, segura, con amplia disponibilidad y de bajo costo.² Sin embargo, la función y geometría del VD pueden resultar difíciles de cuantificar y medir mediante una ecocardiografía convencional debido a la compleja forma del VD y la mala definición endocárdica, el patrón característico de la contracción del miocardio relacionado con la orientación de las fibras musculares y la posición anterior del VD dentro del tórax, que entorpecen su exploración y reducen la calidad de la imagen.³ Por lo tanto, se vuelve necesario un enfoque multiparamétrico en la práctica clínica diaria.

VENTANAS ECOCARDIOGRÁFICAS DE CAVIDADES CARDIACAS DERECHAS

Una evaluación completa del VD por ecocardiografía bidimensional consiste en obtener siete vistas ecocardiográficas estandarizadas descritas por los diferentes lineamientos internacionales (**figuras 1 y 2**):⁴⁻⁶

1. El eje largo paraesternal
2. La vista paraesternal del tracto de entrada del VD
3. El eje corto paraesternal
4. La vista apical de cuatro cámaras (A4C)
5. La vista apical de cuatro cámaras con foco en el VD

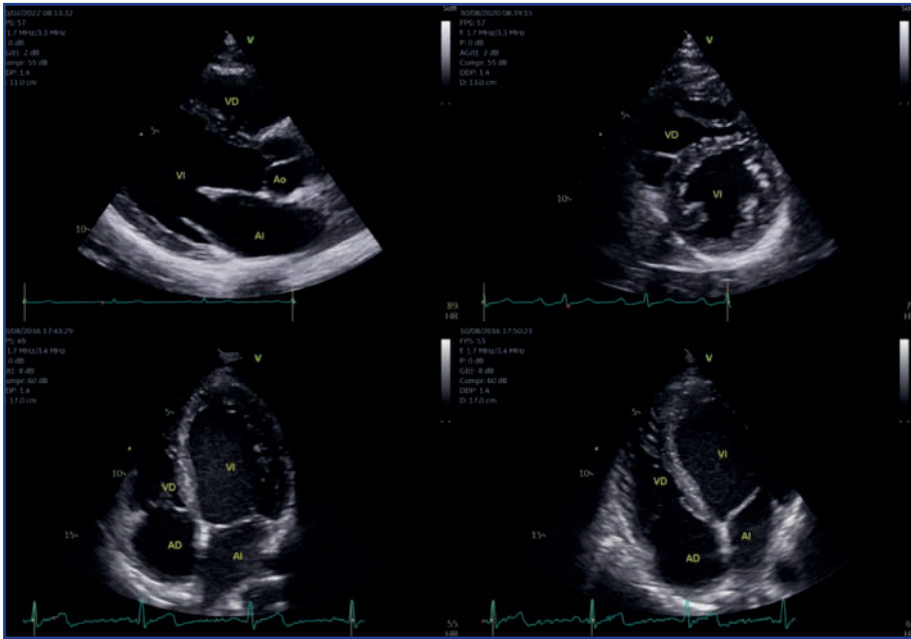


Figura 1. Ventanas ecocardiográficas.
Fuente: archivo personal del autor.

6. La vista de cuatro cámaras subcostal

7. Vista subcostal del eje corto

Debido a la complejidad de la anatomía del VD, cada una de las vistas ecocardiográficas provee información adicional, por lo que es importante procurar obtener todas ellas para valorar esta estructura. En la **Tabla 1** se describe la adquisición y la utilidad práctica de cada una de las vistas.

DIMENSIONES DE CAVIDADES CARDIACAS DERECHAS

AURÍCULA DERECHA

La aurícula derecha (AD) contribuye al llenado del VD, por lo que su valoración es relevante al estudiar la función de esta estructura. La cuantificación de las dimensiones de la AD por ecocardiografía bidimensional incluye la medición del área y el volumen indexado por área de superficie corporal. La medición del área de la AD debe realizarse en sístole ventricular (cuando la AD tiene su mayor volumen; al final de la onda T, si se tiene trazo de electrocar-

Tabla 1. Vistas/planos ecocardiográficos del ventrículo derecho para su valoración y principales utilidades

Vista ecocardiográfica	Adquisición	Mediciones recomendadas
Eje largo paraesternal	Transductor en tercer o cuarto espacio intercostal sobre la línea paraesternal izquierda Marca del transductor hacia el hombro derecho del paciente (9-10 horas de la posición de la carátula del reloj)	Dimensión del tracto de salida proximal del VD (2D, modo M)
Vista paraesternal del tracto de entrada del VD	Una vez en el eje largo paraesternal, se inclina el transductor para dirigirse hacia abajo, apuntando a la cadera derecha del paciente	Observar las valvas posterior y anterior de la tricúspide Si existe buena alineación con el jet de IT puede medirse la velocidad máxima y gradientes de este para calcular la PSAP Valorar el sitio de entrada del seno coronario y vena cava inferior en la parte inferior de la imagen
Eje corto paraesternal	En el eje largo paraesternal, girar 90° en dirección horaria Marca del transductor hacia el hombro izquierdo del paciente (2-3 horas de la posición de la carátula del reloj)	A nivel de grandes vasos: medir los diámetros proximal y distal del tracto de salida del VD. Puede medirse el tronco de la arteria pulmonar y sus ramas. Con Doppler pulsado puede medirse el tiempo de aceleración pulmonar para valorar la presión media de la arteria pulmonar. Con Doppler continuo, pueden cuantificarse las velocidades y gradientes del flujo de insuficiencia pulmonar para valorar la presión media y telediastólica de la arteria pulmonar A nivel de músculos papilares: puede valorarse el aplanamiento del septum interventricular en caso de existir sobrecarga de presión/volumen. Medir índice de excentricidad
Apical de 4 cámaras	Transductor en el 5to espacio intercostal y línea media clavicilar o en la región donde se palpe el choque de la punta cardiaco Marca del transductor hacia la izquierda del paciente	Medir diámetros del VD en telediástole Medir área/volumen/diámetros de la AD en telediástole (diástole auricular) Medir TAPSE, onda S' tricuspídea y FAC del VD Valorar valvas de la tricúspide (anterior/septal) Si existe buena alineación con el jet de IT puede medirse la velocidad máxima y gradientes de este para calcular la PSAP Útil para comparar el tamaño del VD con respecto al VI para determinar cualitativamente si existe dilatación de VD

Apical de 4 cámaras con foco en el VD	Una vez obtenido un A4C, se gira ligeramente el transductor en sentido antihorario para maximizar el área del VD en esta vista, sin dejar que se pierda de vista el ápex No inclinar el transductor para evitar vista apical de cinco cámaras	Vista recomendadas por las guías ASA/EACVI para medición de áreas y dimensiones del VD
Vista subcostal de 4 cámaras	Transductor en epigastro por debajo de apéndice xifoides Marca del transductor hacia la izquierda del paciente (3 horas de la carátula del reloj). Puede girarse un poco en dirección antihoraria para optimizar la vista de las cuatro cavidades cardiacas	Medir el grosor de la pared libre del VD Útil para valorar el colapso del VD en caso de existir tamponade Al aplicar Doppler color, puede observarse la presencia de comunicación interatrial
Vista subcostal del eje corto	Se obtiene primero una vista subcostal de 4 cámaras y posteriormente se gira el transductor en sentido antihorario 90°	Útil en caso de no existir una buena ventana acústica para valorar el eje corto paraesternal Puede utilizarse para medir todos los parámetros descritos en el eje corto paraesternal

VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; IT: insuficiencia tricúspide; PSAP: presión sistólica arterial pulmonar; TAPSE: desplazamiento del anillo tricúspideo; FAC: fracción de acortamiento; ASA/EACVI: Asociación Americana de Anestesiólogos/Asociación Europea de Imagen Cardiovascular.

Fuente: elaborada por el autor con información de Rudski et al., 2010⁴ y Lang et al., 2015.⁹

diograma) en la vista A4C por planimetría. Se traza el borde endocárdico iniciando desde la implantación de la valva anterior de la tricúspide hasta terminar en el lado contralateral, en donde se implanta la valva septal de la tricúspide (deben excluirse la vena cava inferior, vena cava superior y orejuela derecha). Se considera normal un área <18 cm².^{4,7}

El volumen de la AD se considera una medida más robusta y precisa para determinar su tamaño en comparación con sus dimensiones lineales (áreas y diámetros en su eje mayor y menor), por lo cual es la más recomendada actualmente. Se mide en el A4C por planimetría en telesístole ventricular y se consideran normales los rangos de 25 + 7 ml/m² en hombres y 21 + 6 ml/m² en mujeres. Es la medida más aceptada actualmente por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI) (Figura 2).⁴

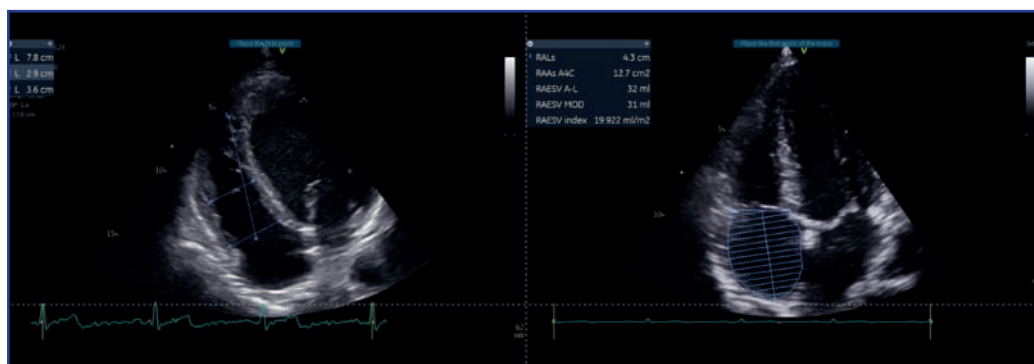


Figura 2. Diámetros de cavidades derechas.

Fuente: archivo personal del autor.

VENTRÍCULO DERECHO

Grosor de la pared del ventrículo derecho

El VD es una estructura anatómica con una pared normalmente delgada. El incremento del grosor de esta pared puede observarse en hipertrofia ventricular derecha, por lo general en el contexto de sobrecarga de presión del VD, enfermedades infiltrativas, miocardiopatías hipertróficas y en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda significativa, incluso en ausencia de HP. Este parámetro se mide en telediástole ventricular (al inicio del complejo QRS, si se tiene trazo de electrocardiograma), con modo M o ecocardiografía bidimensional, de preferencia a nivel de la punta de la valva anterior de la tricúspide.⁴ Puede realizarse en la vista paraesternal o en la subcostal cuatro cámaras, siendo esta última la medida con menos variación y que más se correlaciona con la presión sistólica del VD.⁸ El diámetro normal de la pared del VD es ≤ 5 mm. Debe evitarse la medición de las trabéculas del VD y la grasa epicárdica para no sobreestimar las dimensiones del VD (**Figura 3**).

Diámetros del ventrículo derecho

Cualitativamente, el VD en ecocardiografía bidimensional debe parecer no más de dos tercios más pequeño que el tamaño del VI. Si el VD se observa cualitativamente de mayor tamaño que el VI en el A4C o el ápex se observa ocupado por el VD en esta misma vista, significa que el VD se encuentra, al menos moderadamente, dilatado.⁴

Dado que la vista A4C convencional de cuatro cámaras se enfoca en el VI, puede resultar en una variabilidad considerable en la forma en que se secciona el VD y, en consecuencia, las dimensiones y áreas del VD pueden variar ampliamente en el mismo paciente con rotaciones relativamente menores del transductor. Las dimensiones y áreas del VD se estiman mejor utilizando la vista apical cuatro cámaras enfocada en el VD, en la que el vértice del

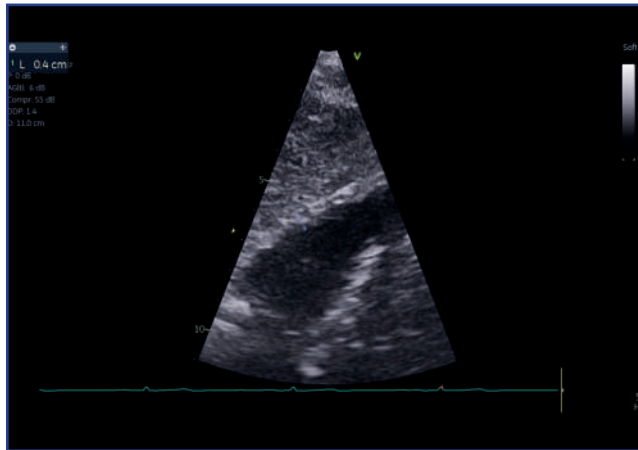


Figura 3. Pared del ventrículo derecho.

Fuente: archivo personal del autor.

VI se encuentra en el centro del sector de exploración, mientras que el diámetro basal más grande se muestra simultáneamente, evitando así el acortamiento del VD.

El diámetro basal se mide a nivel de la dimensión máxima del tercio basal del VD. El diámetro medio se mide en el tercio medio del VD, a nivel de los músculos papilares del VI. El diámetro longitudinal se mide desde el plano anular tricúspideo hasta el ápex del VD. Se consideran normales un diámetro basal <41 mm, un diámetro medio <35 mm y un diámetro longitudinal <83 mm (**Figura 3**).^{4,9} En la **Tabla 2** se resumen los valores más comunes para cuantificar las dimensiones normales del VD.

VENTRÍCULO DERECHO Y MORFOLOGÍA DEL SEPTUM INTERVENTRICULAR

El VD comparte el espacio pericárdico no distensible con el VI. A medida que el VD se dilata, las cavidades compiten por el espacio y la relación VD/VI se invierte, lo que se conoce como interdependencia ventricular. La dilatación del VD puede observarse con claridad en el eje corto paraesternal. Si hay sobrecarga de volumen o presión del VD, el septum interventricular se aplanan y el VI adquiere una forma de letra “D” (signo de la “D”).

Cuando la sobrecarga es predominantemente de volumen (por ejemplo, cuando hay insuficiencia tricúspidea severa, comunicación interatrial, drenaje anómalo de venas pulmonares, entre otras condiciones), se observa un aplanamiento del septum interventricular

Tabla 2. Valores normales de las dimensiones de las cavidades cardíacas derechas

Parámetro	Rango normal
Diámetro basal del VD	25-41 mm
Diámetro medio del VD	19-35 mm
Diámetro longitudinal del VD	59-83 mm
Espesor o diámetro de la pared del VD	1-5 mm
Diámetro proximal del VD (eje largo paraesternal)	20-30 mm
Diámetro proximal del VD (eje corto paraesternal)	21-35 mm
Diámetro distal del VD (eje corto paraesternal)	17-27 mm
Eje mayor de la AD	≤53 mm
Eje menor de la AD	≤44 mm
Área telediastólica de la AD	≤18 mm
Volumen telediastólico de la AD indexado por ASC	Mujeres, 21±6 ml/m ²
	Hombres, 25±7 ml/m ²

VD: ventrículo derecho; AD: aurícula derecha; ASC: área de superficie corporal.
Fuente: elaborada con información de Rudski et al., 2010⁴ y Lang et al., 2015.⁹

ventricular en diástole, ya que la presión del VD aumenta en esta fase del ciclo cardíaco en relación con la del VI. En el caso de una sobrecarga predominantemente de presión (como en presencia de HP, tromboembolia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda) se observa un aplanamiento septum interventricular con predominio en sístole.⁴

El grado de aplanamiento del septum interventricular puede cuantificarse mediante el índice de excentricidad (IE) del VI, el cual se determina al dividir los diámetros anteroinferior del VI (D2) entre el diámetro septo-lateral del VI (D1) (**Figura 4**). Un IE <1 se considera normal.

VALORACIÓN VOLUMÉTRICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

La medición de los volúmenes del VD por ecocardiografía bidimensional subestiman los volúmenes del VD obtenidos por resonancia magnética (este método había sido considerado como el estándar de oro para la cuantificación de los volúmenes del VD) y son inferiores en comparación con los métodos de ecocardiografía 3D, por lo que actualmente no se recomienda su uso ni el cálculo de la fracción de expulsión del VD a partir de estos volúmenes.



Figura 4. Signo de la “D” e índice de excentricidad.
Fuente: archivo personal del autor.

A la fecha, se recomienda la cuantificación de los volúmenes del VD por ecocardiografía 3D sólo en laboratorios de ecocardiografía con experiencia. Se considera normal el volumen telediastólico de 87 ml/m² en hombres y 74 ml/m² en mujeres. Los valores normales del volumen telesistólico en hombres es de 44 ml/m² y en mujeres de 36 ml/m².⁹

FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

EXCURSIÓN SISTÓLICA DEL PLANO ANULAR TRICÚSPIDEO

La excursión sistólica del plano anular tricúspideo (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) Es una medida de la contracción longitudinal del VD. Se evalúa en modo M, colocando en una vista A4C el cursor a través del anillo lateral tricúspideo. Mide la excursión longitudinal del anillo tricúspideo desde el final de la diástole hasta el pico de la sístole. Su utilidad radica en la sencillez con que se realiza, independiente de la calidad de la imagen, su reproducibilidad y la poca variabilidad interobservador.¹⁰ Se ha demostrado que tiene valor pronóstico en una variedad de afecciones que pueden dañar al VD, como insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión conservada o reducida e HP.^{11,12} Se considera un valor normal del TAPSE ≥ 17 mm (**Figura 5**).

La principal limitación del TAPSE es asumir que el desplazamiento de un solo segmento del VD representa la función sistólica global de una estructura 3D compleja. Además, se considera un parámetro dependiente del ángulo de insonación del ultrasonido; es dependiente de sobrecarga de volumen (en el contexto de insuficiencia tricúspidea severa puede sobreestimar la función sistólica del VD) y no es un parámetro completamente representativo de la función global del VD después de la cirugía cardíaca.¹³

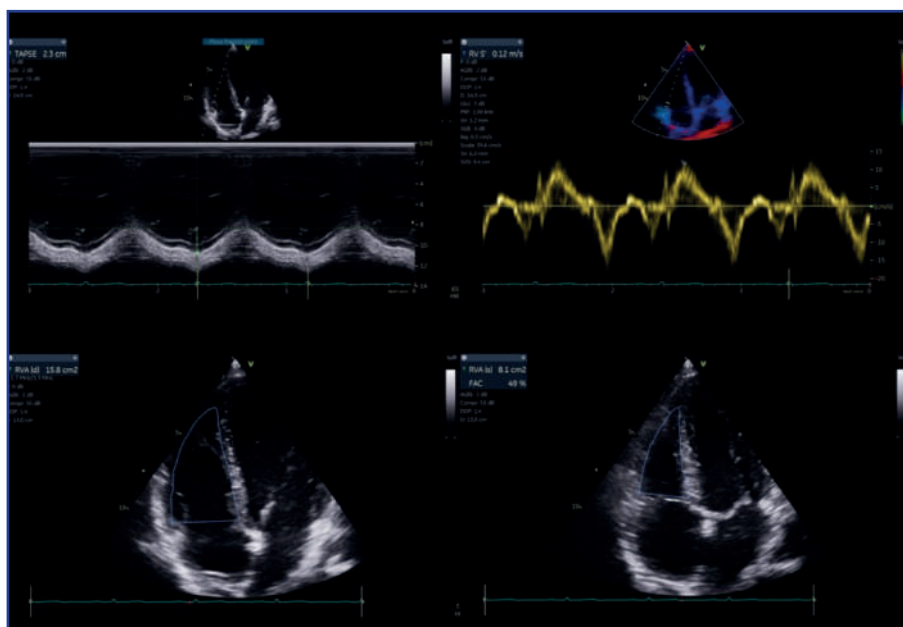


Figura 5. Parámetros de función sistólica del ventrículo derecho.

Fuente: archivo personal del autor.

VELOCIDAD SISTÓLICA PICO DEL ANILLO LATERAL TRICÚSPIDEO

La medición por Doppler tisular (*tissue Doppler imaging, TDI*) de la velocidad sistólica pico del anillo lateral tricúspideo también valora la función sistólica longitudinal del VD. Una vez activado el TDI en la máquina de ultrasonido, se utiliza el Doppler pulsado para evaluar la velocidad sistólica del VD a nivel del anillo tricúspide. La velocidad sistólica más alta se mide y se denomina onda S'. El valor normal de la onda S' por TDI es >9.5 cm/s. Tiene las mismas ventajas que el TAPSE, como ser reproducible y fácil de medir; mientras que entre sus limitaciones destacan que es un parámetro ángulo dependiente, no es un parámetro representativo de la función sistólica global del VD después de cirugía cardiaca y asume que el desplazamiento de un solo segmento del VD representa la función sistólica global del VD (**Figura 6**).^{1,13}

FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DE ÁREAS

El cambio de área fraccional se obtiene al trazar manualmente el endocardio del VD tanto en telediástole como en telesístole en una vista A4C o enfocada en el VD, sin incluir las trabeculaciones de la pared. Se calcula con la fórmula: $FAC = \frac{[(\text{área telediastólica del VD} - \text{área telesistólica del VD}) / \text{área telediastólica del VD}] \times 100$. La fracción de acortamiento

de áreas (FAC) estima la función sistólica global del VD ya que refleja tanto el componente longitudinal, como el radial de la contracción del VD.¹

La FAC se correlaciona bien con la fracción de expulsión del VD obtenida con resonancia magnética cardíaca, considerándose normal una cifra >35%. Su principal limitación es el requisito de una buena definición endocárdica, a menudo difícil, particularmente en el caso de una pared del VD muy trabeculada.² Otra limitación de la FAC es ignorar la contribución del TSVD a la función sistólica global del VD (**Figura 6**).

ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO O ÍNDICE DE TEI

El índice de rendimiento miocárdico del VD por Doppler tisular es un índice de la función global del mismo. Se calcula con la siguiente formula: $[(\text{tiempo de relajación isovolumétrica} + \text{tiempo de contracción isovolumétrica}) / \text{tiempo de expulsión}]$ o $[(\text{tiempo desde el cierre de la válvula tricúspide hasta el tiempo de apertura} - \text{tiempo de expulsión}) / \text{tiempo de expulsión}]$. Se considera un valor normal un índice de rendimiento miocárdico del VD >0.54 si se calcula por Doppler tisular.⁴

Este parámetro no se ve afectado significativamente por la frecuencia cardíaca; se evita la limitación de la geometría compleja del VD y pueden obtenerse todos los datos para calcularlo en un solo latido. Puede ser falsamente bajo en condiciones asociadas con presiones de la AD elevadas, en donde se acorta el tiempo de relajación isovolumétrica.¹⁰

FRACCIÓN DE EXPULSIÓN POR ECOCARDIOGRAFÍA 3D Y STRAIN LONGITUDINAL DEL VENTRÍCULO DERECHO

La fracción de expulsión del VD (FEVD) por ecocardiografía 3D es un parámetro de función sistólica global y, a diferencia de la FAC, sí incluye la contribución del TSVD a la función global del VD. Se ha demostrado que la FEVD 3D se correlaciona bien con la FEVD medida por resonancia magnética cardíaca. Se considera normal una cifra >45%.

La FEVD tiene valor clínico después de cirugía cardíaca cuando los índices de función longitudinal del VD habituales como el TAPSE y la onda S' se encuentran generalmente reducidos y no representan más la función del VD. Las limitaciones de este parámetro son la necesidad de experiencia para su adquisición y análisis, tener un *software* especializado para su cuantificación, dependencia de sus valores con respecto a la carga hemodinámica del VD y su afectación en caso de existir ventanas acústicas deficientes o arritmias.

El *strain* longitudinal y el *strain rate* son parámetros útiles para la estimación de la función sistólica global y regional del VD. El primero se calcula como el porcentaje de acortamiento sistólico de la pared libre del VD, medida de base a ápice, mientras que el segundo se refiere a la velocidad de ese acortamiento. El *strain* longitudinal del VD está menos influenciado por el movimiento general del corazón, pero depende de las condiciones de carga

del VD. Se calcula en una vista A4C enfocada en VD. El valor normal de la deformación global longitudinal de la pared lateral del VD es de <20%.⁹

Tanto la fracción de expulsión por ecocardiografía 3D como el *strain* longitudinal del VD se consideran parámetros avanzados en la evaluación de la función del VD y deben quedar restringidos a laboratorios de ecocardiografía con experiencia.

FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

Por lo general, la función diastólica del VD ha sido poco estudiada; sin embargo, debe valorarse como dato de daño subclínico cuando se sospecha de afección miocárdica del VD o como marcador pronóstico en caso de falla. Los datos para estadificar la disfunción diastólica en el VD son los mismos que en cavidades izquierdas; una relación E/A tricúspidea <0.8 sugiere un trastorno de la relajación, en tanto que una relación E/A tricúspidea 0.8-2.1 con una relación E/e' tricúspidea >6 o un flujo venoso hepático de predominio diastólico sugiere llenado pseudonormal y, por último, una relación E/A >2.1 con un tiempo de desaceleración <120 ms sugiere un llenado restrictivo.⁴

VALORACIÓN HEMODINÁMICA NO INVASIVA DE CAVIDADES CARDIACAS DERECHAS Y PRESIONES PULMONARES

PRESIÓN SISTÓLICA DE LA ARTERIA PULMONAR

En >75% de la población adulta normal se encuentra cierto grado de regurgitación tricúspidea (RT), por lo que en una gran mayoría de pacientes puede estimarse la PSAP a partir de la velocidad máxima del flujo regurgitante tricúspideo.¹⁴ Primero con ayuda del modo Doppler color se identifica un jet de RT, generalmente en el eje apical de cuatro cámaras (aunque debe buscarse en todos los planos ecocardiográficos posibles). Se coloca la muestra volumen lo más alineado posible al jet regurgitante tricúspideo, se activa el modo Doppler continuo y se mide la velocidad máxima del espectro Doppler del flujo (**Figura 6**).

En ausencia de obstrucción a nivel de la válvula pulmonar o el TSVD, la PSAP es igual a la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD). La PSVD o PSAP se obtiene al usar la velocidad máxima del jet de RT mediante la fórmula Bernoulli simplificada: $PSVD = 4 (VRT)^2 + \text{presión de AD}$; en donde VRT es la velocidad máxima jet de RT (m/s) y la presión de AD se estima mediante el diámetro de la vena cava inferior (VCI) y sus cambios respirofásicos, tal como se describe más adelante.^{4,15}

El valor normal en reposo de la PSAP se define usualmente como <35 mmHg, asumiendo que la presión de la AD es de 3 a 5 mmHg.⁴ Por lo general, este valor aumenta con la edad y la ganancia de peso. Puede encontrarse PSAP de hasta 40 mmHg en personas >50 años y en personas obesas con índices de masa corporal (IMC) >30 kg/m², a pesar de no contar con HP por cateterismo cardiaco derecho.¹⁶

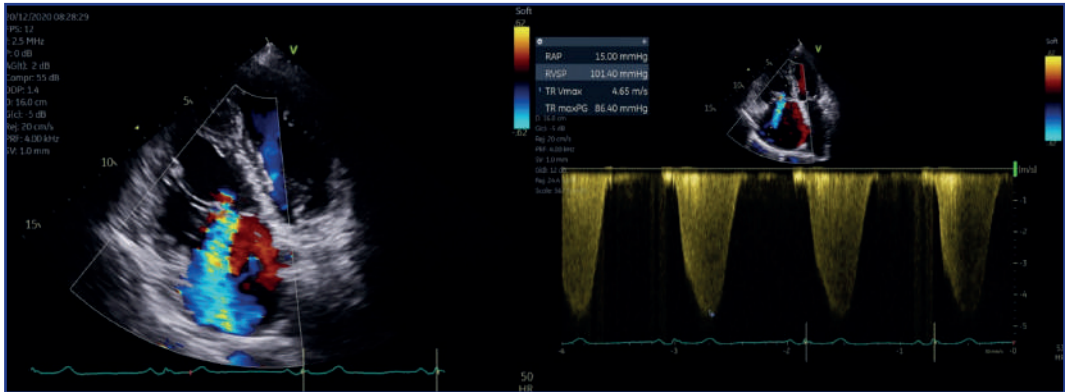


Figura 6. Gradiente de regurgitación tricúspidea.

Fuente: archivo personal del autor.

Una desventaja de este método es la presencia de un espectro Doppler del flujo regurgitante tricúspideo de muy mala calidad para su adecuado trazado, sobre todo en pacientes con enfermedad pulmonar. Por lo anterior, se desaconseja medir la velocidad máxima del flujo regurgitante tricúspideo en la ausencia de un buen espectro Doppler. Otra causa de infraestimación de la PSAP es la presencia de insuficiencia tricúspidea severa en la que se produce una eculización temprana de las presiones entre AD y VD.¹⁷

Es frecuente que se sobreestime o se subestime la PSAP obtenida por ecocardiografía. En 48 a 51% de los pacientes se ha observado una diferencia de ± 10 mmHg entre la PSAP obtenida por ecocardiografía y la obtenida por cateterismo cardiaco derecho, especialmente en pacientes con PSAP elevada. Una razón importante para sobreestimar la PSAP es la valoración incorrecta de la presión de la AD, lo que ocurre en la mitad de los casos.¹⁸

PRESIÓN DIASTÓLICA DE LA ARTERIA PULMONAR

Para determinar la presión diastólica de la arteria pulmonar también puede aplicarse la fórmula de Bernoulli al jet de regurgitación pulmonar (RP). Primero, con ayuda del Doppler color se identifica un jet de RP en el eje corto paraesternal a nivel de grandes vasos con foco en el TSVD y la válvula pulmonar. Se coloca la muestra volumen lo más alineado posible al jet regurgitante pulmonar, se activa el modo Doppler continuo y se mide la velocidad diastólica tardía del espectro Doppler del flujo regurgitante pulmonar. La presión diastólica de la arteria pulmonar se determina con la fórmula $PDAP = 4 (VRP)^2 + \text{presión de AD}$; en donde VRP es la velocidad diastólica tardía del jet de RP (m/s) y la presión de AD se obtiene con la valoración de los cambios respirofásicos de la vena cava inferior a través de la ventana subcostal.^{4,17}

PRESIÓN MEDIA DE LA ARTERIA PULMONAR

El análisis del espectro Doppler del TSVD sirve para determinar si existe HP. Por lo regular, este espectro Doppler tiene una morfología parabólica, pero en pacientes con HP se registra un rápido ascenso a la velocidad máxima o pico del flujo pulmonar, lo que causa acortamiento en el tiempo de aceleración pulmonar (TAcP).^{15,17,19}

Primero se obtiene el eje corto paraesternal a nivel de grandes vasos con foco en el TSVD y la válvula pulmonar. Se coloca la muestra volumen proximal a la válvula pulmonar y lo más alineado posible al TSVD y se activa el modo Doppler pulsado para obtener el espectro Doppler del TSVD. Por último, se mide el TAcP desde el inicio del flujo hasta su velocidad máxima.

Se considera normal un TAcP >130 ms, mientras que un TAcP <100 ms es altamente sugestivo de HP. Este método es más preciso en casos en los que la frecuencia cardíaca se encuentra entre 60-100 lpm. Con el valor obtenido también puede determinarse la presión arterial pulmonar media (PAPm) mediante las fórmulas descritas por Chemla y Dabestani. Si el TAcP es <120 ms, se utiliza la fórmula $90 - (0.62 \times \text{TAcP})$; si el TAcP es >120 ms, se utiliza la fórmula $79 - (0.45 \times \text{TAcP})$.^{4,17}

Por otra parte, de la misma forma que se determinó la PDAP a partir de la velocidad diastólica tardía de RP, puede determinarse la PAPm a partir de la velocidad diastólica temprana de RP con la fórmula de Bernoulli con la fórmula $\text{PAPm} = 4 (\text{VDTRP})^2 + \text{presión de AD}$; en donde VDTRP es la velocidad diastólica temprana del jet de RP (m/s) (**Figura 7**).

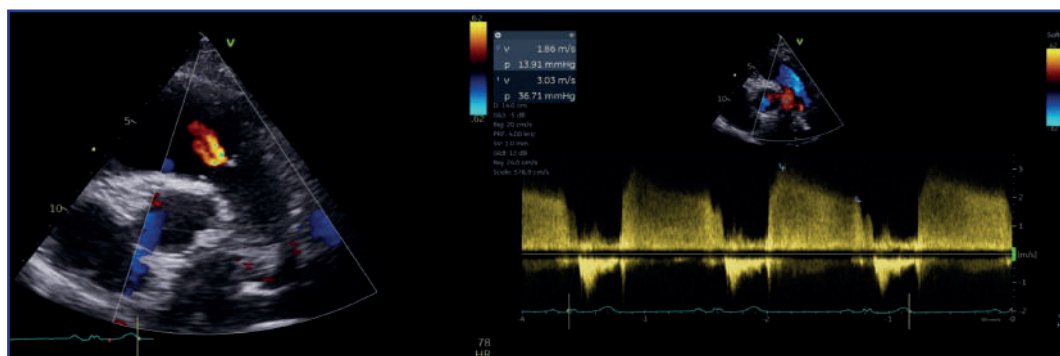


Figura 7. Obtención de la presión arterial pulmonar media a partir del jet de insuficiencia pulmonar.

Fuente: archivo personal del autor.

Otra fórmula validada para determinar la PAPm es la descrita por Chemla y colaboradores: $\text{PAPm} = 0.61(\text{PSAP}) + 2$. De acuerdo con esta fórmula, tener una PAPm >25 mmHg confiere un odd ratio (OD) de 5.91 para la presencia de HP.²⁰

RESISTENCIAS VASCULARES PULMONARES

El aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) en un paciente con HP sugiere una etiología precapilar; es decir, afección en la vasculatura pulmonar. La fórmula más utilizada para determinar de forma no invasiva este parámetro es la propuesta por Abbas y colaboradores: $RVP = (\text{velocidad máxima de RT [cm/s]} / \text{VTI TSVD [cm]}) \times 10 + 0.16$. Con esta fórmula se obtienen las RVP en unidades Woods, el valor normal es <0.15 . Un valor >3 unidades Woods sugiere una HP significativa.^{4,17} Sin embargo, la fórmula descrita no es tan confiable en caso de elevación significativa de RVP, como observaron Abbas y colaboradores, por lo que desarrollaron un algoritmo basado en el cociente velocidad máxima de RT ($V_{\max RT}$) $VTITSVD$ (**Figura 8**).²¹

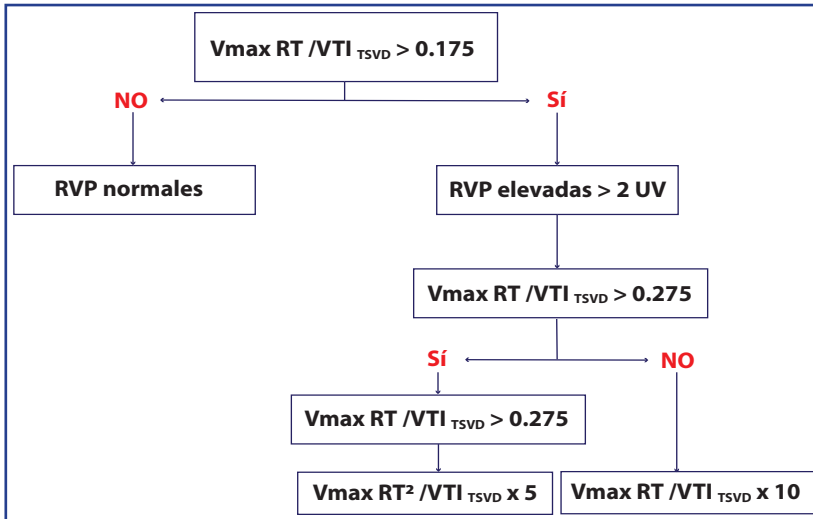


Figura 8. Algoritmo propuesto para valorar las resistencias vasculares pulmonares. RVP: resistencias vasculares pulmonares; $V_{\max RT}$: velocidad máxima de regurgitación tricúspide; $VTITSVD$: integral velocidad tiempo del tracto de salida del ventrículo derecho; UV: unidades Woods.

Fuente: tomado y modificado de Abbas et al., 2013.²¹

Una forma rápida y cualitativa de valorar la presencia de aumento en las RVP es observar la morfología del espectro Doppler del TSVD. Un dato ecocardiográfico que puede sugerir HP severa es la presencia de una “muesca” mesosistólica en el espectro Doppler del TSVD. Este fenómeno sucede en presencia de incremento de la RVP y cuando existe una baja compliancia arterial pulmonar.¹⁵ Además, la presencia de muesca sistólica pulmonar se asocia con HP precapilar relacionada con enfermedad vascular pulmonar, mientras que su

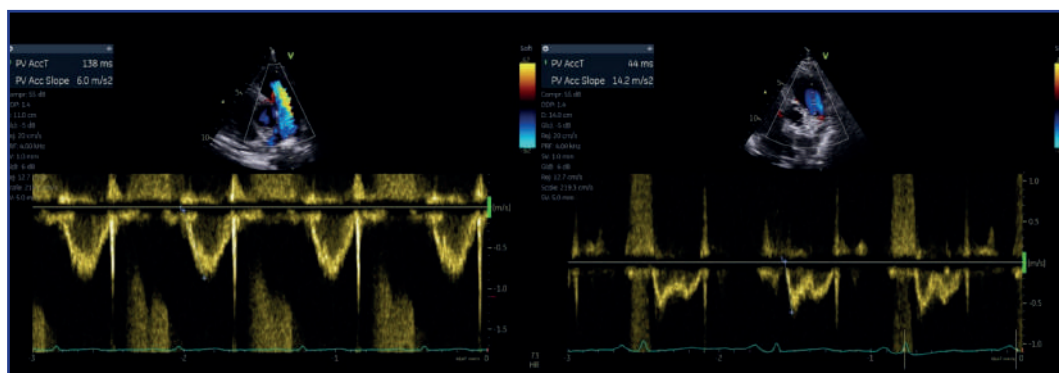


Figura 9. Tiempo de aceleración y notch mesosistólico.

Fuente: archivo personal del autor.

Tabla 3. Fórmulas útiles en la valoración hemodinámica de cavidades derechas

Parámetro	Fórmula
PASP (PSVD)	$4(V_{\max} IT)^2 + PAD$
PDAP	$4(VTD IP)^2 + PAD$
PAPm	$4(VDT IP)^2 + PAD$ $0.6 (PSAP) + 2$ $2/3 PDAP + 1/3 PSAP$ En caso de TAcP <120 ms: $90 - (0.62 \times TAcP)$ En caso de TAcP ≥ 120 ms: $75 - (0.49 \times TAcP)$
RVP	$V_{\max} IT / IVT_{TSVD} \times 10 + 0.16$ (si se sospecha >6 UW utilizar mejor el algoritmo de la Figura 9)

PSVD: presión sistólica del ventrículo derecho; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; PAD: presión de aurícula derecha; $V_{\max} IT$: velocidad máxima del flujo de insuficiencia tricúspidea; VTD IP: velocidad telediastólica del flujo de insuficiencia pulmonar; VDT IP: velocidad diastólica temprana del flujo de insuficiencia pulmonar; TAcP: tiempo de aceleración pulmonar; RVP: resistencia vasculares pulmonares; WU: unidades Wood; IVT_{TSVD} : integral velocidad tiempo del tracto de salida del ventrículo derecho.

Fuente: elaboración del autor.

ausencia se relaciona con HP secundaria a enfermedad cardiaca (**Figura 9**).²² En la **Tabla 3** se muestran las principales fórmulas para estimar las presiones pulmonares de forma no invasiva por ecocardiografía.

PRESIÓN DE AURÍCULA DERECHA

La determinación precisa de la presión de la aurícula derecha (PAD) es muy importante, ya que se utiliza en la fórmula de Bernoulli para la estimación no invasiva de la PSAP. Existen varios métodos para estimar la PAD por ecocardiografía; sin embargo, el más utilizado es la estimación a partir del diámetro y el colapso inspiratorio de la vena cava inferior (VCI), ya que la PAD se correlaciona directamente con la presión venosa central. En pacientes con respiración espontánea, a medida que aumenta la PAD, se transmite a la VCI, lo que reduce el colapso con la inspiración y produce una dilatación de la VCI.

Para estimar la PAD, primero debe visualizarse la vena cava inferior (VCI) en la ventana subcostal con el paciente en decúbito supino (en la posición en decúbito lateral izquierda se infraestima el diámetro máximo de la VCI). El diámetro de la VCI se mide al final de la expiración a 1-2 cm de la unión con la aurícula derecha y totalmente perpendicular al eje longitudinal de la VCI.^{4,9} Posteriormente, se mide el diámetro al final de un pequeño “sniff” o inspiración no forzada, siempre teniendo cuidado que el cambio en el diámetro de la VCI no sea un falso colapso secundario al desplazamiento del plano ecocardiográfico. Finalmente, se determina el índice de colapsabilidad con la fórmula $([VCI_{\text{max}} - VCI_{\text{min}}] / VCI_{\text{max}})$.^{4,9,23} El índice de colapsabilidad tiene una correlación con la PAD invasiva muy variable en diferentes estudios ($r = 0.57-0.76$) (**Figura 10**).



Figura 10. Colapso de vena cava normal.

Fuente: archivo personal del autor.

Se han propuesto varios algoritmos para estimar la PAD de acuerdo con su diámetro máximo espiratorio y su colapso inspiratorio; las guías para la evaluación de las cavidades derechas de la ASE sugieren el esquema descrito en la **Tabla 4**.^{4,9}

Es importante tomar en cuenta que existen escenarios clínicos en los que puede darse una VCI >2.1 cm en presencia de PAD normal, como por ejemplo en atletas de alto rendimiento, pacientes con área de superficie corporal elevada, ventilación mecánica y presencia de remanentes embrionarios en la VCI como una red de Chiari.²³

Tabla 4. Esquema propuesto por las guías ASE 2010/ASE 2015 para estimación de la presión de aurícula derecha

Colapso inspiratorio VCI	Diámetro de la VCI	
	≤2.1 cm	>2.1 cm
>50%	PAD=3 mmHg (PAD normal)	PAD= 8 mmHg (PAD intermedia)*
<50%	PAD= 8 mmHg (PAD intermedia)*	PAD= 15 mmHg (PAD alta)

*En casos de PAD intermedia, puede reclasificarse como PAD alta si presenta al menos alguno de los siguientes índices secundarios de elevación de las presiones de AD: patrón de llenado restrictivo (relación E/A tricúspidea <2.1 y tiempo de desaceleración <120 ms); relación tricúspidea E/e' >6; predominio del flujo diastólico del flujo venoso hepático. En caso de que no exista ninguno de los índices secundarios antes descritos, la PAD puede reclasificarse como una PAD normal (3 mmHg). ASE: Sociedad Americana de Ecocardiografía; VCI: vena cava inferior; PAD: presión de la aurícula derecha.

Fuente: elaborada por el autor con información de Rudski et al., 2010⁴ y Lang et al., 2015.⁹

Los patrones de flujo de la vena hepática también son útiles para brindar información complementaria sobre la PAD. Normalmente, con presiones de AD bajas o normales, existe un predominio sistólico en el flujo de la vena hepática, de modo que la velocidad de la onda sistólica hepática (Vs) es mayor que la velocidad de la onda diastólica (Vd). Con presiones de AD elevadas, este predominio sistólico se pierde, de modo que Vs disminuye sustancialmente y el cociente Vs/Vd es <1.^{4,23}

Otros datos ecocardiográficos sugestivos de incremento en la PAD son: relación E/e' tricúspidea >6; predominio del flujo diastólico en el espectro Doppler de la vena cava superior y vena yugular; abombamiento del septum interatrial hacia la aurícula izquierda y dilatación de la AD.²³

ESQUEMA PARA ESTIMACIÓN DE LA PROBABILIDAD DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Como ya se describió, una razón importante para sobreestimar la PSAP es la evaluación incorrecta de la presión de la AD. Por lo tanto, las últimas guías de HP de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2015 proponen el uso de la velocidad máxima de la regurgitación tricúspidea ($V_{\max RT}$) como la variable principal para determinar la probabilidad de HP. También se propone la valoración de otros parámetros ecocardiográficos que apoyen el diagnóstico de HP (**tablas 5a, 5b**).²⁴

Tabla 5a. Esquema propuesto por la ESC para determinar por electrocardiograma la probabilidad de hipertensión pulmonar

$V_{\max RT}$	Presencia de otros "signos ecocardiográficos de HP"*	Probabilidad ecocardiográfica de HP
≤ 2.8 o no medible	No	Baja
≤ 2.8 o no medible	Sí	Intermedia
2.9-3.4	No	
2.9-3.4	Sí	Alta
> 3.4	20-30 mm	

*Ver Tabla 5b.

ESC: Sociedad Europea de Cardiología; $V_{\max RT}$: velocidad máxima del flujo de regurgitación tricúspidea; HP: hipertensión pulmonar.

Fuente: elaboración del autor.

Tabla 5b. Signos ecocardiográficos sugestivos para valorar la probabilidad de hipertensión pulmonar

A: ventrículos*	B: arteria pulmonar*	C: VCI y AD*
Cociente diámetros basales VD/VI > 1	TAcP < 105 ms y/o notch mesosistólico	VCI > 21 mm con colapso inspiratorio $< 50\%$ con un "sniff" o $< 20\%$ con inspiración no forzada
Aplanamiento del septum interventricular (IE del VI > 1.1 en sístole o diástole)	Velocidad diastólica temprana del flujo de regurgitación pulmonar > 2.2 m/s	Área de la AD (telediastólica) > 18 cm ²
	Diámetro de la AP > 25 mm	

*Deben estar presentes signos ecocardiográficos de al menos dos categorías diferentes (A/B/C) de la lista para alterar el nivel de probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar.

VCI: vena cava inferior; AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; TAcP: tiempo de aceleración pulmonar; IE: índice de excentricidad; AP: arteria pulmonar.

Fuente: elaboración del autor.

Tabla 6. Hallazgos ecocardiográficos sugestivos de HP precapilar y postcapilar

HP precapilar	HP postcapilar
VD>VI	VI>VDI
Ápex en A4C formado por VD	Ápex en A4C formado por VI
IE < 1	IE > 1
AD dilatada	AI dilatada
Abombamiento del septum interatrial hacia AI	Abombamiento del septum interatrial hacia AD
Notch mesosistólico	Es raro encontrar notch meso sistólico
RVP > 3 UW	RVP < 0.15
Hiperatrofia VD	Hiperatrofia VI
E/A mitral < 1	E/A > 1
Onda e' lateral normal	Onda e' lateral reducida
E/e' < 8	E/e' > 14

ASC: apical cuatro cámaras; AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; IE: índice de excentricidad; RVP: resistencias vasculares pulmonares; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; TSVD: tracto de salida del VD; UW: unidades Woods.

Fuente: tomada y modificada de Hockstein et al., 2021.²⁹

DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN DE LA AURÍCULA DERECHA Y DE LA PRESIÓN SISTÓLICA DE LA ARTERIA PULMONAR EN PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA

Jue y colaboradores describieron el uso del diámetro espiratorio de la VCI en pacientes con ventilación mecánica para determinar la PAD. Un diámetro espiratorio de la VCI en pacientes con ventilación mecánica <12 mm predice una PAD <10 mmHg. Por arriba de dicho valor, el diámetro de la VCI no puede predecir si la PAD está elevada o baja.²⁵

Por su parte, Nagueh y colaboradores señalaron que una relación E/e' tricúspidea >6 se relaciona con una PAD >10 mmHg en pacientes ventilados²⁶ y describieron otro método con la fracción de llenado sistólico de la vena hepática, el cual es el cociente entre la integral velocidad tiempo (VTI) de la onda S hepática y la suma de las VTI tanto sistólica como diastólica de la vena hepática (Vs VTI/ [Vs VTI + Vd VTI]). Si el resultado es <55%, este método predice en pacientes ventilados una PAD >8 mmHg.²⁷

Recientemente, Mercado y colaboradores valoraron varios métodos para estimar la PSAP en pacientes críticos y ventilados. De acuerdo con su estudio, el método más efectivo para determinar la PSAP en pacientes con ventilación mecánica es sumar el valor de la presión venosa central (PVC) medida de forma invasiva al gradiente de la RT obtenido por ecocardiograma.²⁸

DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS ORIENTATIVOS PARA DIFERENCIAR UNA HIPERTENSIÓN PULMONAR PRECAPILAR DE UNA POSTCAPILAR

Además de la estimación de la probabilidad de HP, el ecocardiograma puede ayudar a orientar el perfil hemodinámico de la HP, así como en el contexto clínico orientar al diagnóstico de una tromboembolia pulmonar (recordando que, por lo general, el ecocardiograma no es el estudio de elección para diagnosticar tromboembolia pulmonar debido a su bajo valor predictivo). En las **tablas 6 y 7** se describen, respectivamente, los diferentes parámetros ecocardiográficos que ayudan a diferenciar una HP precapilar de una postcapilar y los datos ecocardiográficos sugestivos de una tromboembolia pulmonar aguda.

Tabla 7. Hallazgos ecocardiográficos sugestivos de TEP

Hallazgo	LR (+)
Trombo de cavidades derechas	5.0
Signo de McConnell	7.3
Movimiento paradójico del septum interventricular	5.2
Hipocinesia de la pared libre del VD	4.2
Diámetro telediastólico VD (dilatación)	4.0
Patrón de "sobrecarga" del VD	3.1

LR: *likelihood ratio*; TEP: tromboembolia pulmonar; VD: ventrículo derecho.
Fuente: tomada y modificada de Dabbouseh et al., 2019.³⁰

CONCLUSIONES

Desde hace algunos años se ha comenzado a prestar mayor atención a la valoración del ventrículo derecho como predictor en los desenlaces a largo plazo de la HP, insuficiencia cardíaca, valvulopatías cardíacas, enfermedades congénitas y miocardiopatías. La ecocardiografía es la modalidad de elección para valorar al ventrículo derecho en la práctica

clínica diaria; sin embargo, requiere un enfoque multiparamétrico para valorar de forma precisa su geometría y función, así como para evaluar de forma no invasiva las presiones pulmonares estrechamente relacionadas con la función ventricular derecha.

FUENTES CONSULTADAS

1. Alsoos F, Khaddam A. Echocardiographic evaluation methods for right ventricular function. *J Echocardiogr.* 2015;13(2):43-51.
2. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A et al. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(2):81-96.
3. Mertens LL, Friedberg MK. Imaging the right ventricle – current state of the art. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(10):551-563.
4. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713.
5. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64.
6. Zaidi A, Knight DS, Augustine DX et al. Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2020;7(1):G19-G41.
7. Galatas C, Graspsa J, Rudski LG. Chapter 32. The right atrium. En Lang RM, Goldstein SA, Kronzon I et al. *ASE's comprehensive Echocardiography.* 3a edición. Filadelfia: Elsevier, 2022.
8. Matsukubo H, Matsuura T, Endo N et al. Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness. A new application of subxiphoid echocardiography. *Circulation.* 1977;56(2):278-284.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14
10. Jones N, Burns AT, Prior DL. Echocardiographic assessment of the right ventricle-state of the art. *Heart Lung Circ.* 2019;28(9):1339-1350.
11. Bosch L, Lam CSP, Gong L et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1664-1671.
12. Mazurek JA, Vaidya A, Mathai SC et al. Follow-up tricuspid annular plane systolic excursion predicts survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2017;7(2):361-371.
13. Islam S, Khasan B, Keane M. Chapter 29. Imaging the right heart: limitations and technical considerations. En Lang RM, Goldstein SA, Kronzon I et al. *ASE's comprehensive Echocardiography.* 3a edición. Filadelfia: Elsevier, 2022.
14. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(1):1-14.
15. Karas MG, Kizer JR. Echocardiographic assessment of the right ventricle and associated hemodynamics. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012;55(2):144-160.
16. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation.* 2001;104(23):2797-2802.
17. Parasuraman S, Walker S, Loudon BL et al. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography-A comprehensive review. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2016;12:45-51.
18. Ahmed M, Dweik RA, Tonelli AR. What is the best approach to a high systolic pulmonary artery pressure on echocardiography? *Cleve Clin J Med.* 2016;83(4):256-260.
19. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(3):225-239.
20. Hellenkamp K, Unsöld B, Mushemi-Blake S, Shah AM et al. Echocardiographic estimation of mean pulmonary artery pressure: a comparison of different approaches to assign the likelihood of pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(1):89-98.
21. Abbas AE, Franey LM, Marwick T et al. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(10):1170-1177.
22. Arkles JS, Opatowsky AR, Ojeda J et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(2):268-276.
23. Beigel R, Cercek B, Luo H, Siegel RJ. Noninvasive evaluation of right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(9):1033-1042.
24. Humbert M, Kovac G, Hoepfer M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary

hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory disease (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2022; 43 (1):3618-3731.

25. Jue J, Chung W, Schiller NB. Does inferior vena cava size predict right atrial pressures in patients receiving mechanical ventilation? *J Am Soc Echocardiogr*. 1992;5(6):613-619.

26. Nageh MF, Kopelen HA, Zoghbi WA et al. Estimation of mean right atrial pressure using tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol*. 1999;84(12):1448-1451.

27. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. *Circulation*. 1996;93(6):1160-1169.

28. Mercado P, Maizel J, Beyls C et al. Reassessment of the accuracy of cardiac Doppler pulmonary artery pressure measurements in ventilated ICU patients: a simultaneous Doppler-catheterization study. *Crit Care Med*. 2019;47(1):41-48.

29. Hockstein MA, Haycock K, Wiepking M et al. Trans-thoracic right heart echocardiography for the intensivist. *J Intensive Care Med*. 2021;36(9):1098-1109.

30. Dabbouseh NM, Patel JJ, Bergl PA. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism. *Heart*. 2019;105(23):1785-1792.

HEMODINÁMICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

Juan José Orozco Gutiérrez, Oscar
Alberto Ballesteros Vázquez

*Quedó sin movimiento
mi corazón enfermo
y lo visitó de luto
un sufrimiento eterno.*

Pedro Infante

RESUMEN

El cateterismo cardiaco derecho es un procedimiento hemodinámico invasivo que permite medir directamente las presiones cardiacas del lado derecho y calcular los diversos parámetros para conocer la hemodinámica de la vasculatura pulmonar y sistémica. Principalmente se miden: presión de la aurícula derecha; presión del ventrículo derecho sistólico, diastólico; presión de la arteria pulmonar sistólica, diastólica y media.

Por su parte, las formas de medir la presión telediastólica del ventrículo izquierdo son de manera indirecta con catéter de flotación o directamente del ventrículo izquierdo.

Una vez obtenidas las presiones, pueden sustituirse los valores en las fórmulas para obtener los parámetros hemodinámicos necesarios, conocer el comportamiento de la hidráulica pulmonar (resistencias vasculares sistémicas, resistencias vasculares pulmonares y gradiente transpulmonar, entre otros) y catalogar correctamente al paciente para diagnosticarlo y tratarlo individualmente.

INTRODUCCIÓN

En su *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*, publicada en Fáncfort, en 1628, William Harvey se hace esta pregunta retórica: “¿Cómo los pulmones están tan cerca, y en continuo movimiento, y el buque que (los) abastece a ellos es de tales dimensiones? ¿Cuál es el uso o significado de este pulso del ventrículo derecho? ¿Y por qué la naturaleza creó la necesidad de añadir otro ventrículo para el único propósito de nutrir los pulmones?”,¹ sin que haya todavía alguna respuesta. En su descripción, Harvey incluyó “el pulso” del ventrículo derecho (VD), las grandes arterias pulmonares (AP) y los pulmones en la misma oración, enfatizando el concepto de una “unidad”. Aunque este autor se dio cuenta de la importancia del VD y su interacción con la circulación pulmonar hace cuatro siglos, en nuestros días el VD sigue siendo poco estudiado y quedan muchas dudas por resolver.

El concepto de unidad se denomina actualmente “acoplamiento ventrículo-arterial”, enmarcando el significado de la interacción y estimulación de ambos elementos (VD y AP). Esta relación se basa en la contractilidad del VD y la postcarga atribuible de la AP, en donde la contractilidad es la función del VD independiente de la carga y la postcarga es la oposición de la expulsión del VD.

La relevancia clínica de la función del VD se encuentra en la hipertensión pulmonar severa, ya que determina el pronóstico en esta patología.² Los cambios que condicionan la disfunción en el VD deben comprenderse como consecuencia de un aumento en la postcarga y no como consecuencia de una enfermedad miocárdica intrínseca, por lo que es importante describir ambos sistemas.

La circulación pulmonar en condiciones habituales tiene tres características importantes para el funcionamiento, alto flujo, baja resistencia y presión, con el propósito de favorecer el intercambio gaseoso pulmonar. En condiciones de ejercicio, el hecho de tener una baja presión favorece un rápido reclutamiento y dilatación, con lo que puede incrementarse el flujo sin que aumente la presión, condicionando la delgadez de las paredes del VD y de la AP y explicando porqué, en condiciones rápidas de carga, sobre todo en postcarga (como en la tromboembolia pulmonar aguda), el VD sea muy sensible al efecto agudo mecánico del trombo.³

En el adulto, el pulmón tiene un sistema vascular doble: circulación bronquial y circulación pulmonar, la primera se encarga de oxigenar estructuras no respiratorias del pulmón y la segunda transporta sangre desoxigenada a los alvéolos para el intercambio gaseoso.

Las arterias pulmonares se clasifican en tres grandes grupos según sus características histológicas y funcionales:

1. Arterias elásticas: tronco de la AP, sus ramas, arterias lobares, segmentarias y subsegmentarias, hasta llegar a 1 mm de diámetro. Su pared, formada por varias láminas elásticas separadas por capas de músculo liso vascular son capaces de contraerse. Proveen reserva elástica distensible.⁴ Es en este tipo de arteria en donde existe realmente la impedancia, considerada como la medida de la oposición a los componentes pulsátiles del

flujo y depende la geometría y propiedades mecánicas de estas arterias. La postcarga del ventrículo derecho se considera generalmente en términos de resistencia vascular pulmonar. Sin embargo, entre un tercio y hasta la mitad de la potencia hidráulica del VD está contenido en los componentes pulsátiles del flujo.^{5,6} Por lo tanto, la resistencia vascular total no se encuentra únicamente a nivel de las arteriolas, que son de 250 dinas·cm⁵ de diámetro.^{7,8} Los cambios en la impedancia resultantes de la rigidez o remodelación de grandes arterias pueden alterar la carga en el VD. Curiosamente, esto puede ocurrir en ausencia de cambios en resistencias vasculares pulmonares.

2. Arterias musculares: se caracterizan por una gruesa capa de músculo liso envuelto entre una lámina elástica interna y externa. El diámetro va de 1000 μ a 50-100 μ , y corresponden a las arterias acinares, sitio fundamental en el control activo.

3. Arterias de pequeño calibre con diámetros menores de 100 μ ; se localizan más allá de los bronquiolos terminales y dentro del acino respiratorio. Aquí va desapareciendo gradualmente el músculo liso hasta desaparecer en las arteriolas intracinares menores a 30 μ . Carecen de lámina elástica interna.^{4,9,10}

Entre las características intrínsecas del VD destacan la contractilidad, la tensión de la pared y, aunque menos establecida y estudiada, la constante de tiempo de la relajación ventricular, todas ellas independientes de la carga.

El asa de presión-volumen ventricular es central para entender la fisiología ventricular derecha, mientras que la curva presión-flujo es el análisis fundamental para la comprensión de la hemodinámica pulmonar.

Debido a la característica de baja impedancia de la circulación pulmonar, el VD mantiene un gasto cardiaco igual al del ventrículo izquierdo (VI) con sólo 50% del gasto energético en comparación con el del VI.

La figura trapezoide que se dibuja en el asa de presión refleja la principal diferencia en comparación con el VI, lo cual indica el mínimo o ningún periodo isovolumétrico. En consecuencia, la expulsión del VD inicia de forma muy temprana durante la generación de presión y es mantenido de forma tardía por un "periodo de espera", cuando el flujo anterógrado continúa dentro de la arteria pulmonar a pesar del inicio de la relajación del VD.¹¹

Las diferencias fisiológicas entre ventrículos son también el resultado de las diferencias anatómicas; por su parte, el VI tiene fibras subepicárdicas y subendocárdicas de forma oblicua y helicoidal con ángulos de fibra que van de 30° a 80° y los miocitos del miocardio medio están orientados en el plano del eje corto con ángulos de fibra de 20° a -20°.¹² Como resultado, la contracción del VI es más circunferencial y radial con una rotación y torsión adicionales.

En el caso del VD, los miocitos tienen una disposición longitudinal, lo cual genera una contracción peristáltica desde la entrada hasta la salida y un movimiento similar al de un fuelle de la pared libre hacia el tabique.¹³

Todo lo anterior cobra relevancia y debe ser la base para la interpretación de los resultados obtenidos en el cateterismo derecho; en este procedimiento se registran valores que deben interpretarse en su totalidad y en conjunto para comprender el contexto del paciente.

El cateterismo cardiaco derecho (CCD) sigue siendo el “estándar de oro” para el diagnóstico de hipertensión pulmonar (HP), así como para determinar el pronóstico de acuerdo con marcadores como la presión de la aurícula derecha, gasto cardiaco y presión media de la arteria pulmonar.¹⁴ El procedimiento se considera seguro, con una mortalidad de 0.055%,¹⁵ y permite confirmar o descartar la presencia de HP, así como establecer su pronóstico. El punto más crítico del CCD es que debe ser realizado de forma apropiada y los datos interpretados con exactitud y precisión.

Debido a que la presión intratorácica al final de la espiración está fuertemente relacionada con la presión atmosférica, la medición de la presión del VD, AP, capilar pulmonar y VI deberá realizarse en este periodo de tiempo,¹⁶ esto destaca especialmente en paciente con obesidad y/o enfermedad intersticial.

Después de evaluar la presión de la AP, es necesaria la medición de la presión venosa pulmonar a través de la presión en cuña o telediastólica del VI, el cual deberá ser menor de 15 mmHg, esto derivado de estudios observacionales en los que el valor es <8 mmHg y considerando dos desviaciones estándar será de 14 mmHg.¹⁷

La termodilución y el método de Fick para medir el gasto cardiaco se consideran confiables en presencia de hipertensión arterial pulmonar, excepto en condiciones de insuficiencia tricúspidea severa y choque cardiogénico.¹⁸

El reto con vasodilatadores pulmonares (óxido nítrico inhalado, epoprostenol, adenosina) está indicado tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar.¹⁹ Se considera una respuesta favorable cuando hay una caída de la presión pulmonar de 10 mmHg y un valor menor de 40 mmHg con incremento del gasto cardiaco, o al menos sin cambio de este último.²⁰

En conclusión, la evaluación de la unidad ventrículo-arterial no debe limitarse únicamente a los resultados obtenidos en el CCD, estos deben complementar al análisis previo del caso del paciente.

PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN EL CATETERISMO DERECHO

El CCD es un procedimiento hemodinámico invasivo que permite la medición directa de las presiones cardiacas del lado derecho y el cálculo de los diversos parámetros. Para esta prueba se accede, por lo común, a la vena femoral en la pierna, la vena yugular interna en el cuello o las venas antecubitales en el brazo, para desembocar en las venas cavas y a través de estas al atrio derecho.¹⁷

Hay varias medidas de presión y parámetros hemodinámicos que pueden obtenerse al realizar un CCD, entre ellas la presión media de la aurícula derecha (PAD), que va de 1 a 5 mmHg; las presiones sistólica (PVDs) y diastólica (PVDd) del ventrículo derecho de 15 a 30 mmHg y de 1 a 7 mmHg, respectivamente; en tanto que las presiones sistólica (PAPs) y diastólica (PAPd) de la arteria pulmonar de 15 a 30 mmHg y de 4 a 12 mmHg, respectivamente. Además, la presión media de la arteria pulmonar (PAPm), que suele ser de alrededor de 15 mmHg y la presión de enclavamiento capilar pulmonar (PAWP), de 4 a 12 mmHg, todas ellas en rangos normales.¹⁷

El gasto cardiaco (GC) por CCD se calcula generalmente utilizando el principio indirecto de Fick y la técnica de termodilución. Para este método se requieren niveles de hemoglobina, saturación de oxígeno arterial y venosa central, así como valores máximos de consumo de oxígeno. Se recomienda un promedio de 3 a 5 mediciones de GC de termodilución con menos de 10% de variabilidad. El GC normal es 4-6 l/min obtenido mediante la siguiente fórmula: $(VO_2\text{ml/min} / VO_2A - VO_2V) \times 10$.²¹

El índice cardiaco (IC) se calcula indexando el GC por área de superficie corporal, $IC = GC / ASC$. El IC normal suele ser variable, de acuerdo con la masa corporal y el tamaño del paciente. Un IC normal es superior a 2.5 l/min/m².²¹

La resistencia vascular sistémica (RVS) se calcula mediante la ecuación: $(\text{presión arterial media} - \text{presión auricular derecha}) \times 80 / \text{gasto cardiaco}$. Se mide en unidades Woods (UW) o dinas/s/cm². El rango normal va de 10 a 20 UW o de 700 a 1,600 dinas/s/cm².²² En tanto que la resistencia vascular pulmonar (RVP) se calculan: $(\text{presión arterial pulmonar media} - \text{presión de enclavamiento capilar pulmonar}) \times 80 / \text{gasto cardiaco}$. El rango normal va de 20 a 120 dinas/s/cm² o menos de 2 UW.

El índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar (PAPi) es la relación entre la presión de la AP y la presión de la aurícula derecha.²³ Se calcula como: $(\text{presión arterial pulmonar sistólica} - \text{presión arterial pulmonar diastólica}) / \text{presión auricular derecha}$.²² Un PAPi de menos de 0.9 tiene una sensibilidad y especificidad muy altas para predecir insuficiencia ventricular derecha y mortalidad hospitalaria en el infarto agudo de miocardio de la pared inferior,²³ mientras que un PAPi inferior a 1.85 también puede predecir si los pacientes experimentarán insuficiencia del VD y si requerirán asistencia con un dispositivo hemodinámico del VD después de la colocación de dispositivos de asistencia del VI. También se utiliza para predecir resultados adversos en pacientes con insuficiencia cardiaca derecha crónica.^{23,24}

El gradiente transpulmonar (GTP) se define como la diferencia entre la PAPm y la presión de la aurícula izquierda, esta última estimada mediante la presión de enclavamiento capilar pulmonar (PAWP). En caso de cateterismo izquierdo, este parámetro es reemplazado por la presión de fin de diástole del VI con un valor de corte de 15 mmHg. Se recomienda medir el GTP para detectar enfermedad pulmonar vascular intrínseca en pacientes con enfermedad cardiaca izquierda asociada con aumento de la presión venosa pulmonar. Se estima que un GTP >12 mmHg indica HP, aunque es un valor arbitrario, ya que el GTP es influenciado por cambios en el GC, la estructura y el tono de los vasos pulmonares.^{25,26}

Por su parte, el gradiente transpulmonar diastólico (GTD) es un parámetro utilizado clásicamente para distinguir, en pacientes críticos con insuficiencia respiratoria, una causa cardíaca de una pulmonar. Es resultado de la diferencia entre la presión de la arteria pulmonar diastólica y la PAWP. El GTD permite predecir resultados adversos en hipertensión pulmonar asociada con enfermedad del lado izquierdo del corazón.²⁶ En la **Tabla 1** se resumen las variables y sus valores normales.

Tabla 1. Variables y valores normales

Variable	Valor normal
Presión de aurícula derecha (PAD)	1-5 mmHg
Presión sistólica de VD (PVDs)	15-30 mmHg
Presión diastólica de VD (PVDd)	1-7 mmHg
Presión sistólica de arteria pulmonar (PAPs)	15-30 mmHg
Presión diastólica de arteria pulmonar (PAPd)	4-12 mmHg
Presión media de arteria pulmonar (PAPm)	15 mmHg
Presión de enclavamiento de AP (PAWP)	4-12 mmHg
Gasto cardíaco (GC)	4-6 l/min
Índice cardíaco (IC)	2.5-4
Resistencias vascular sistémica (RVS)	700-1600 dinas o 10-20 UW
Resistencia vascular pulmonar (RVP)	20-120 dinas o <2 UW
Gradiente transpulmonar (GTP)	<12 mmHg
Gradiente transpulmonar diastólico (GTD)	<6 mmHg
Presión telediastólica media del VI (D2VI)	<15 mmHg

VD: ventrículo derecho; PA: arteria pulmonar; VI: ventrículo izquierdo, UW: unidades Wood.
Fuente: elaboración del autor.

CONCLUSIONES

La fisiología del ventrículo derecho es compleja y para comprenderla se requiere de un adecuado conocimiento de la contractilidad ventricular, de la pre- y la postcarga, así como de la interdependencia ventricular y la restricción pericárdica. Los estudios de imagen,

como el ecocardiograma y la resonancia magnética, en conjunto con el cateterismo derecho permiten analizar detalladamente en cada paciente la hemodinamia y la adaptación del ventrículo derecho en las diversas patologías.

FUENTES CONSULTADAS

1. Borghi, L. Los tres relámpagos en la noche. La medicina antes, durante y después de Galileo Galilei. En Breve historia de la medicina. Madrid, Rialph: 2018.
2. Galiè N, Humbert M, Vachieri JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
3. Naeije R, Chesler N. Pulmonary circulation at exercise. *Compr Physiol*. 2012;2(1):711-741.
4. Grignola JC, Domingo E. Conceptos básicos en circulación pulmonar. *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24(Suppl 1):3-10.
5. Piene H. Pulmonary arterial impedance and right ventricular function. *Physiol Rev*. 1986;66(3):606-652.
6. Kussmaul WG, Noordergraaf A, Laskey WK. Right ventricular-pulmonary arterial interactions. *Ann Biomed Eng*. 1992;20(1):63-80.
7. Parmley WW, Tyberg JV, Glantz SA. Cardiac dynamics. *Annu Rev Physiol*. 1977;39:277-299.
8. Hess W. Effects of amrinone on the right side of the heart. *J Cardiothorac Anesth*. 1989;3(Suppl 2):38-44.
9. Archer SL, Wu XC, Thébaud B et al. Preferential expression and function of voltage-gated, O₂-sensitive K⁺ channels in resistance pulmonary arteries explains regional heterogeneity in hypoxic pulmonary vasoconstriction: ionic diversity in smooth muscle cells. *Circ Res*. 2004;95(3):308-318.
10. Nunn JF. Nunn's applied respiratory physiology. 5ta ed., Oxford, Butterworth-Heinemann, 2000.
11. Dell'Italia LJ, Walsh RA. Acute determinants of the hangout interval in the pulmonary circulation. *Am Heart J*. 1988;116(Pt 1):1289-1297.
12. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1988-2001.
13. Geva T, Powell AJ, Crawford EC, Chung T, Colan SD. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation*. 1998;98(4):339-345.
14. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-349.
15. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2546-2552.
16. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):40S-47S.
17. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131(6):1917-1928.
18. Reeves JT, Dempsey JA, Grover RF. Pulmonary circulation during exercise. En Weir EK, Reeves JT (eds.). *Pulmonary vascular physiology and pathophysiology*. 1a ed. Nueva York, Marcel Dekker: 1989, pp. 107-135.
19. Ghofrani HA, Wilkins MW, Rich S. Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008;118(11):1195-1201.
20. Chokkalingam Mani B, Chaudhari SS. Right heart cardiac catheterization. Treasure Island, StatPearls: 2023.
21. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):340-348.
22. Bangalore S, Bhatt DL. Images in cardiovascular medicine. Right heart catheterization, coronary angiography, and percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2011;124(17):e428-e433.
23. Zeymer U, Bueno H, Granger CB et al. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(2):183-197.
24. Korabathina R, Heffernan KS, Paruchuri V et al. The pulmonary artery pulsatility index identifies severe right ventricular dysfunction in acute inferior myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80(4):593-600.
25. Naeije R, Vachieri JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J*. 2013;41(1):217-223.
26. Gómez-López EA. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardiaca izquierda. Enfoque diagnóstico y terapéutico. *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24(S1):55-64.

EVALUACIÓN ULTRASONOGRÁFICA DEL ESTADO DE VOLUMEN, MÁS ALLÁ DEL VExUS

Álvaro Montañez Orozco

*Agua dulce, agua salá,
por agua viene, por agua se va.
Agua dulce, agua salá,
bendita la vida, te quita y te da.*

Julio Iglesias

RESUMEN

En determinados escenarios clínicos, entre ellos insuficiencia cardiaca, lesión renal aguda y alteraciones hidroelectrolíticas, se vuelve relevante la evaluación del estado de volumen del paciente. Por sobre los parámetros clínicos, marcadores tardíos y poco sensibles para evaluar la congestión sistémica, se encuentra la ultrasonografía enfocada, un método disponible, accesible y útil para determinar aquel estado. Se ha descrito un sistema multiparamétrico que incluye la evaluación de las venas cava inferior, subhepáticas, portal y renal, para establecer objetivamente la sobrecarga de volumen.

INTRODUCCIÓN

Evaluar el estado hídrico del paciente resulta primordial en diversas situaciones clínicas, desde la insuficiencia cardiaca, hasta la lesión renal aguda, sin olvidar las diferentes alteraciones electrolíticas; sin embargo, los datos clínicos son poco sensibles para detectar a tiempo la sobrecarga de volumen, y su reproducibilidad es baja.^{1,2}

La presión de perfusión tisular está determinada por la diferencia entre la presión arterial media y la presión venosa central.³ En pacientes con insuficiencia cardíaca o en casos de administración excesiva de líquidos, se puede comprometer la perfusión renal, hepática e intestinal a expensas del aumento de la presión venosa central, especialmente si el estado hemodinámico del paciente se encuentra en la fase de meseta de la curva de Frank Starling.⁴ El riñón, al ser un órgano encapsulado susceptible a la congestión venosa sistémica, suele ser el más afectado por esta razón.⁵

Tradicionalmente, la presión venosa sistémica se ha valorado de forma clínica con la observación del pulso yugular, hepatomegalia o presencia de edema periférico; sin embargo, estas observaciones carecen de sensibilidad y se presentan en etapas avanzadas del proceso de congestión.⁶

La ultrasonografía enfocada es un método no invasivo, disponible y accesible que ha demostrado ser útil para conocer el estado de volumen del paciente. Los protocolos enfocados en evaluar la congestión pulmonar mediante ultrasonido pulmonar y evaluación del flujo transmitral permiten identificar pacientes con aumento de la presión capilar pulmonar.⁷ Recientemente, el desarrollo de un protocolo con medición de la vena cava inferior y de los flujos venosos a nivel hepático y renal se ha utilizado para valorar la congestión venosa sistémica.⁸

El ultrasonido enfocado (POCUS) en lesión renal aguda puede identificar datos que sugieren daño renal preexistente, especialmente en aquellos pacientes en quienes no se conoce la función renal basal. Aunque su uso es limitado en el diagnóstico de lesión renal intrínseca,⁹ puede identificar causas obstructivas que expliquen el deterioro de la función renal.¹⁰ La utilidad principal del POCUS multisistémico es evaluar la lesión renal aguda desde el punto de vista hemodinámico para definir la necesidad de líquidos o diuréticos en caso necesario.

MÉTODO DE EVALUACIÓN

La evaluación del estado de congestión sistémico multiparamétrico es un protocolo de cuatro pasos e implica la evaluación de las venas cava inferior, hepática, porta y renal.¹¹ Es importante considerar que ciertas entidades, entre ellas pericarditis constrictiva, tromboembolia pulmonar, aumento de la presión intrabdominal, ventilación mecánica invasiva y estados hiperdinámicos modifican las curvas de presión venosa con patrones característicos independientemente de la presión venosa central.⁵

VENA CAVA INFERIOR

Fisiología

Los diámetros de la vena cava inferior y el grado de colapso inspiratorio en respiración espontánea se utilizan en ecocardiografía para estimar la presión de la aurícula derecha.¹²

Evaluación

Puede estimarse la presión venosa central con base en el diámetro máximo de la vena cava inferior y el porcentaje de colapso durante la inspiración. En términos generales, se considera que un diámetro menor a 21 mm con colapso mayor a 50% equivale a una presión venosa central de 3 mmHg, en tanto que un diámetro igual o mayor a 21 mm con colapso menor a 50% corresponde a una presión estimada de 15 mmHg; en caso de no cumplirse estas condiciones, se estimará una presión venosa de 8 mmHg.¹² Un aumento en las dimensiones mayor a 20 mm en ausencia de colapsabilidad predice congestión sistémica, la cual puede ser categorizada según un sistema multiparamétrico que incluye evaluación venosa, hepática, portal y renal.¹³

Limitantes

La correlación que existe entre los diámetros de la vena cava inferior y la presión venosa central es moderada.^{14,15} Deben considerarse algunos escenarios en donde la vena cava inferior no refleje de forma precisa la presión venosa central, como es el caso de atletas, jóvenes¹¹ o pacientes con hipertensión pulmonar crónica, miocardiopatía restrictiva, falla del ventrículo derecho (VD) o pericarditis constrictiva.² Las personas que experimentan aumento de la presión intraabdominal pueden presentar colapso de la vena cava inferior a pesar de registrar una presión venosa central elevada.¹⁶

La evaluación de la colapsabilidad de la vena cava inferior también es modificada por taquipnea, dolor, fatiga e incapacidad para seguir instrucciones.⁴ El taponamiento cardiaco y otras entidades que condicionan patofisiología obstructiva favorecen la dilatación de la vena cava inferior, lo que no debe interpretarse como estado de sobrecarga de volumen pues el tratamiento con diurético provoca mayor deterioro.¹⁷ En pacientes con ventilación mecánica invasiva, no es confiable la estimación de la presión venosa central a partir de los diámetros de la vena cava y su colapsabilidad, por lo que se ha propuesto asumirla en 8 mmHg.¹⁸ Además, la colapsabilidad de la vena cava inferior ha sido descrita como predictor de respuesta a volumen en pacientes despiertos; sin embargo, en este escenario se prefiere la elevación pasiva de piernas evaluando el cambio en el volumen sistólico.¹⁹

VENA SUPRAHEPÁTICA

Anatomía

Existen tres venas hepáticas principales: derecha, media e izquierda, que separan el hígado en lóbulos o segmentos. A diferencia de las venas portales, las hepáticas confluyen en la vena cava inferior.⁴

Evaluación

La vena hepática puede ser valorada mediante ultrasonido convexo o sectorial (2.5 a 5 Hz). El Doppler sectorial permite evaluar la vena hepática con registro electrocardiográfico

simultáneo, lo cual es de utilidad para identificar adecuadamente las ondas registradas.²⁰ Desde la aproximación subxifoidea, las venas hepáticas media e izquierda confluyen en la vena cava inferior, observándose en forma de “orejas de conejo”.⁵ A diferencia del sistema venoso portal, las venas hepáticas tiene paredes delgadas y en Doppler color se observa un flujo que se aleja del transductor.¹¹ Se evalúa con Doppler pulsado (PWD) a 1 cm de su unión con la vena cava inferior, con un volumen muestra de 2 mm; la velocidad se configura a 20-30 cm/s y se examinan las curvas al final de la espiración (con respiración tranquila), evitando que el paciente realice maniobra de Valsalva.^{11,21} Si no es posible la observación subxifoidea, puede evaluarse la vena hepática desde la línea axilar media derecha, en decúbito supino o decúbito lateral izquierdo, con la muesca del transductor dirigida hacia los pies del paciente, realizando movimientos de angulación hasta identificar la vena hepática.²¹

El registro a bajas velocidades (25 mm/s) permite evaluar los flujos con los cambios respiratorios, en tanto que a velocidades altas (50-100 mm/s), se evalúan las ondas de manera individual. La valoración del patrón respiratorio permite identificar variaciones normales, como el flujo diastólico reverso en la espiración temprana, y anormales, como en la evaluación de derrame pericárdico.²¹

Congestión

A la aplicación del Doppler color, el flujo normal es azul; sin embargo, la presencia de congestión se manifiesta cualitativamente observándose el flujo reverso por presencia del signo de “sirena de policía” con flujos azules y rojos alternantes.⁵ Las venas suprahepáticas se encuentran en estrecha relación con la vena cava inferior; por lo tanto, el flujo Doppler normal es pulsátil y los cambios en flujos y velocidades se relacionan con las curvas de presión venosa central (**Tabla 1**).²²

Tabla 1. Evaluación de venas suprahepáticas con Doppler pulsado

Onda de presión auricular	Relación con ECG	Ultrasonido VSH
Onda A	Después de P	Onda A retrógrada
Descenso X	Después de R	Onda S anterógrada
Descenso Y	Después de T	Onda D anterógrada

Fuente: elaboración del autor

A la aplicación de Doppler pulsado, pueden distinguirse cuatro curvas de flujo venoso hepático: S, V, D y A. Se sugiere correlacionarlas con el electrocardiograma para su adecuada identificación.⁴ La onda S es negativa, ocurre durante la sístole ventricular por el efecto de succión que tiene el anillo tricúspideo hacia el ápex; la onda V es positiva, una onda transi-

cional que aparece en telesístole cuando el anillo tricúspideo regresa a su posición normal; la onda D es negativa, ocurre durante la diástole auricular cuando la válvula tricúspide se cierra y representa el llenado pasivo auricular y su amplitud de manera normal es menor que la onda S ($S > D$) y, finalmente, después de la onda P, puede observarse la onda A, la cual es positiva en telesístole e indica contracción auricular.

Durante la inspiración aumenta el flujo anterógrado y, por lo tanto, se incrementa la amplitud de las ondas S y D, sin cambios en las otras ondas. La evaluación de venas suprahepáticas con respirómetro es de utilidad para documentar los cambios en el ciclo respiratorio para su correcta interpretación, aunque no es necesario en la mayoría de los pacientes.²¹

Conforme aumenta la presión venosa central, el gradiente entre la aurícula derecha y las venas hepáticas disminuye, reduciéndose a su vez el flujo sistólico anterógrado;²³ en insuficiencia tricúspidea también se observa reducción en la amplitud de la onda S. Si la congestión progresa, la onda S no sólo disminuye en amplitud, sino que se vuelve reversa.²³ Las alteraciones en los flujos de venas suprahepáticas, específicamente la pérdida de relación entre las ondas S y D, predicen el desarrollo de lesión renal aguda.

Limitantes

Las patologías que modifican las curvas de presión venosa central también tienen efectos en las curvas de los flujos a nivel de venas suprahepáticas, como por ejemplo: hipertensión pulmonar grave, disfunción del ventrículo derecho e insuficiencia tricúspidea.²² La presencia de arritmias afecta la morfología de las curvas; en la fibrilación auricular se pierde la onda A y puede perderse la relación S/D sin que esto necesariamente signifique aumento de presiones de llenado.⁴ En pacientes con insuficiencia tricúspidea grave o hipertensión pulmonar se pierde la relación S/D e, incluso, la S reversa es un criterio de gravedad para insuficiencia tricúspidea.^{4,11}

La presencia de cirrosis hepática o infiltración grasa del hígado disminuye la distensibilidad y el flujo a través de la vena porta, no necesariamente refleja cambios en la presión venosa central y los cambios en los flujos están principalmente determinados por el grado de afección hepática.²⁴

PORTA

Fisiología

Las venas portales nacen de la vena porta hepatis, sus paredes son más gruesas e hiperecogénicas.⁴

Evaluación

Se evalúa desde la aproximación subxifoidea o hepática lateral, para su evaluación se prefiere el transductor curvilíneo. Las paredes de la vena porta son hiperecogénicas y a la aplicación

de Doppler color se observa un flujo que se acerca, de color rojo, aunque la evaluación de las ramas portales por la dirección del flujo pueden observarse de color azul.¹¹ Su evaluación se realiza con Doppler pulsado, ajustando la velocidad a 20 cm/s.⁵

El flujo portal normal es relativamente continuo con discretas ondulaciones debidas a la contracción auricular. La vena porta está aislada del sistema venoso central mediante los capilares sinusoidales, por lo que no se observa el flujo pulsátil de la vena suprahepática.²⁵ Ocasionalmente, es posible encontrar flujo arterial de fondo al interrogar el flujo de la vena porta.¹¹

Interpretación en congestión

Con el Doppler color, la presencia de signo de “sirena de policía” o flujo pulsátil indica congestión.⁵ En presencia de esta, las presiones y flujos del sistema venoso central se ven reflejados en las venas portales y, por lo tanto, el pulso que normalmente es monofásico, muestra pulsatilidad.^{26,27} Algunos autores han propuesto que la evaluación de la vena porta es el mejor parámetro para evaluar la descongestión progresiva con diuréticos.⁵

La variación del flujo portal puede cuantificarse con la fórmula de fracción de pulsatilidad. Una fracción de pulsatilidad mayor a 30% se correlaciona con congestión leve y mayor a 50% se considera grave.²⁶

$$\text{Fracción de pulsatilidad (FP)} = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$$

A su vez, el grado de pulsatilidad se relaciona con el grado de congestión sistémica. Un aumento de la fracción de pulsatilidad se asocia con desarrollo de lesión renal aguda y hepatopatía congestiva.²⁸

Otras condiciones que modifican el flujo portal

La evaluación de la vena porta es útil para determinar la existencia de congestión en pacientes con condiciones que modifican el retorno venoso, como disfunción crónica del ventrículo derecho, insuficiencia tricúspidea e infarto agudo de miocardio.²⁹ En pacientes sometidos a cirugía cardíaca, una fracción de pulsatilidad mayor a 50% se relacionó con desarrollo de lesión renal aguda;²⁷ mientras que en los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca descompensada el aumento de la fracción de pulsatilidad se asoció con hepatopatía congestiva.³⁰

La principal limitante es que la pulsatilidad de la porta no es confiable en pacientes con cirrosis hepática, ya que puede observarse pulsatilidad en ausencia de congestión.³¹ En este escenario, la pulsatilidad refleja cambios locales y se asocia más con cortocircuitos porto-arteriales y menos con el estado de congestión.³² Cuando la cirrosis hepática es avanzada, el flujo portal puede ser bidireccional o hepatofugal; es decir, se observa inversión en la dirección del flujo con respecto a la línea de base.³³ En personas delgadas puede observarse pulsatilidad de la vena porta, aun sin congestión sistémica.^{11,34}

RENALES

Fisiología

La vena renal principal se relaciona estrechamente con los cambios de presión del sistema venoso central, por lo que en este nivel el flujo normal puede ser pulsátil.³⁵ El flujo de las venas interlobares y arcuatas renales se encuentra amortiguado por la distensibilidad venosa a este nivel, y limita las variaciones de la presión venosa central; por lo tanto, el flujo es continuo, normalmente. Al explorar las venas renales, se obtiene con frecuencia tanto un flujo arterial como venoso.³⁶

Evaluación

En comparación con las venas de flujo hepático y portal, la evaluación de la renal es técnicamente más compleja y suele llevar más tiempo. Puede verse afectada en pacientes con obesidad o con disnea grave.³⁷

El riñón se evalúa con transductor sectorial o curvilíneo, en vista lateral, a nivel de la línea medio axilar en el décimo espacio intercostal, con la muesca en dirección caudal y posterior para obtener una vista longitudinal del órgano; se sugiere reducir el límite de Nyquist a menos de 10-20 cm/s y aumentar la ganancia en color. En esta posición, las venas renales se observan en color azul y las arterias en rojo.^{4,11}

Se utiliza Doppler pulsado a nivel de las venas interlobares, localizadas entre las pirámides medulares, ya que presentan los mejores ángulos para su valoración. Desde esta vista, las arterias y las venas interlobares se encuentran de forma paralela, pero con flujo opuesto, por lo que al colocar el volumen muestra en este punto, es común encontrar ambos flujos. El arterial es claramente pulsátil y el venoso es, normalmente, continuo.⁴ La presencia del flujo arterial por arriba de la línea de base permite establecer la relación del flujo venoso renal con el ciclo cardíaco.¹¹

Estado de congestión

El flujo venoso renal se puede dividir en tres patrones distintos: flujo continuo, bifásico o monofásico. En ausencia de congestión, el flujo venoso renal es continuo, pero conforme aumenta el grado de congestión, las venas del parénquima renal pierden distensibilidad y el flujo se vuelve pulsátil. Inicialmente se observa un flujo bifásico donde pueden distinguirse ondas S y D y conforme aumenta el grado de congestión de volumen, el flujo aparece monofásico y sólo se distingue la onda D.³⁸

Para cuantificar el grado de congestión renal se utilizan los índices de impedancia venosa y de estasis venosa renal.³⁶ El de impedancia venosa toma en cuenta la amplitud mayor y menor al flujo; por lo tanto, si el flujo es discontinuo, el resultado será igual a 1, indicando congestión. En presencia de flujos discontinuos, puede calcularse el índice de estasis venosa renal, que toma en cuenta la proporción del ciclo cardíaco, en tiempo en que el flujo es continuo o discontinuo. Los valores más bajos indican mayor tiempo de flujo discontinuo y, por lo tanto, mayor grado de congestión.³⁶

Índice de estasis venosa=(tiempo ciclo cardiaco [ms]-tiempo de flujo venoso [ms])/
tiempo de ciclo cardiaco (ms)

Correlación clínica

Las alteraciones del flujo venoso renal han sido relacionadas con eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada,³⁹ hipertensión pulmonar,³⁸ cirugía cardiaca e hipertensión pulmonar y falla del ventrículo derecho.⁴⁰

La mayor limitante es la dificultad técnica para su realización, ya que los vasos son pequeños y el riñón se mueve durante la respiración, aunque es posible superar esta dificultad pidiéndole al paciente que aguante la respiración.⁴ La enfermedad renal crónica hace que los vasos sean pequeños y por lo tanto difíciles o imposibles de encontrar.⁵

DOPPLER FEMORAL

Fisiología

La transmisión de las ondas de presión venosa central es detectada en el sistema venoso distal, que incluye las venas femorales, y se utiliza para evaluar la función del VD. El flujo venoso se transmite directamente desde el sistema central a la vena femoral. El flujo venoso femoral normal es continuo, con discretas variaciones con la respiración.⁴¹

Evaluación

Se requiere ultrasonido de alta frecuencia, 5-13 Mhz lineal. El paciente es colocado en posición decúbito supino (o la cabecera a menos de 20°), la vena femoral se localiza inferior al ligamento inguinal y medial a la arteria femoral común. Por lo regular, el flujo Doppler es unidireccional anterógrado y continuo, con una velocidad promedio de 10 cm/s, pueden observarse discretas variaciones con el ciclo respiratorio, ya que con la inspiración el flujo disminuye.

La evaluación puede realizarse en eje corto o largo, aunque se prefiere la valoración de la vena femoral en su eje longitudinal para cuantificar los flujos, con corrección de ángulo no mayor a 60°, ya que tiende a no subestimar las velocidades.⁴¹ El aumento en la pulsatilidad a nivel de la vena femoral puede indicar disfunción del VD, insuficiencia tricúspidea grave y estados de congestión sistémica. En presencia de esta última, se observa una onda A que, si supera los 10 cm/s sugiere aumento significativo de presiones de llenado, en tanto que la disfunción del VD e insuficiencia tricúspidea se caracterizan por un patrón bidireccional con velocidades retrógradas superiores a 10 cm/s,⁴⁰ el cual ha sido propuesto como marcador de disfunción derecha en pacientes que van a cirugía cardiaca.⁴¹

EVALUACIÓN MULTISISTÉMICA

El primer paso en la evaluación de la congestión venosa sistémica es la medición del diámetro de la vena cava inferior y su grado de colapsabilidad. El VExUS (Venous Excess Ultra-

sound Score) es un sistema que implica una evaluación sistemática del estado de congestión sistémica del paciente. Esta valoración multiparamétrica ha sido de gran utilidad para predecir lesión renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardiaca, y también puede servir para guiar la terapia descongestionante en pacientes con insuficiencia cardiaca.²²

Integración

El sistema VExUS estratifica la congestión venosa sistémica en grados 0 a 3. El grado 0 se caracteriza por ausencia de dilatación de la vena cava inferior (menor a 20 mm). Si la vena cava inferior está dilatada (> 20 mm) deben evaluarse los patrones del flujo venoso a nivel

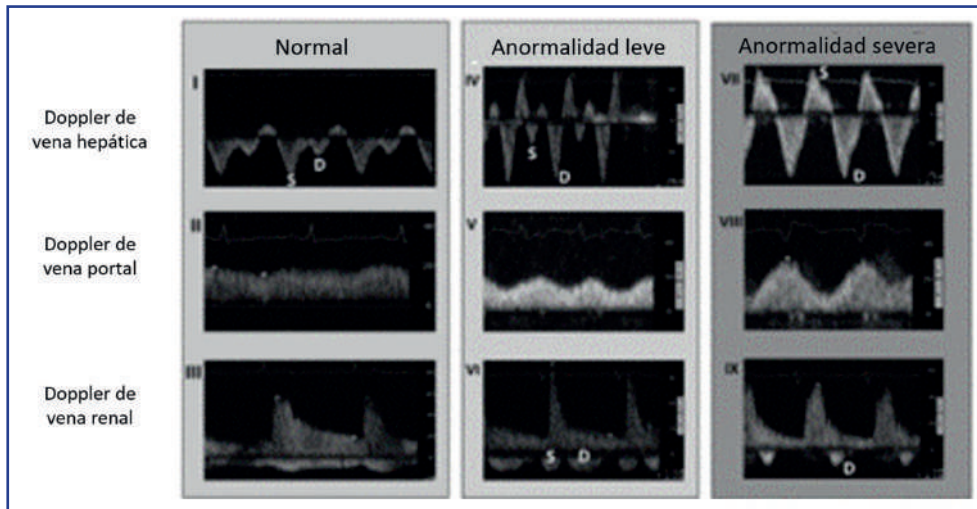


Figura 1. Anormalidades de los flujos venosos hepático y renal. Patrones de los flujos venosos con Doppler pulsado en vena hepática, porta y renal. Fuente: imagen tomada de Jury et al., 2021.⁵

Tabla 2. Estratificación de gravedad de congestión por sistema VExUS

Grado	Vena cava inferior	Anormalidad grave	Grado de congestión
0	<20 mm	-	No tiene
1	>20 mm	0	Ligera
2	>20 mm	1	Moderada
3	>20 mm	2 o 3	Grave

Fuente: elaboración del autor.

hepático, portal y renal. De manera individual, estos flujos pueden clasificarse como normal, moderadamente alterado o gravemente alterado. El grado 1 de congestión por VExUS indica congestión leve y se caracteriza por vena cava inferior dilatada sin ningún patrón de flujo venoso con alteración de gravedad en las ondas de Doppler pulsado (**Figura 1**). El grado 2 tiene un criterio de gravedad e indica congestión moderada y el grado 3, que indica congestión grave, tiene dos o más criterios de gravedad (**Tabla 2**).

Limitantes

Aplicar el sistema VExUS requiere de un operador independiente entrenado que evalúe e interprete los resultados, pues existen ciertos escenarios que modifican los flujos del Doppler pulsado sin que tengan relación con el estado del volumen del paciente. En caso de encontrar alguna anomalía, al ser una medición indirecta, no es posible distinguir entre sobrecarga de volumen o de presión, y los resultados deberán ser interpretados en el contexto adecuado.

CONCLUSIONES

El sistema VExUS es un sistema de estratificación ultrasonográfica para evaluar la congestión del sistema venoso sistémico, que incluye la valoración de la vena cava inferior, de las venas suprahepáticas, de la porta y de la vena renal. La adecuada interpretación de las curvas obtenidas por ultrasonido Doppler pulsado permite establecer el grado de congestión del paciente, esto con la finalidad de establecer un tratamiento efectivo con respecto al manejo de líquidos y guiar la descongestión.

VExUS se convierte entonces en una herramienta complementaria para evaluar el estado de volumen en escenarios clínicos, entre los que destacan: insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica, hipertensión pulmonar y evaluación de desórdenes electrolíticos. Actualmente existen estudios clínicos que evalúan la utilidad de este sistema en la práctica clínica, por lo que continúa siendo una activa área de investigación.

FUENTES CONSULTADAS

1. Breidhardt T, Moreno-Weidmann Z, Uthoff H et al. How accurate is clinical assessment of neck veins in the estimation of central venous pressure in acute heart failure? Insights from a prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(7):1160-1162.
2. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(5):423-433.
3. Kato R, Pinsky MR. Personalizing blood pressure management in septic shock. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):41.
4. Koratala A, Reisinger N. Venous excess Doppler ultrasound for the nephrologist: pearls and pitfalls. *Kidney Med.* 2022;4(7):100482.
5. Jury D, Shaw AD. Utility of bedside ultrasound derived hepatic and renal parenchymal flow patterns to gui-

- de management of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(6):587-592.
6. Koratala A, Kazory A. An introduction to point-of-care ultrasound: Laennec to Lichtenstein. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021;28(3):193-199.
 7. Araiza-Garaygordobil D, Gopar-Nieto R, Martínez-Amezcuca P et al. Point-of-care lung ultrasound predicts in-hospital mortality in acute heart failure. *QJM*. 2021;114(2):111-116.
 8. Rola P, Miralles-Aguilar F, Argaiz E et al. Clinical applications of the venous excess ultrasound (VExUS) score: conceptual review and case series. *Ultrasound J*. 2021;13(1):32.
 9. Page JE, Morgan SH, Eastwood JB et al. Ultrasound findings in renal parenchymal disease: comparison with histological appearances. *Clin Radiol*. 1994;49(12):867-870.
 10. Nixon G, Blattner K, Muirhead J, Kerse N. Rural point-of-care ultrasound of the kidney and bladder: quality and effect on patient management. *J Prim Health Care*. 2018;10(4):324-330.
 11. Soliman-Aboumarie H, Denault AY. How to assess systemic venous congestion with point of care ultrasound. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(2):177-180.
 12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-270.
 13. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol*. 1990;66(4):493-496.
 14. Magnino C, Omedè P, Avenatti E et al. Inaccuracy of right atrial pressure estimates through inferior vena cava indices. *Am J Cardiol*. 2017;120(9):1667-1673.
 15. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S et al. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(7):857-861.
 16. Goldhammer E, Mesnick N, Abinader EG, Sagiv M. Dilated inferior vena cava: a common echocardiographic finding in highly trained elite athletes. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(11):988-993.
 17. Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M et al. Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(12):1225-1230.
 18. Jue J, Chung W, Schiller NB. Does inferior vena cava size predict right atrial pressures in patients receiving mechanical ventilation? *J Am Soc Echocardiogr*. 1992;5(6):613-619.
 19. Koratala A, Kazory A. Point of care ultrasonography for objective assessment of heart failure: integration of cardiac, vascular, and extravascular determinants of volume status. *Cardiorenal Med*. 2021;11(1):5-17.
 20. Abu-Yousef MM. Normal and respiratory variations of the hepatic and portal venous duplex Doppler waveforms with simultaneous electrocardiographic correlation. *J Ultrasound Med*. 1992;11(6):263-268.
 21. Fadel BM, Alkalbani A, Husain A et al. Respiratory hemodynamics in the hepatic veins-normal pattern. *Echocardiography*. 2015;32(3):585-588.
 22. Argaiz ER, Koratala A, Reisinger N. Comprehensive Assessment of Fluid Status by Point-of-Care Ultrasonography. *Kidney360*. 2021;2(8):1326-1338.
 23. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. *Circulation*. 1996;93(6):1160-1169.
 24. Karabulut N, Kazil S, Yagci B, Sabir N. Doppler waveform of the hepatic veins in an obese population. *Eur Radiol*. 2004;14(12):2268-2272.
 25. Mitzner W. Hepatic outflow resistance, sinusoid pressure, and the vascular waterfall. *Am J Physiol*. 1974;227(3):513-519.
 26. Hu JT, Yang SS, Lai YC et al. Percentage of peak-to-peak pulsatility of portal blood flow can predict right-sided congestive heart failure. *World J Gastroenterol*. 2003;9(8):1828-1831.
 27. Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P et al. Alterations in portal vein flow and intrarenal venous flow are associated with acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(19):e009961.
 28. Rengo C, Brevetti G, Sorrentino G et al. Portal vein pulsatility ratio provides a measure of right heart function in chronic heart failure. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24(3):327-332.
 29. Argaiz ER, Rola P, Gamba G. Dynamic changes in portal vein flow during decongestion in patients with heart failure and cardio-renal syndrome: a POCUS case series. *Cardiorenal Med*. 2021;11(1):59-66.
 30. Styczynski G, Milewska A, Marczevska M et al. Echocardiographic correlates of abnormal liver tests in patients with exacerbation of chronic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(2):132-139.
 31. Loperfido F, Lombardo A, Amico CM et al. Doppler analysis of portal vein flow in tricuspid regurgitation. *J Heart Valve Dis*. 1993;2(2):174-182.
 32. Gorka W, Gorka TS, Lewall DB. Doppler ultrasound evaluation of advanced portal vein pulsatility in patients with normal echocardiograms. *Eur J Ultrasound*. 1998;8(2):119-123.
 33. Baikpour M, Ozturk A, Dhyani M et al. Portal venous pulsatility index: a novel biomarker for diagnosis of high-risk nonalcoholic fatty liver disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(4):786-791.
 34. Koratala A, Reisinger N. POCUS for nephrologists: basic principles and a general approach. *Kidney360*. 2021;2(10):1660-1668.

- 35.** Tang WHW, Kitai T. Intrarenal venous flow: a window into the congestive kidney failure phenotype of heart failure? *JACC Heart Fail.* 2016;4(8):683-686.
- 36.** Iida N, Seo Y, Sai S et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(8):674-682.
- 37.** Pellicori P, Platz E, Dauw J et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(5):703-712.
- 38.** Husain-Syed F, Birk HW, Ronco C et al. Doppler-derived renal venous stasis index in the prognosis of right heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(21):e013584.
- 39.** Yoshihisa A, Watanabe K, Sato Y et al. Intrarenal Doppler ultrasonography reflects hemodynamics and predicts prognosis in patients with heart failure. *Sci Rep.* 2020;10(1):22257.
- 40.** Denault AY, Aldred MP, Hammoud A et al. Doppler Interrogation of the Femoral Vein in the Critically Ill Patient: The Fastest Potential Acoustic Window to Diagnose Right Ventricular Dysfunction? *Crit Care Explor.* 2020;2(10):e0209.
- 41.** Krahenbuhl B, Restellini A, Frangos A. Peripheral venous pulsatility detected by Doppler method for diagnosis of right heart failure. *Cardiology.* 1984;71(4):173-176.
- 42.** Rudski LG, Lai W, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
- 43.** McNaughton DA, Abu-Yousef MM. Doppler US of the liver made simple. *Radiographics* 2011; 31: 161-188

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LAS BENZODIACEPINAS*

Luz Magdaly Jimenez Gallardo, Arturo Orea Tejeda

*Prefiero una noche entera en vela
a tener el alma en vilo,
dame una noche de asilo,
yo te daré lo que tengo,
este amor que no me explico.
Prefiero lamer después mis heridas,
a que tu amor pierda filo.*

Jorge Drexler

RESUMEN

Las benzodiazepinas son compuestos que actúan en los receptores GABA (ácido γ -aminobutírico) por unión directamente a un sitio específico distinto del sitio de unión al GABA. Poseen efectos hipnótico- sedantes, muscular-relajantes, ansiolíticos, amnésicos y anticonvulsivantes y cumplen un papel importante en la salud mental, pues suelen utilizarse para tratar el insomnio, depresión y ansiedad, trastornos que, por sí solos, han sido relacionados con alteraciones cardiovasculares como infarto, descompensación de insuficiencia cardiaca o de enfermedad coronaria estable y arritmias, debido al estrés persistente o intenso que puede relacionarse de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollar un evento cardiovascular. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia cardiaca suelen ser pacientes geriátricos que cursan, además, con insomnio o depresión, en quienes es común la prescripción de benzodiazepinas ansiolíticas.

Dosis bajas a moderadas de benzodiazepinas de forma concomitante al tratamiento habitual parecen ser útiles en el tratamiento de la isquemia miocárdica silente, angina,

* Capítulo publicado anteriormente en *Cognición y emociones en medicina* de diciembre de 2022, con autorización de Meda Pharma México (Viatris Health Care)

hipertensión esencial e insuficiencia cardiaca congestiva, especialmente en pacientes con ansiedad comórbida. Las benzodiacepinas son relativamente seguras cuando se usan solas y durante periodos intermitentes, pero su uso a largo plazo puede conducir a la dependencia física y al desarrollo de trastornos del estado de ánimo. No obstante, en la búsqueda por disminuir este factor puede pensarse en opciones análogas, como los agonistas de los receptores de benzodiacepinas, esto debido a que por lo regular las dosis de estos son cada 24 horas, por lo que el margen de error podría ser menor.

INTRODUCCIÓN

Las benzodiacepinas son compuestos que actúan en los receptores GABA (ácido γ -aminobutírico) por unión directa a un sitio específico distinto al de unión al GABA (**Figura 1**). Existen diferentes mecanismos de acción de acuerdo con las subunidades de los receptores de GABA y, por consiguiente, múltiples efectos, entre los que destacan: hipnótico-sedante, muscular-relajante, ansiolítico, amnésico y anticonvulsivo.¹

Desde su creación en el siglo pasado, se han estudiado los efectos adversos que las benzodiacepinas pueden provocar. Es importante considerar el riesgo/beneficio de estos fármacos a nivel cardiovascular, conocer bajo qué circunstancias pueden tener una utilidad significativa que supere el riesgo de utilizarlos, así como explorar otras opciones cuando no sea viable su uso y, sobre todo, saber cuándo es mejor suspender su administración.

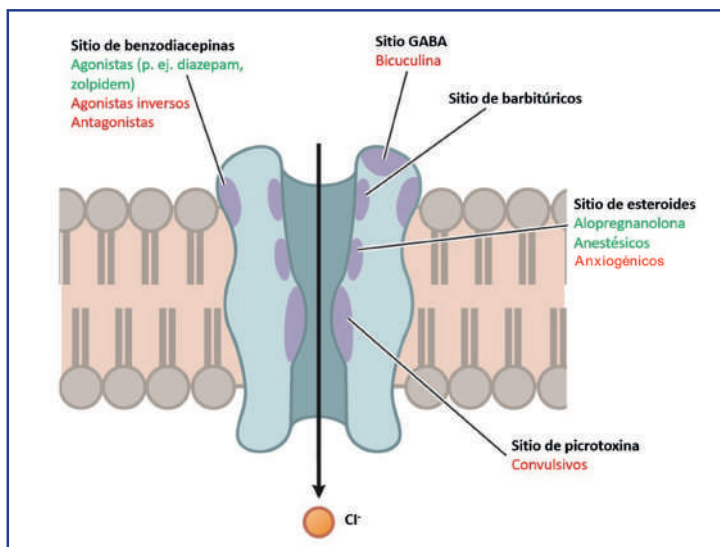


Figura 1. Sitios de unión farmacológica en el receptor GABA_A. Otros lugares observados son sitios alostéricos en los cuales los agonistas y antagonistas pueden promover (verde) o inhibir la función del receptor (rojo). Fuente: imagen tomada y modificada de Brunton et al., 2019.¹

LAS BENZODIACEPINAS COMO SEDANTES

Las benzodiacepinas como sedantes intravenosos son utilizados frecuentemente como adyuvantes en procedimientos quirúrgicos, diagnósticos y de soporte ventilatorio mecánico para mantener la comodidad y la seguridad del paciente. A pesar de que son administrados por médicos capacitados, no se descarta la probabilidad de que ocurran efectos adversos, por lo que se vuelve indispensable valorar los fármacos que serán utilizados y la elección individualizada de acuerdo con cada paciente, además de conocer los efectos adversos según la dosis administrada (Tabla 1).²

Tabla 1. Comparación del número por millón de días de sedación requeridos para un evento cardiaco adverso serio a ocurrir entre grupos de sedantes

SCAE	Benzodiacepinas				Dexmedetomidina	Propofol
	Todas	Diazepam	Lorazepam	Midazolam		
Paro cardiaco	1.6	0.5	1.5	2.0	1.5	7.1
Arritmia ventricular	4.6	4.2	7.7	4.2	8.3	7.1
Arritmia supraventricular	14.3	2.1	14.3	25	25	100
Bradiarritmia	10	0	5	14.3	12.5	16.7
Patrón de ECG de Brugada	0	0	0	0	0	50
Prolongación del intervalo QTc	0	0	0	0	0	0
Infarto de miocardio	10.0	4.2	7.7	14.3	6.3	25
Ataque cardiaco	0	0	0	0	0	50
Falla cardiaca	20	0	0	14.3	6.3	25
Posible evento isquémico coronario	9.1	0	5	11.1	8.3	33.3
Total de SCAE	0.79	0.32	0.72	0.91	0.76	1.35

Frecuencia por 1'000,000 de días con exposición a sedante. Datos calculados como 1/incidencia de SCAE (expresado por 1'000,000 de días con exposición a sedantes). SCAE: evento cardiaco adverso serio; ECG: electrocardiograma; QTc: intervalo QT corregido.

Fuente: tomado de Duprey et al., 2019.²

En el análisis retrospectivo de los efectos adversos cardiovasculares graves (EACG) elaborado por Duprey y colaboradores se describió la incidencia de arritmias ventriculares con el uso de benzodiacepinas. Es sabido que tanto el diazepam parenteral como el lorazepam están formulados con propilenglicol, un excipiente conocido por su capacidad para provocar acidosis láctica y paro cardíaco cuando se administra en dosis elevadas, por lo que podría deducirse que ambos fármacos tendrían una incidencia semejante de causar EACG; sin embargo, el estudio realizado arrojó efectos similares entre midazolam y diazepam, con una incidencia duplicada de EACG en comparación con lorazepam, pese a que el midazolam pertenece a otro tipo de formulación. Por lo tanto, podría concluirse que es necesario valorar diversos factores, entre ellos los medicamentos agregados que puedan potenciar los efectos de las benzodiacepinas, las comorbilidades en el paciente y su contribución a desencadenar efectos adversos.²

BENZODIACEPINAS, SALUD MENTAL Y MÁS

MAYOR BENEFICIO QUE RIESGO

Las benzodiacepinas desempeñan un papel importante en la salud mental, pues suelen utilizarse para tratar algunos trastornos como insomnio, depresión y ansiedad;³ trastornos que, por sí solos o por el estrés persistente o intenso añadido, generan alteraciones a nivel cardiovascular (precipitar un infarto, descompensar un cuadro de insuficiencia cardíaca o de enfermedad coronaria estable, así como desencadenar arritmias).

Para el trastorno de depresión, la American Heart Association (AHA) realizó en 2014 una extensa búsqueda de estudios y metaanálisis para establecer alguna relación entre la depresión y los eventos cardiovasculares. Encontró que, aunque pocos estudios han investigado sistemáticamente esta relación, los resultados han sido mixtos, lo que sugiere a la depresión como un factor de riesgo de mortalidad cardíaca después de sufrir síndrome coronario agudo.⁴

Por otro lado, en pacientes con ansiedad y depresión, Vicario y colaboradores⁵ encontraron conductas asociadas con el sedentarismo y consumo desmedido de tabaco que, por sí solas, ya representan un factor de riesgo cardiovascular (**Tabla 2**).^{5,6} Debido a lo anterior, es de vital importancia iniciar el tratamiento de forma oportuna, pues este tipo de pacientes acuden más veces a los servicios de emergencia por referir síntomas muy similares a aquellos que desarrollan eventos cardiovasculares (palpitaciones, elevación de la presión arterial u opresión precordial),⁵ por lo que reducir la incidencia de estos trastornos podría ser benéfico para disminuir los EACG.

Las benzodiacepinas suelen emplearse como tratamiento de primera línea para la ansiedad y sus trastornos en pacientes con enfermedades cardiovasculares, dependiendo de la situación específica,⁶ ya que pueden, incluso, traer otro tipo de beneficios; por ejemplo, el diazepam y el zolpidem (análogo de benzodiacepina) también limitan el tamaño de un infarto cerebral.

Tabla 2. Características clínicas y demográficas del estudio de Vicario et al.⁵

Variable	Total (%-n)	Femenino	Masculino	Valor de p
Edad (años-media±DE)	60.2±14	58.03±14.4	62.9±13.06	<0.0001
≤40 años	10.8(357)	70(250)	29.9(107)	<0.0001
41-50	24.9(471)	66.2(312)	33.7(159)	<0.0001
51-60	21.8(775)	57.9(449)	42(326)	<0.0001
61-70	29.7 (1054)	51(538)	48.9(516)	0.33
≥71	24.9(885)	44.1(391)	55.8(494)	<0.0001
Sexo		54.7(1940)	45.2(1602)	<0.0001
Factores de riesgo vascular				
Hipertensión	38.4(1362)	32.3(627)	45.8(735)	<0.0001
Diabetes	10(355)	6.3(124)	14.4(231)	<0.0001
Dislipidemia	14.6(518)	15(292)	14.1(226)	0.42
Fumador	7(251)	8.2(160)	5.6(91)	<0.01
Sedentario	70.4(2497)	71.8(1393)	68.9(1104)	0.06
Enfermedades cardiovasculares				
Enfermedad coronaria	17(605)	6.4(125)	29.9(480)	<0.0001
Infarto al miocardio	5.1(184)	1.3(27)	9.8(157)	<0.0001
Cirugía de revascularización miocárdica	7.5(266)	2.7(54)	13.2(212)	<0.0001
Angioplastia transluminal coronaria/stent	9.9(351)	3.3(65)	17.8(286)	<0.0001
Fibrilación auricular	4.4(157)	3.2(63)	5.8(94)	<0.002
Ataque cerebrovascular	1.5(54)	1.2(24)	1.8(30)	0.12
Trastornos conductuales				
Ansiedad (probable)	16.3(580)	18.8(366)	13.3(214)	<0.0001
Ansiedad (caso)	13.5(480)	17.7(345)	8.4(135)	<0.0001
Depresión (probable)	17.9(636)	20(388)	15.4(248)	<0.0001
Depresión (caso)	16.7(592)	19.1(372)	13.7(220)	<0.0001

Los valores son porcentajes y las frecuencias absolutas se indican entre paréntesis. El valor de p corresponde a sexo femenino vs. masculino.

Fuente: tomado y modificado de Vicario et al., 2021.⁵

En un estudio español realizado entre 2001 y 2017, en el que se dio seguimiento a 2,139 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y antecedente de haber utilizado por lo menos durante un mes alguna benzodiacepina (alprazolam, lorazepam o diazepam), se encontró que la tasa de mortalidad disminuyó en 15%.⁶ Lo anterior sugiere que, en presencia de ICC, las benzodiacepinas contribuyen a reducir el estrés, la ansiedad, el insomnio y la sobrecarga alostática, evitando el desgaste y deterioro que ocurre como consecuencia de la presencia constante de factores estresantes.

De manera similar, Wu y colaboradores encontraron que las benzodiacepinas se asociaron de forma independiente con un menor riesgo de mortalidad cardiaca y hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes después de un nuevo infarto de miocardio. Lo interesante es que esta asociación se encontró, sobre todo, en pacientes que recibieron dosis pequeñas a medianas, en comparación con aquellos que recibieron dosis altas. Asimismo, los autores mencionaron que las dosis bajas a moderadas de benzodiacepinas concomitantes al tratamiento habitual parecen ser útiles en el tratamiento de isquemia miocárdica silente, angina, hipertensión esencial e insuficiencia cardiaca congestiva, especialmente en pacientes con ansiedad comórbida.⁶

¿MAYOR RIESGO QUE BENEFICIO?

Por otro lado, es importante considerar algunos aspectos esenciales en la valoración del paciente, pues existen algunas características inherentes que podrían no favorecer su tratamiento con benzodiacepinas, esto debido a que se ha demostrado parcialmente que los pacientes que utilizan estos fármacos con fines hipnóticos y ansiolíticos pueden presentar un incremento en el riesgo de mortalidad, principalmente por suicidio, pues el tratamiento puede afectar el juicio y promover así algunas conductas suicidas.^{6,7}

Las benzodiacepinas son relativamente seguras cuando se usan solas y por periodos intermitentes; el uso a largo plazo de estos fármacos puede conducir a la dependencia física y al desarrollo de trastornos del estado de ánimo. De igual manera, es importante enfatizar que su combinación con otros tipos de medicamentos, como los opioides, pueden conducir a un incremento en el riesgo de muerte por sobredosis.^{8,9} Sin embargo, es importante mencionar que los pacientes que utilizaron de forma indebida o abusaron de la combinación opioide-benzodiacepina no perdieron la facultad para pedir ayuda, contrario a aquellos que abusaron de los opioides, cuyos efectos adversos imposibilitaron un grito de auxilio.⁷

INSUFICIENCIA CARDIACA, EPISODIO CON DELIRIO

Los pacientes con insuficiencia cardiaca suelen ser pacientes geriátricos que cursan, también, con insomnio o depresión, cuya prescripción de tratamiento suele ser, en diversas ocasiones, benzodiacepinas ansiolíticas.¹⁰ Aquellos pacientes que cursan a la par con insuficiencia cardiaca descompensada corren el riesgo de desarrollar delirio, definido este como un cambio agudo en la cognición, alteración de la conciencia y deterioro de la atención que fluctúa con el tiempo, lo cual resulta en un factor agregado para la morbimortalidad de

insuficiencia cardíaca y pacientes con algún trastorno mental, ya que requieren un mayor número de días de estancia intrahospitalaria.

Un estudio realizado por Kei y colaboradores entre 2015 y 2019 demostró que aquellos pacientes hospitalizados, pero que no presentaron delirio, requirieron de 21 a 27 días en promedio de estancia, mientras que aquellos que sí desarrollaron delirio, permanecieron en el hospital hasta 81 días, lo que ocurrió en alrededor de 35% de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Es indispensable detectar con qué se asocia este padecimiento, a fin de realizar una búsqueda intencionada al momento de elaborar la historia clínica e identificar los riesgos, que se relacionan sobre todo con sexo masculino, mayoría de edad, menor índice de masa corporal, menor tasa de filtración glomerular, depresión, demencia, ventilación mecánica y uso de benzodicepinas ansiolíticas.¹⁰

Resulta sumamente llamativo que el tratamiento de la depresión y ansiedad por benzodicepinas se asocie precisamente con el delirio; sin embargo, se sabe que, en ocasiones, su uso no suele estar regulado de manera adecuada, puesto que las dosis podrían ser mayores a las ideales para el paciente. No obstante, en la búsqueda por disminuir este factor, pueden considerarse otras opciones análogas, como los agonistas de los receptores de benzodicepinas, con posología de una vez al día, por lo que el margen de error podría ser menor y menos azaroso.

CONCLUSIONES

Las benzodicepinas son ampliamente utilizadas en pacientes sometidos a cirugía, soporte ventilatorio o estado crítico, así como en pacientes con frecuentes comorbilidades, en particular hipertensión, diabetes y tabaquismo, lo que aumenta el riesgo de los efectos indeseables cardiovasculares, principalmente en hombres. Esta población tiene habitualmente un mayor porcentaje de enfermedad isquémica (historia de infarto y revascularización miocárdica), por lo que, en personas con estas comorbilidades, la insuficiencia cardíaca es frecuente, sobre todo en pacientes de edades avanzadas. Además, la necesidad de hospitalizaciones frecuentes y/o prolongadas per se predisponen al desarrollo de delirio, con mayor frecuencia en pacientes geriátricos, en quienes suelen emplearse estos fármacos.

Por otro lado, dosis menores o moderadas de benzodicepinas por lapsos breves son útiles y seguras. Algunas de estas, como alprazolam, lorazepam o diazepam, reducen el riesgo de insuficiencia cardíaca por isquemia silente, angina o infarto miocárdico en pacientes con ansiedad o depresión. Por último, debe recalarse que no se recomienda su empleo junto con opiáceos.

FUENTES CONSULTADAS

1. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC (eds.). *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13 ed. México: Mc Graw-Hill, 2019.
2. Duprey MS, Al-Qadheeb NS, O'Donnell N et al. Serious cardiovascular adverse events reported with intravenous sedatives: a retrospective analysis of the Med-Watch Adverse Event Reporting System. *Drugs Real World Outcomes*. 2019;6(3):141-149.
3. Mesrine S, Gusto G, Clavel-Chapelon F et al. Use of benzodiazepines and cardiovascular mortality in a cohort of women aged over 50 years. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(11):1475-1484.
4. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350-1369.
5. Vicario A, Fernández R, Enders J et al. Prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares durante la pandemia covid-19. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2021;49(3):120-131.
6. Balon R, Rafanelli C, Sonino N. Benzodiazepines: A valuable tool in the management of cardiovascular conditions. *Psychother Psychosom*. 2018;87(6):327-330.
7. Parsaik AK, Mascarenhas SS, Khosh-Chashm D et al. Mortality associated with anxiolytic and hypnotic drugs - A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;50(6):520-533.
8. Cosci F, Guidi J, Balon R, Fava GA. Clinical methodology matters in epidemiology: not all benzodiazepines are the same. *Psychother Psychosom*. 2015;84(5):262-264.
9. Calcaterra SL, Severtson SG, Bau GE et al. Trends in intentional abuse or misuse of benzodiazepines and opioid analgesics and the associated mortality reported to poison centers across the United States from 2000 to 2014. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(11):1107-1114.
10. Kawada K, Fukuda H, Kubo T et al. Added value of anxiolytic benzodiazepines in predictive models on severe delirium in patients with acute decompensated heart failure: A retrospective analysis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250372.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA FALLA VENTRICULAR DERECHA

Clemente Barrón Magdaleno,
Héctor Enrique Real Poveda

*Te diré, con el alma en la mano
que puedes quedarte, porque yo me voy...
Corazón, corazón,
no me quieras matar corazón.*

José Alfredo Jiménez

RESUMEN

Durante décadas el ventrículo derecho fue poco valorado, a pesar de ser tan importante como el izquierdo. En la actualidad se reconoce que su falla, aguda o crónica, afecta de forma significativa al funcionamiento del corazón izquierdo. El ventrículo derecho es embrionaria y anatómicamente distinto al lado izquierdo, además, es vulnerable a cambios de presión y volumen, con poca adaptación a estos cuando se instauran de forma aguda; así mismo, al estar conectado a la circulación pulmonar, depende de su integridad y salud para funcionar adecuadamente.

Al entender bien la fisiopatología de las entidades que más daño causan al ventrículo derecho, como la hipervolemia (congestión), hipoxemia e hipercapnia, las cuales son una constante en las enfermedades cardíaca, pulmonar hepática y tromboembólica, es posible instaurar medidas más tempranas y contundentes mediante el uso en tiempo real de la ecocardiografía a la cabecera del paciente para guiar las distintas terapias establecidas y definir de forma más precisa el efecto de fármacos inotrópicos, vasopresores, ultrafiltrado e infusiones de diuréticos y, así, establecer oportunamente la necesidad de un dispositivo de asistencia ventricular, que en la actualidad es el método final de asistencia para el paciente con falla ventricular derecha aguda o crónica.

INTRODUCCIÓN

El ventrículo derecho (VD) ha sido, desde siempre, el lado olvidado del corazón, a pesar de que desde hace casi 500 años, exactamente en 1616, Sir William Harvey describió su importancia en la función cardiaca.^{1,2} Todo esto ha cambiado en épocas recientes, de la mano de nuevos avances en los métodos de imagen que han permitido conocer de forma más clara la anatomía, función y cambios que condicionan las enfermedades del VD, así como innovar en su tratamiento.³

CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS DEL VENTRÍCULO DERECHO

El VD posee características anatómicas diferentes al ventrículo izquierdo (VI), la más importante es que posee una menor cantidad de tejido muscular y, al estar conectado a la circulación venosa, cambia su capacitancia constantemente y tiene la capacidad de albergar una mayor cantidad de volumen, alrededor de 10 a 15% más que el VI sin alterar su función diastólica.⁴

En la mayoría de las personas la circulación del VD está dada por la arteria coronaria derecha, que perfunde la pared libre del VD y el tercio posterior del tabique interventricular, en donde la perfusión se mantiene tanto en sístole como en diástole; el tener una pared más delgada y una mayor dependencia de la presión de perfusión coronaria lo vuelve más vulnerable a cambios sistémicos, como la hipotensión.⁵ Además, los cambios en la postcarga son mal tolerados por el VD, y conducen a su dilatación y falla de manera temprana en comparación con el VI, que sufre alteraciones mínimas ante esos cambios. Otra característica fundamental es la interdependencia ventricular, pues la carga de volumen excesiva del VD está restringida por el pericardio, lo cual es magnificado durante la fase respiratoria, condicionando un desplazamiento del tabique que limita el llenado y disminuye el gasto cardiaco izquierdo.⁶

FALLA DEL VENTRÍCULO DERECHO

Una vez desarrollada la falla del VD, se establece un círculo vicioso de hipotensión con isquemia y dilatación del VD, estos cambios llevarán a un deterioro hemodinámico muy rápido que condiciona falla orgánica y culmina con la muerte.⁷ Por lo tanto, es primordial corregir la hipotensión sistémica mediante la administración de vasopresores (norepinefrina, epinefrina) que deben ser ajustados y titulados adecuadamente, ya que a grandes dosis y por largos periodos pueden producir aumento en las resistencias vasculares pulmonares (RVP); cada paciente requiere de una terapia individualizada de acuerdo con sus respuestas clínicas con la finalidad de garantizar una presión arterial media (PAM) de 65-75 mmHg.⁸

Una vez revertida la hipotensión, el siguiente paso en el tratamiento de la disfunción del VD es eliminar las causas reversibles del aumento de las RVP, entre las que destacan las siguientes (**Figura 1**):

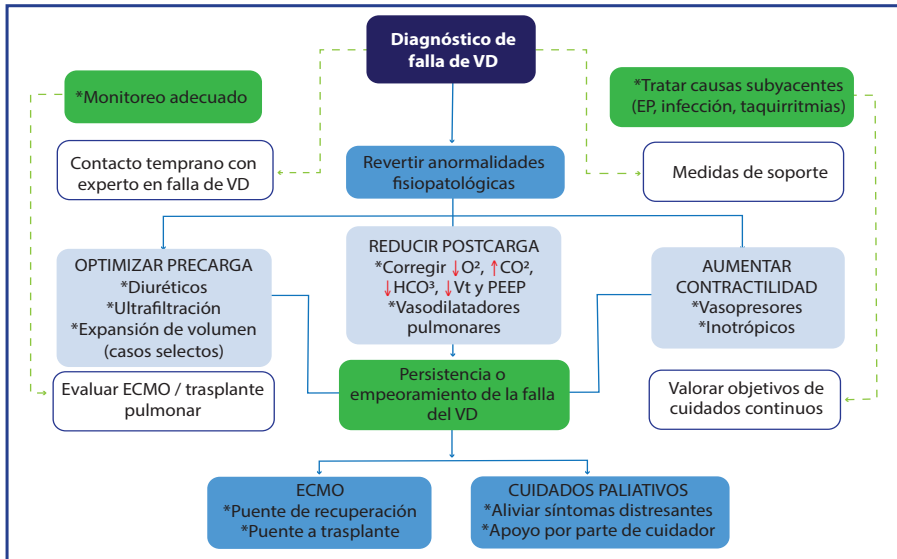


Figura 1. Estrategias de tratamiento en la falla ventricular derecha. VD: ventrículo derecho; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; Vt: volumen tidal; PEEP: presión positiva al final de la espiración.

Fuente: Kolhdani et al., 2015.³

a) Hipoxia e hipercapnia: la titulación adecuada de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) ha demostrado ser benéfica en la optimización del intercambio gaseoso y la reducción de RVP. En pacientes no intubados, la aplicación cautelosa de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) con la respectiva titulación de PEEP para favorecer el intercambio gaseoso y el estado hemodinámico pueden reducir el riesgo de intubación y ayudar al tratamiento de las causas subyacentes, evitando mantener un PEEP mayor a 8 cmH2o.

b) Aumento en la presión intratorácica: en los pacientes sometidos a ventilación mecánica (VM), es conveniente mantener una presión intratorácica (presión meseta <27 mmHg) y volúmenes tidales mínimos necesarios, ya que es importante recordar que la PEEP aumenta el volumen pulmonar y la presión transpulmonar a lo largo del ciclo respiratorio, lo cual magnifica los efectos hemodinámicos de la VM y provoca una elevación continua y proporcional de la RVP.

c) Evitar sobreestimulación del sistema simpático: esto se logra mediante una adecuada sedoanalgesia, normotermia y uso de ivabradina.⁸⁻¹⁰

Si persiste la falla del VD, se deberá establecer un tratamiento selectivo para vasodilatación pulmonar y, de ser necesario, escalar la monitorización de las presiones pulmonares a través

de catéter de arteria pulmonar o mediante ecocardiografía. Entre las opciones farmacéuticas se incluye al óxido nítrico (ON) inhalado, prostaglandinas inhaladas o inhibidores de la fosfodiesterasa II (milrinona) inhalados. Ante la presencia de falla aguda del VD, los vasodilatadores pulmonares selectivos deben ser la primera opción por sobre los vasodilatadores pulmonares sistémicos, ya que estos últimos están más asociados con hipotensión sistémica significativa y, por ende, empeoramiento de la falla del VD.

Una vez lograda la estabilidad hemodinámica (en fase subaguda o crónica), los vasodilatadores pulmonares sistémicos desempeñan un papel importantes en el control óptimo de la hipertensión pulmonar (HTP), siempre tomando en cuenta la patología de base que la condiciona.¹¹

TRATAMIENTO DE CAUSAS SUBYACENTES

En paralelo a las intervenciones mencionadas anteriormente, es necesario tratar las causas subyacentes de la falla del VD. Entre las más comunes se encuentran:

- Progresión de hipertensión pulmonar preexistente: remover los factores que podrían exacerbarla, como los vasodilatadores pulmonares selectivos.
- Eventos embólicos: embolismos pulmonares, grasos, asociados a cementación ósea, de fluido amniótico o de aire/gas; si es viable, realizar trombólisis, establecer medidas de soporte o administrar vasodilatadores pulmonares selectivos.
- Mecanismos retrógrados de falla de ventrículo izquierdo (VI), como son la cardiopatía isquémica o la insuficiencia mitral (IM) severa: debe compensarse la falla cardiaca; de ser necesario, proveer soporte circulatorio mecánico e incluso contemplar opciones quirúrgicas.^{11,12}
- Infartos al miocardio del VD: si hay indicación, realizar revascularización coronaria (síndrome coronario agudo con elevación del ST y/o *shock* cardiogénico), así como medidas de soporte y soporte circulatorio mecánico.

En los escenarios perioperatorios de alto riesgo de tromboembolismo pulmonar, las diferentes opciones terapéuticas (trombólisis, anticoagulación) podrían desencadenar complicaciones hemorrágicas. En dichos casos se requiere individualización y abordaje multidisciplinario (anestesiólogos, intensivistas, cirujanos) de cada paciente, tomando en cuenta el riesgo de mayor deterioro hemodinámico contra el de sangrado. Debe considerarse si el procedimiento quirúrgico implica un alto riesgo de sangrado que atente contra la vida de manera inmediata o si el sangrado postoperatorio podría ser tratado con transfusiones. En caso de que se decida no iniciar anticoagulación y existan datos de sangrado asociado con esta, no deben utilizarse tratamientos procoagulantes, ya que existe un alto riesgo de mayores complicaciones tromboembólicas.¹¹

ABORDAJE DE LA VOLEMIA EN FALLA DE VENTRÍCULO DERECHO

Muchos pacientes con falla de VD se encuentran en la porción descendente de la curva de Frank Starling, por lo que la fluidoterapia debe individualizarse en todos los casos, ya que una terapia no controlada o excesiva puede llevar a dilatación progresiva del VD y, a su vez, a alteraciones en la contractilidad, reducción de la capacidad de llenado del VI y caída del gasto cardiaco.

Los pacientes con falla del VD son dependientes de la precarga, por lo que remover los fluidos de forma agresiva también produce deterioro clínico; con base en esto, el seguimiento ultrasonográfico mediante VExUS permite, rápidamente y a la cabecera del paciente, evaluar la congestión venosa y guiar la terapia hídrica en aquellos en riesgo de alta mortalidad debida a la congestión.

El monitoreo ecocardiográfico (evaluación del gasto cardiaco, volumen sistólico) y del estado de la volemia por este mismo método, ya sea guiado por protocolo VExUS o valorando la respuesta a volumen con la elevación pasiva de las piernas, ayudará a considerar la remoción de líquidos o su administración. Si se decide iniciar fluidoterapia, deben administrarse pequeñas dosis (reto de 100-250 ml); si se elige la remoción de fluidos, deben considerarse intervenciones que sean fáciles de detener (ultrafiltrado por terapia de remplazo renal continuo [TRRC] o fármacos de vida corta [nitroglicerina], antes de iniciar terapias farmacológicas con efecto prolongado (diuréticos).¹⁰⁻¹²

SOPORTE INOTRÓPICO EN FALLA DEL VENTRÍCULO DERECHO

Ante un VD sin evidencia de hipertrofia, la masa muscular disminuida produce pequeños aumentos en la contractilidad con el uso de inotrópicos en comparación con los que se podrían esperar en el VI. Sin embargo, en la falla refractaria del VD, el uso de inotrópicos es necesario para mantener el gasto cardiaco y la perfusión sistémica. Los fármacos de primera línea para estas condiciones, y que ayudan a estabilizar rápidamente la hemodinamia, son los β -miméticos (dobutamina), en titulación cautelosa de vasopresores (norepinefrina) para compensar la caída de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) si están siendo utilizados al mismo tiempo que los inotrópicos debido a su efecto β 2-agonista. Debe evitarse el efecto α 1-agonista (fenilefrina) debido a la posibilidad de aumentar la RVP.^{12,13}

Una vez estabilizada la hemodinamia, si el paciente persiste con datos de disfunción severa de la contractilidad del VD, debe considerarse el inicio de inodilatadores de acción prolongada como los inhibidores de la fosfodiesterasa 3 (milrinona) o los sensibilizadores de los canales de calcio (levosimendán). Hay que tomar las precauciones pertinentes con ambos fármacos debido al riesgo de los efectos de vasodilatación sistémica, en ninguna circunstancia deben utilizarse en forma de bolos y siempre deben ir acompañados de dosis bajas o moderadas de vasopresores para mantener en adecuados rangos las RVS; en este caso, la vasopresina ofrece una adecuada respuesta a dosis intermedias con pobre efecto sobre las resistencias pulmonares, sin rebasar dosis mayores de 2 UI/hora.¹³

ARRITMIAS EN FALLA DE VD

Se documenta un amplio espectro de arritmias, desde las taquicardias supraventriculares (TSV) hasta las taquicardias ventriculares (TV) en casos de falla severa del VD. El principio del tratamiento de estos eventos del ritmo es mantener o lograr el ritmo sinusal, cuando ocurre regurgitación tricúspidea severa (RT) debe evitarse la bradicardia, incluso se sugieren frecuencias entre 80 y 100 latidos por minuto (lpm), lo que ayudará a disminuir la fracción de regurgitación. Situaciones como la taquicardia sinusal, fibrilación auricular (FA) y aleteo (flutter) auricular condicionan aumento del tono simpático debido a una afectación en el llenado del VI y la caída del volumen sistólico, en estos casos la intervención más importante es el tratamiento de la falla del VD y de la causa subyacente, no se recomienda el control de la frecuencia cardiaca con β -bloqueadores o bloqueadores de canales de calcio, ya que estas terapias precipitarían el colapso cardiovascular, más bien se aconseja el uso de amiodarona.¹¹ En caso de un deterioro rápido atribuido a FA o a flutter auricular, se aconseja cardioversión sincronizada; sin embargo, estas medidas resultarán inútiles o temporales mientras no se corrija la causa subyacente que desencadenó la taquiarritmia. Si se trata de pacientes despiertos y no intubados, debe considerarse el riesgo asociado a estados con afectación cardiopulmonar. En este contexto, el fármaco de elección es la ketamina vía intravenosa a dosis de 5-10 mg.¹³

Las bradiarritmias en el contexto de falla del VD son signo ignominioso de un estado terminal o daño severo al sistema de conducción debido a un infarto del VD. El tratamiento requiere la corrección rápida de la bradicardia, garantizando una adecuada presión arterial sistémica, disminuyendo la RVP y tratando la causa subyacente de la falla del VD. Debe considerarse de manera temprana la colocación de un marcapasos transcutáneo, seguida de la colocación de un marcapasos transvenoso, anticipando dificultades técnicas ante una eventual hipertensión pulmonar y la posibilidad de arritmias malignas, por lo cual el uso del ultrasonido para la colocación y guía de este dispositivo resulta fundamental.¹²⁻¹⁴

INDUCCIÓN ANESTÉSICA EN EL PACIENTE CON FALLA DEL VENTRÍCULO DERECHO

El potencial colapso hemodinámico y cardiaco es real en los pacientes con falla del VD que requieren inducción anestésica para proceder a la intubación. Antes de proceder a la intubación, deben ser agotadas las opciones terapéuticas no invasivas para mejorar el intercambio gaseoso (cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva) y contar con un plan de apoyo en caso de deterioro hemodinámico durante el procedimiento.^{13,14}

Estos pacientes se beneficiarán de una inducción anestésica lenta que garantice el adecuado estado hemodinámico; se recomienda un monitoreo invasivo de la presión arterial y, en caso de deterioro hemodinámico, establecer un acceso venoso central. Para garantizar una adecuada presión arterial se sugiere el uso de vasopresores (norepinefrina) antes de iniciar la inducción anestésica con agentes neutrales (ketamina, etomidato) de preferencia, sin

olvidar que todos los agentes anestésicos pueden producir deterioro hemodinámico, por lo que no se recomiendan utilizar grandes bolos y siempre trabajar con una titulación para dosis respuesta. Si el paciente se encuentra en periodo de apnea, deben evitarse la hiper-capnia y la hipoxia; si el paciente fue sometido a dosis de bloqueador neuromuscular, el compromiso hemodinámico sólo se manifestará una vez que se haya iniciado la ventilación con presión positiva (Figura 2).^{11,12,15}

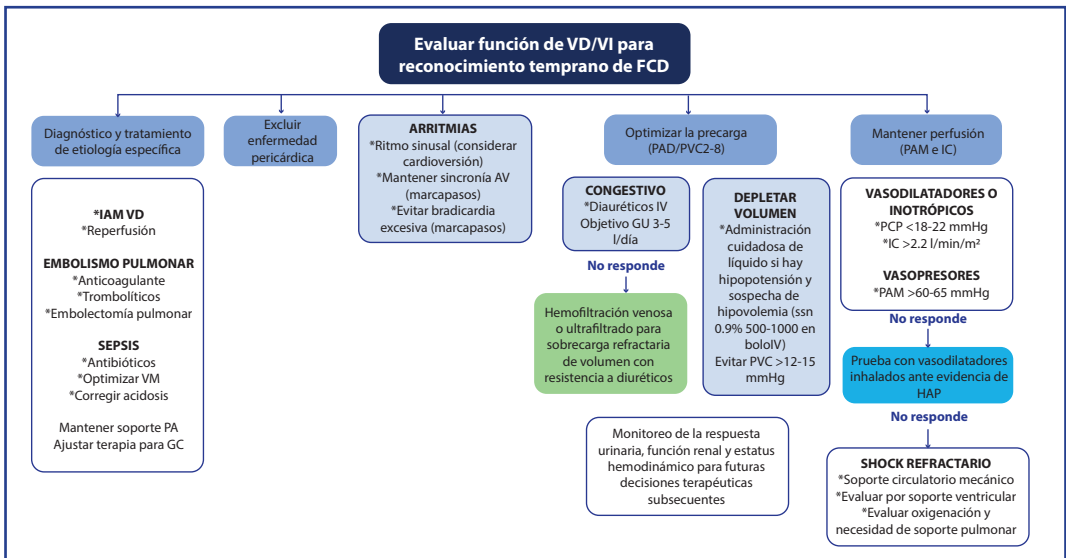


Figura 2. Abordaje de la falla cardiaca derecha.
Fuente: imagen tomada y modificada de Konstam et al., 2018.¹⁴

ESTRATEGIAS DE RESCATE PARA FALLA REFRACTARIA DEL VENTRÍCULO DERECHO

En algunos pacientes no se logra la estabilización del estado hemodinámico, ni de la falla cardiaca a pesar de las medidas previamente recomendadas; en aquellos con causa evidentemente reversible de la falla del VD y sin daño orgánico irreversible, debe considerarse la terapia con soporte circulatorio mecánico (SCM). Existen varios tipos de soporte, como la oxigenación con membrana extracorpórea veno-arterial (VA-ECMO), IMPELLA para el VI o IMPELLA para el VD. El uso del balón intraaórtico de contrapulsación (BIAP) es controversial ya que, aunque su uso permite aumentar la perfusión coronaria del VI y del VD,

no hay suficiente información confiable que demuestre su eficacia en falla del VD y particularmente en falla biventricular, por lo que generalmente se escala a la terapia con SCM (**Figura 3**).^{5,12,14}

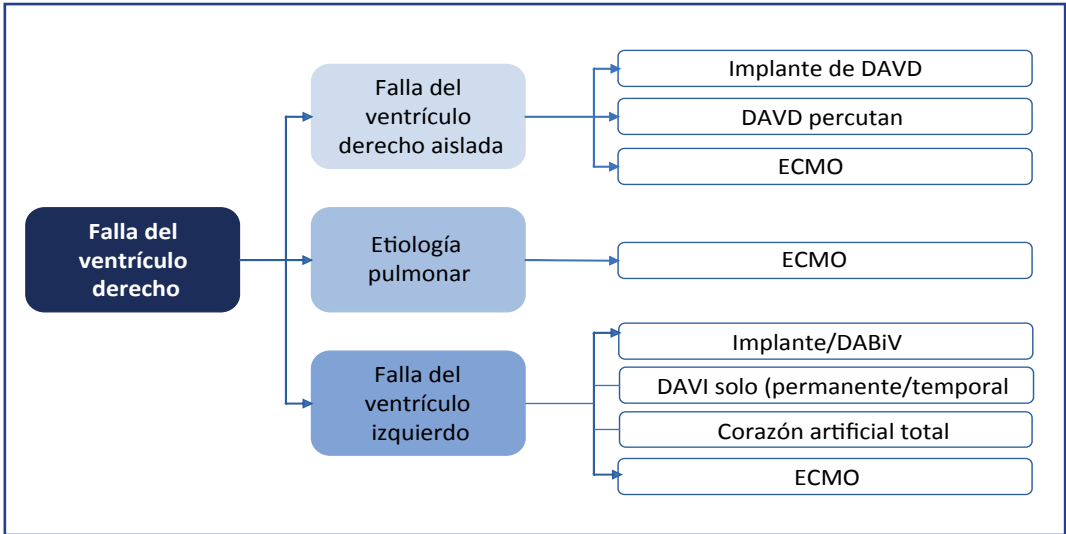


Figura 3. Opciones de soporte mecánico circulatorio.
Fuente: imagen tomada y modificada de Konstam et al., 2018.¹⁴

CONCLUSIONES

El ventrículo derecho ha sido poco valorado, a pesar de que su falla, aguda o crónica, afecta de manera significativa el funcionamiento del corazón. El ventrículo derecho es particularmente vulnerable a cambios de presión y volumen, por lo que entender las fisiopatologías que más daño le causan, como la hipervolemia (congestión), la hipoxemia y la hipercapnia, permite instaurar medidas y terapias más tempranas y contundentes de protección, así como evaluar el efecto de fármacos inotrópicos, vasopresores, ultrafiltrado e infusiones de diuréticos para establecer oportunamente la necesidad de un dispositivo de asistencia ventricular.

FUENTES CONSULTADAS

1. Tabucanon T, Tang WHW. Right heart failure and cardiorenal syndrome. *Cardiol Clin.* 2020;38(2):185-202.
2. Harvey W. *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis en Animalibus.* Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1628.
3. Kholdani CA, Fares WH. Management of right heart failure in the intensive care unit. *Clin Chest Med.* 2015;36(3):511-520.
4. Lin W, Poh AL, Tang WHW. Novel insights and treatment strategies for right heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2018;15(3):141-155.
5. Ibrahim BS. Right ventricular failure. *ESC Eur Soc Cardiol.* 2016;14(32).
6. Panagiotis Manolopoulos P, Boutsikos I, Boutsikos P et al. Current use and advances in vasopressors and inotropes support in shock. *J Emerg Crit Care Med.* 2020;4:20.
7. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal ND, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008;117(11):1436-1448.
8. Wanner PM, Filipovic M. The right ventricle – you may forget it, but it will not forget you. *J Clin Med.* 2020;9(2):432.
9. Foschi M, Di Mauro M, Tancredi F et al. The dark side of the moon: the right ventricle. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2017;4(4):18.
10. Arrigo M, Huber LC, Winnik S et al. Right ventricular failure: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Card Fail Rev.* 2019;5(3):140-146.
11. Zong P, Tune JD, Downey HF. Mechanisms of oxygen demand/supply balance in the right ventricle. *Exp Biol Med (Maywood).* 2005;230(8):507-519.
12. Lahm T, Douglas IS, Archer SL et al. Assessment of right ventricular function in the research setting: knowledge gaps and pathways forward. An official American Thoracic Society research statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(4):e15-e43.
13. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E et al. Anatomy, function, and dysfunction of the right ventricle: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(12):1463-1482.
14. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(20):e578-e622.
15. El Hajj MC, Viray MC, Tedford RJ. Right heart failure: a hemodynamic review. *Cardiol Clin.* 2020;38(2):161-173.

CIRUGÍA VIDEOASISTIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Francina Valezka Bolaños Morales, Edwin Gustavo Barrientos Morales, Liliana Denisse Valencia Sánchez, Francisco Javier Armas Zárate, Julio Herrera Zamora

*Que el corazón no se pase de moda,
que los otoños te doren la piel.
Que cada noche sea noche de bodas,
que no se ponga la luna de miel.*

Joaquín Sabina

RESUMEN

La cirugía mínimamente invasiva está considerada como uno de los hitos más importantes de la cirugía en los últimos décadas. En este sentido, operar en la cavidad torácica de los niños ha cambiado drásticamente, desde un abordaje abierto hasta un procedimiento completamente toracoscópico en poco más de 30 años. En los pacientes pediátricos, los procedimientos toracoscópicos alguna vez se consideraron una práctica “de vanguardia”, pero ahora, luego de dos décadas de intenso desarrollo, son el estándar de atención para muchas enfermedades en pacientes pediátricos en centros quirúrgicos pediátricos avanzados.

HISTORIA

El concepto de toracoscopía fue introducido por primera vez hace más de cien años por un médico sueco, Hans Christian Jacobaeus. En 1910, informó su experiencia inicial después de insertar un cistoscopio en la cavidad pleural para realizar la lisis de una adherencia

pleural tuberculosa como parte del tratamiento. Pero no fue sino hasta casi 70 años después, en 1976, cuando Rodgers y Talbert pusieron en práctica la toracoscopia por primera vez en pacientes pediátricos. En esta etapa temprana, los procedimientos toracoscópicos en niños sólo se limitaban a biopsias pulmonares, evaluación de lesiones torácicas o pulmonares y decorticación regional de un empiema. A pesar del creciente reconocimiento de sus ventajas potenciales, no obtuvo una amplia aceptación o popularidad debido a las dificultades técnicas y anestésicas.¹

Los problemas técnicos y estructurales retrasaron la introducción de esta técnica quirúrgica en el tratamiento de pacientes pediátricos, especialmente en el campo de la resección pulmonar. Se habla de cirugía toracoscópica cuando en la intervención quirúrgica se utilizan únicamente incisiones en los espacios intercostales y de VATS (*video asistid thoracic surgery*) cuando además, se utiliza un aditamento para separar las costillas. La aplicación de procedimientos VATS en niños se describe comúnmente para casi todas las indicaciones en cirugía torácica pediátrica.²

INDICACIONES

La utilización de los procedimientos por toracoscopia o videotoracoscopia se muestran en la **Tabla 1**.

VENTAJAS

Entre los beneficios de las operaciones toracoscópicas destacan una mejor visualización de las estructuras, así como menos dolor y sangrado. Las pequeñas incisiones no sólo significaron cicatrices quirúrgicas casi invisibles, sino que el dolor asociado con la toracotomía tradicional se redujo considerablemente.³ Además, la reducción de la longitud de la herida disminuyó los riesgos de infección y dehiscencia de la herida, las estadías hospitalarias fueron más cortas y la recuperación más rápida.⁴

LIMITACIONES

La toracoscopia enfrenta los mismos desafíos de cualquier cirugía mínimamente invasiva en general, entre los que se incluyen la falta de visión tridimensional, la retroalimentación reducida de la sensación táctil y la prolongada curva de aprendizaje para los cirujanos toracoscópicos pediátricos. Por añadidura, el tamaño del cuerpo de los pacientes pediátricos vuelve aún más retador el procedimiento: el cuerpo de un niño pequeño, con la mitad de la estatura de un adulto, proporciona una octava parte del espacio toracoscópico de trabajo, mientras que las dificultades encontradas al manipular instrumentos dentro del tórax de un recién nacido son obvias.^{4,5} Además, la capacidad de lograr una ventilación unipulmonar

Tabla 1. Procedimientos VATS pediátricos descritos en la literatura

Indicación	Procedimiento
Atresia esofágica	Cierre o resección anastomosis de fístula
Duplicación esofágica	Resección
Divertículo esofágico	Resección
Estenosis esofágica	Esofagectomía y/o ascenso
Enfermedades pulmonares	Lobectomía
Secuestro pulmonar	Resección
Quiste broncogénico	Resección
Empiema	Dercorticación
Neumotórax	Pleurodesis
Hernia diafragmática	Plastia diafragmática
Parálisis / eventración diafragmática	Plicatura diafragmática
Quiste pericárdico	Resección
Persistencia de conducto arterioso	Ligadura del conducto arterioso
Hiperhidrosis	Simpatectomía
Quilotórax	Ligadura de conducto torácico
Reflujo gastroesofágico	Funduplicatura
Acalasia	Cardiomiotomía
Miastenia gravis	Timectomía
Deformidades vertebrales	Corrección
Neoplasias	Biopsia o resección

VATS: video asistid thoracic surgery.

Fuente: elaborada con información de Kugler, 2018.²

adecuada también constituye una limitación. Esta situación se resolvió parcialmente al crear más espacio y reducir el tamaño de los instrumentos, lo que permitió movimientos más finos y ergonómicos.⁵

El control seguro de la vasculatura mayor y otros pasajes continúa siendo un desafío importante incluso para los cirujanos experimentados, especialmente en el caso de la lobectomía toracoscópica. Por ejemplo, la grapadora endoscópica para tomar el control de los vasos pulmonares y los bronquios puede utilizarse cómodamente en adultos; sin embargo, este dispositivo resulta a menudo demasiado grande para usarlo en niños, ya que se requiere un puerto trocar de 12 mm y al menos 5 cm de espacio intratorácico para abrirlo por completo.⁵ Nuevos dispositivos de sellado, como LigaSure (Covidien, Estados Unidos), EnSeal (Ethicon, Estados Unidos) y Thunderbeat (Olympus, Japón), permiten el sellado seguro de los vasos pulmonares principales de hasta 7 mm de diámetro, reemplazando los endoclips, que pueden desprenderse durante la disección. Estos dispositivos de sellado de energía también disminuyen las dificultades técnicas durante la realización de lobectomías complejas, ya que han demostrado ser seguros y eficientes para sellar tejidos pulmonares y dividir fisuras incompletas.⁶ Aun así, una comprensión completa de las relaciones anatómicas tridimensionales y la precisión en la disección de tejidos sigue siendo la clave del éxito.

CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS

La evaluación preoperatoria de la función pulmonar resulta de gran utilidad en pacientes adultos para determinar su aptitud para la cirugía torácica, la necesidad de soporte respiratorio postoperatorio o los riesgos de complicaciones postoperatorias; sin embargo, en pacientes pediátricos esta prueba es limitada debido a la continua dificultad para realizar pruebas formales de función pulmonar (PFT) en niños más pequeños y a la falta de utilidad demostrada de estas evaluaciones para predecir resultados en la población pediátrica general.⁷

La cirugía toracoscópica pediátrica no se trata sólo de refinamientos quirúrgicos; las técnicas anestésicas también desempeñan un papel importante para lograr un procedimiento exitoso. En el manejo quirúrgico de muchas condiciones torácicas, la ventilación unipulmonar es un requisito indispensable para crear un espacio torácico adecuado. Las técnicas y los dispositivos para establecer la ventilación unipulmonar en niños varían significativamente de acuerdo con el tamaño del paciente y la necesidad de espacio de acuerdo con cada cirujano. Entre las técnicas más comunes destacan la intubación endobronquial o del tronco principal y la colocación de un bloqueador bronquial o de un tubo de doble luz.⁸

Las estrategias de colocación incluyen pasar el tubo endotraqueal sobre un endoscopio de fibra óptica flexible hacia el bronquio principal deseado, avance ciego con auscultación o colocación mediante fluoroscopia para dirigir el tubo endotraqueal hacia el bronquio elegido.⁹ Los inconvenientes del abordaje endobronquial incluyen: incapacidad para cambiar rápidamente de ventilación de un pulmón a ventilación de dos pulmones, oclusión de la luz del tubo endotraqueal con sangre o secreciones que conducen a hipoventilación e hipoxemia, lesión del bronquio por un tubo endotraqueal de gran tamaño y, finalmente,

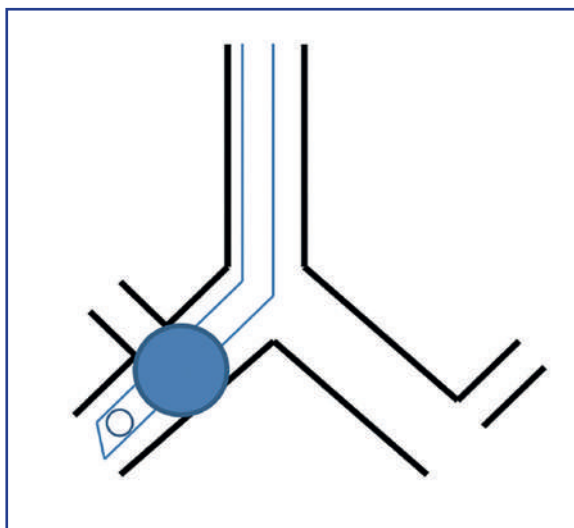


Figura 1. Diagrama esquemático del manguito del tubo endotraqueal avanzado hacia el tronco principal derecho y "cortando" el lóbulo superior.

Fuente: imagen elaborada por los autores.

amputación del lóbulo superior debido a su proximidad a la carina a medida que el tubo endotraqueal avanza hacia el bronquio deseado, lo que provoca hipoventilación y, posiblemente, hipoxemia (**Figura 1**).⁸

La anestesia general se realiza con ventilación unilateral mediante la introducción de tubo endotraqueobronquial de doble luz (Bronco-Cath) o bien mediante la utilización de una sonda endotraqueal habitual (Rusch 8.5 con globo de baja presión) y la introducción bajo guía broncoscópica de un catéter de embolectomía (Fogarty F7), alojado en el bronquio principal del pulmón ipsilateral al lado operado (**Tabla 2**).⁸

Nuevos dispositivos basados en bloqueadores bronquiales disponibles para uso en niños incluyen el tubo Univent™ y el EZBlocker. El tubo Univent™ es un bloqueador bronquial que básicamente está conectado a un tubo endotraqueal de un solo lumen y la unidad se coloca por laringoscopia mientras el bloqueador se hace avanzar fuera del dispositivo hacia el bronquio principal deseado bajo visión directa con un endoscopio de fibra óptica flexible. Desafortunadamente, el gran tamaño del tubo Univent™, incluso el más pequeño, corresponde al tamaño exterior de un tubo endotraqueal 6.0, lo que limita su uso en niños menores de 6 o 7 años (**Figura 2**).⁹

Por otro lado, el EZ-blocker es un dispositivo basado en un catéter de 7 Fr con dos balones oclusivos separados, diseñados para descansar sobre la carina (**Figura 3**). Una vez en posición, puede inflarse uno u otro globo para aislar el pulmón deseado. Los avances recientes

Tabla 2. Dispositivos de vía aérea para ventilación de un solo pulmón en pacientes pediátricos

Edades	TET	Tamaño BB (localización)	Bloqueador E-Z®	Tubo de doble lumen
Recién nacidos	3	3 Fr (E)	-	-
0-2	3.5-4.0	3-5 Fr (E)	-	-
2-6	4.0-5.0	5 Fr (E/I)	-	-
6-8	5.0-6.0	5 FR (I)	E	-
8-10	6.0-6.5	7 Fr (E/I)	E	26 Fr
10-12	6.5-7.0	7 Fr (I)	E/I	26-28 Fr
> 12	7.0-7.5	7-9 Fr (E/I)	E/I	32-35 Fr

TET: tubo endotraqueal; BB: bloqueador bronquial; Fr: french; E: extraluminal; I: intraluminal.

Fuente: elaborada con información de Murray-Torres et al., 2021.⁷



Figura 2. Intubación y colocación de bloqueador bronquial.

Fuente: Archivo fotográfico de la Subdirección de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

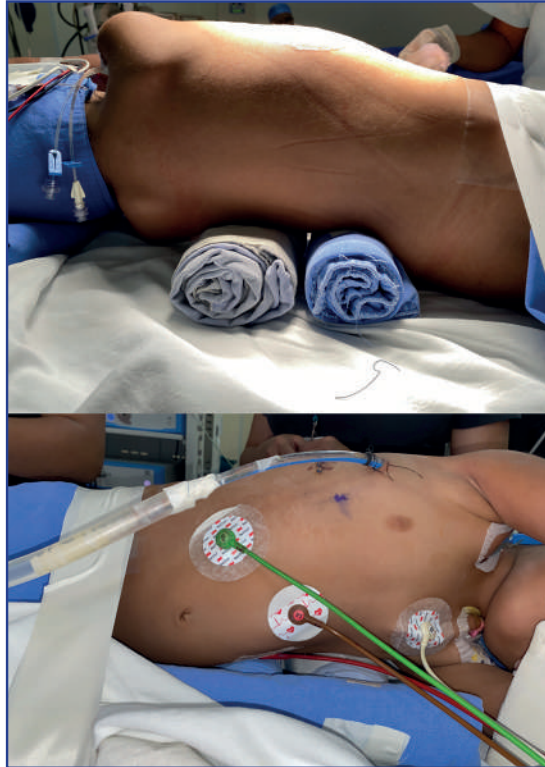


Figura 3. Posición decúbito lateral izquierda para torascopía con flexión que permite ampliar los espacios intercostales y, a su vez, el descenso de la cadera.
Fuente: Archivo fotográfico de la Subdirección de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

en los enfoques extraluminares han permitido que este dispositivo se use en niños de hasta 6 años.⁷

El Arndt Endobronchial Blocker® es un bloqueador con un globo en la punta y un lumen interior a través del cual se ha pasado un cable con un extremo en bucle. Se acompaña de un adaptador (Arndt Multi-port Adaptor®, Cook Critical Care) que permite la introducción de un fibrobroncoscopio óptico (FOB) por un puerto, el bloqueador bronquial por un segundo puerto y la conexión del TET al circuito del ventilador por un tercer puerto.⁸

En un método común de colocación, después de intubar la tráquea del paciente, el adaptador se conecta al TET y se inicia la ventilación. El bloqueador bronquial se pasa por su puerto y se coloca en la entrada del TET. Se pasa un FOB a través de su puerto respectivo y

luego a través del lazo de alambre al final del bloqueador bronquial de Arndt. El FOB y el bloqueador se pasan a través del TET y la tráquea hacia el bronquio principal deseado con el lazo de alambre guiando el bloqueador bronquial a su posición. Una vez que el FOB está ubicado en el bronquio elegido, el bloqueador se avanza fuera de su extremo y el globo de baja presión y alto volumen se infla bajo visualización FOB (**Figura 2**).⁹

POSICIÓN

La cirugía toracoscópica debe realizarse en la posición que permita un acceso óptimo al área de interés.^{10,11} Para la mayoría de los procedimientos pulmonares, se utiliza la posición en decúbito lateral derecho o izquierdo (**Figura 4A**), ya que provee una excelente visualización y permite el acceso a toda la superficie pulmonar; se colocan dos rollos de tela debajo del costado para proteger al paciente de lesión del plexo y lograr una mayor apertura de los espacios intercostales. Esta posición es también la más favorable para procedimientos pleurales como pleurodesis y decorticaciones o para cirugías que requieran acceso a toda la cavidad torácica.¹²

Para abordar el mediastino anterior, el paciente debe estar colocado en posición supina con el lado afectado elevado de 20 a 30° (**Figura 4B**), lo que ofrece una excelente visualización a

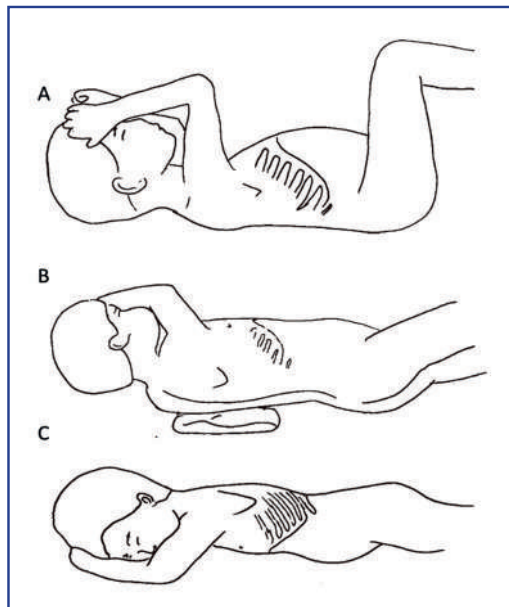


Figura 4. Posiciones quirúrgicas: A) decúbito lateral; B) acceso a mediastino anterior; C) acceso a mediastino posterior. Fuente: imagen tomada de Rothenberg et al., 2009.¹⁰

todo el mediastino anterior y permite que la gravedad retraiga el pulmón hacia una posición inferior y posterior sin necesidad de utilizar retractores pulmonares.

Los trocares deben colocarse posteriormente, entre la línea axilar anterior y media. Esta posición es la más utilizada para realizar timectomía, resección o biopsia de tumores mediastinales anterior y acceder a los linfonodos mediastinales.



Figura 5. Posicionamiento de los instrumentos y monitores para su adecuada movilización.
Fuente: Archivo de imágenes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Para el mediastino posterior (tumores mediastinales posteriores, cirugía esofágica o del hiato esofágico), debe colocarse al paciente en decúbito prono con ligera elevación del sitio afectado (**Figura 4C**). Esta posición permite una adecuada exposición y acceso sin requerir retractores accesorios, aunque si se requiere, se puede abrir más espacio añadiendo Trendelenburg o Trendelenburg invertido.^{10,11}

Ya decidida la posición más adecuada para el procedimiento a realizar, debe flexionarse la mesa quirúrgica, con el objetivo de ampliar los espacios intercostales y, a su vez, permitir el descenso de la cadera para una adecuada movilización del instrumental quirúrgico y del

toracoscopio (**Figura 5**).^{10,13} Cuando el paciente se encuentre adecuadamente posicionado, se fija a la mesa quirúrgica con un cinturón o tela adhesiva.

Para la mayoría de las toracoscopias se utilizan dos monitores, uno en cada lado de la mesa quirúrgica; si se cuenta con un solo monitor, este debe centrarse para que todos los involucrados puedan ver la pantalla desde sus posiciones. El cirujano siempre va enfrente del lado que va a operar, junto a él está la cámara, lo que es muy importante porque son los ojos del cirujano; los ayudantes se colocan en posición contralateral al sitio en donde se va a trabajar para estar alineados con la cámara y el sitio de disección, así evitan maniobrar en espejo y se brinda ergonomía al momento de realizar la cirugía.^{10,12}

COLOCACIÓN DE TROCARES

La ubicación de los trocares varía según el procedimiento y el sitio de la lesión, por lo que la colocación de las incisiones debe permitir un acceso óptimo al sitio de la lesión, además de una adecuada movilidad y extensión según sea necesario. La planeación preoperatoria se realiza con tomografía de tórax, así como la decisión sobre el número y la ubicación de las incisiones y la consideración de la VATS uniportal.^{10,12,14}

Inicialmente se realiza una incisión de 5 a 10 mm en quinto espacio intercostal para la introducción de un trocar bajo visión directa, por donde se introduce el toracoscopio (angulado de 30°); se realiza la toracoscopia y una exploración preliminar para la decisión de la colocación de los otros puertos de trabajo. La triangulación de los puertos en los pacientes pediátricos se realiza formando un ángulo agudo entre el segundo y tercer dedo, siendo el vértice el puerto de trabajo (A), el segundo dedo el puerto de la lente (B) y el tercero donde se colocaría una segunda sonda o puerto de trabajo de ser necesario (C) (**Figura 6**). La conformación de este diamante favorece la movilización y rotación del puerto de visión, permitiendo una adecuada exposición de toda la cavidad torácica.¹⁰

Como el diámetro del tórax del niño es pequeño, se localiza la punta de la escápula, se pone el vértice en el quinto espacio intercostal y se hace una incisión de 3 cm en donde se coloca un separador de Alexis y entre los dedos índice y medio se colocan los puertos de trabajo. En la punta del dedo índice y con dirección hacia el ombligo se hace el trocar de 10.5 donde irá la cámara; este orificio servirá para colocar la sonda pleural anterior. Donde termina el dedo medio se pone un puerto de trabajo de 1 cm, por donde se introducirán diferentes pinzas para bajar el diafragma; este orificio servirá al final para colocar la sonda posterior (**Figura 6**).

RECOMENDACIONES

En ocasiones pueden utilizarse los sitios de incisiones previos para colocar las sondas sin realizar más orificios. No se recomienda colocar puertos posteriores por detrás de la espina ilíaca, ya que los espacios intercostales son más estrechos y no permiten una apertura adecuada del instrumental; además, se relaciona con mayor dolor postquirúrgico.¹⁰

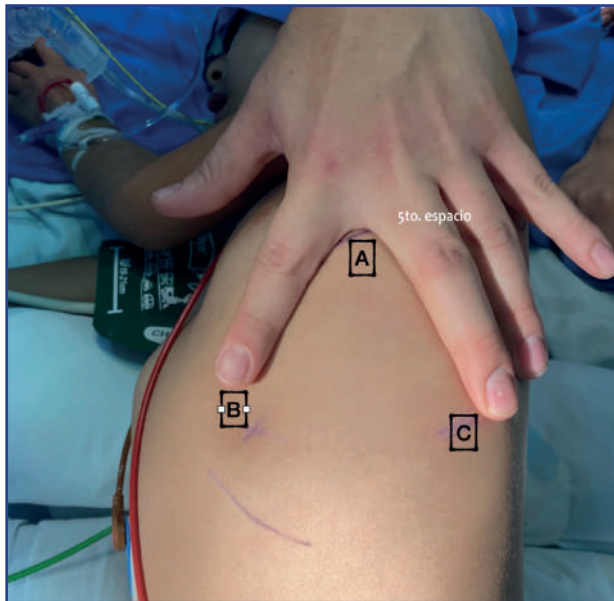


Figura 6. A) Incisión de trabajo (2-3 cm). Aquí es el 5to espacio intercostal; B) puerto de visión (1 cm) con el dedo índice dirigido hacia el ombligo; C) puerto accesorio (1 cm). El dedo medio se dirige hacia la espina iliaca anterosuperior, puerto de trabajo.
Fuente: Archivo de imágenes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Es importante tomar en cuenta el diámetro y la articulación de las engrapadoras endoscópicas para el tamaño del paciente; se recomienda el uso de engrapadoras vasculares para engrapar estructuras vasculares y pulmón.¹³

INSTRUMENTAL QUIRÚRGICO

En ocasiones, el equipo de toracoscopia es básicamente el mismo que para laparoscopia, por lo que pueden utilizarse trocares de 5-10.5 mm.¹⁰ Actualmente existe un amplio abanico de instrumental para toracoscopia o cirugía torácica de mínima invasión y, aunque están diseñados para pacientes adultos, tienen mayor longitud, menor diámetro y amplia apertura de las ramas distales dentro del tórax, lo que aumenta su movilidad y versatilidad (**Figura 7**).

De igual forma, puede utilizarse el instrumental de electrocirugía (cauterio mono y bipolar, coagulación ultrasónica y Ligasure), el cual permite una disección segura y una coagulación adecuada.¹⁰

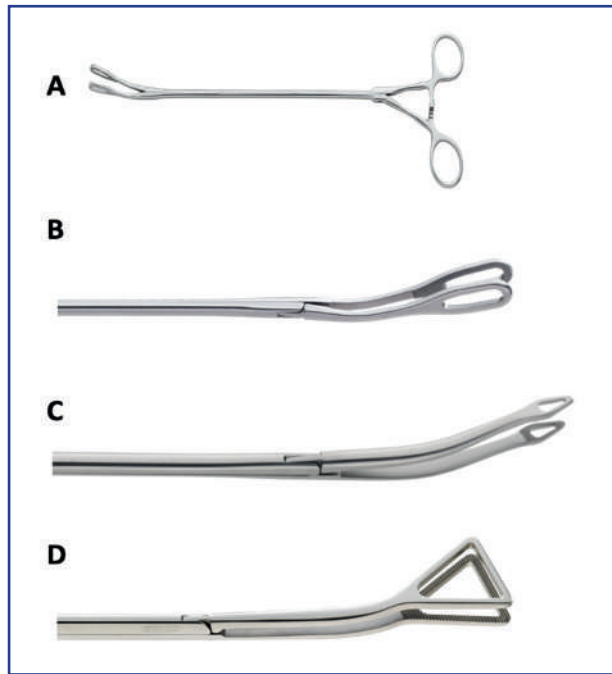


Figura 7. Instrumental de mínima invasión torácica. A-B) lung grasper; C) snake dissector; D) Duval grasper (Scanlan®). Fuente: Archivo de imágenes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Generalmente se realiza una incisión (puerto de trabajo) de 2-4 cm que permita la colocación de un retractor de tejidos blandos (Alexis® o SurgiSleeve®) (**Figura 8**). El retractor permite la protección de los bordes quirúrgicos con una retracción gentil que no causa compresión de las estructuras neurovasculares intercostales y no requiere la introducción de un separador rígido (Finocchietto), lo que a su vez provee protección a la herida, limitando infecciones o implantes tumorales, y permite la palpación digital de lesiones pulmonares, introducción de instrumental quirúrgico y extracción de la pieza quirúrgica.^{10,13,15}

En ocasiones, la intubación selectiva fracasa, por lo que debe realizarse insuflación con CO₂ para realizar un capnotórax y crear el colapso pulmonar necesario para lograr una adecuada exposición de la cavidad torácica. Se utiliza una presión de 8 mmHg, o lo mínimo necesario para visualizar adecuadamente el espacio sin que se dé una inestabilidad hemodinámica; siempre debe monitorizarse el CO₂. En estos casos se utilizan trocares convencionales de laparoscopia de 5 y 10 mm o thoracoport de 5 y 10.5.^{10,16}

En la mayoría de los casos pediátricos suelen utilizarse pinzas de anillos curvas, aspiradores de adulto y, si se tiene a la mano pinzas Randall, estas se asemejan a las de anillos, pero al ser más delgadas pueden resultar más útiles.

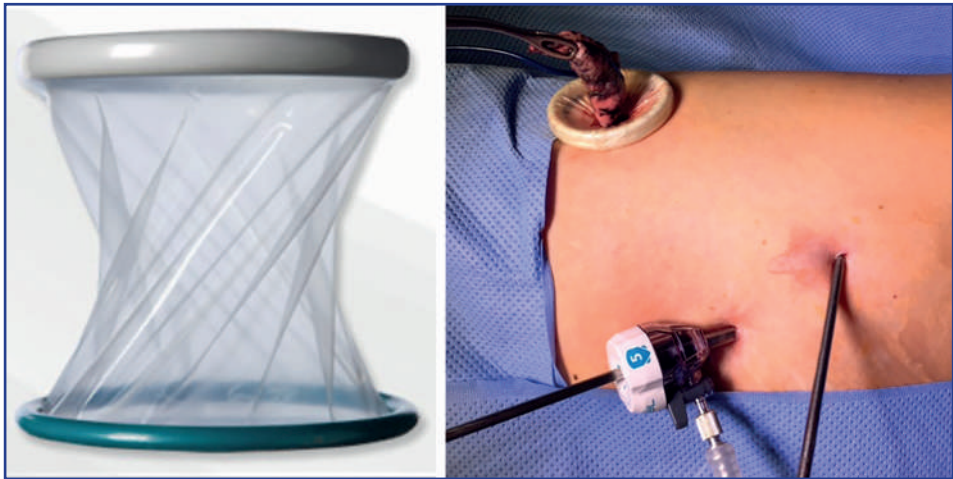


Figura 8. Retractor de tejidos blandos (Alexis®).

Fuente: Archivo de imágenes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Los recientes avances en tecnología y técnicas endoscópicas han permitido realizar casi cualquier procedimiento intratorácico pediátrico con técnicas de mínima invasión, reduciendo tanto el tiempo de estancia hospitalaria como la morbilidad postoperatoria, además de mejorar la mecánica ventilatoria postoperatoria.^{11,16-19}

La cirugía toracoscópica ofrece un mejor control del dolor que una cirugía abierta; sin embargo, siempre se recomienda infiltrar con anestesia local previo a la realización de la incisión y colocación de los puertos de trabajo.

La rehabilitación pulmonar se debe iniciar desde el primer día posoperatorio; por lo que se insiste en la movilización temprana del paciente y estimular el llanto en lactantes para mejorar la rehabilitación pulmonar.¹⁰

VIDEOTORACOSCOPIA POR UN PUERTO

La cirugía por un solo puerto ha demostrado una clara ventaja en la población adulta al reducir la morbimortalidad y mejorar el control del dolor posoperatorio en comparación con la toracotomía, además de que deja resultados más estéticos que la cirugía multipuerto. La cirugía uniportal no se ha generalizado en la población pediátrica y la literatura sobre el

tema es escasa; sin embargo, se estima que los resultados en población adulta pueden ser reproducibles en población pediátrica. La curva de aprendizaje en la población pediátrica es cada vez mayor, aunque por el momento se recomienda en servicios con alto volumen de cirugía toracoscópica pediátrica.¹⁴

CONCLUSIONES

La cirugía mínimamente invasiva en niños ha evolucionado drásticamente de un abordaje abierto a un procedimiento toracoscópico por completo. Entre los mayores beneficios cabe destacar una mejor visualización de las estructuras, menos dolor y sangrado gracias a incisiones más pequeñas. Además, la significativa disminución de la longitud total de la herida y la tensión reduce los riesgos de infección y dehiscencia, asociados con estadías hospitalarias más cortas y recuperaciones prontas. Por estas razones, la cirugía mínimamente invasiva se ha convertido en el estándar de atención para muchas enfermedades de pacientes pediátricos en centros quirúrgicos avanzados.

FUENTES CONSULTADAS

1. Lau CT, Leung J, Hui TWC, Wong KKY. Thoracoscopic operations in children. *Hong Kong Med J*. 2014;20(3):234-240.
2. Kugler C. Minimal-invasive thoracic surgery in pediatric patients. *J Vis Surg*. 2018;4:10.
3. Lawal TA, Gosemann JH, Kuebler JF et al. Thoracoscopy versus thoracotomy improves midterm musculoskeletal status and cosmesis in infants and children. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(1):224-228.
4. Koizumi K, Haraguchi S, Hirata T et al. Thoracoscopic surgery in children. *J Nippon Med Sch*. 2005;72(1):34-42.
5. Rothenberg SS. First decade's experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children. *J Pediatr Surg*. 2008;43(1):40-44.
6. Bignon H, Buela E, Martínez-Fierro M. Which is the best vessel-sealing method for pediatric thoracoscopic lobectomy? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2010;20(4):395-398.
7. Murray-Torres TM, Winch PD, Naguib AN, Tobias JD. Anesthesia for thoracic surgery in infants and children. *Saudi J Anaesth*. 2021;15(3):283-299.
8. Piccioni F, Templeton TW, Morris B, Valenza F. Pediatric thoracic anesthesia: airway management for lung isolation and postoperative analgesia. *Pediatr Med*. 2019;2:23.
9. Kubota H, Kubota Y, Ishida H et al. Selective blind endobronchial intubation in children and adults. *Anesthesiology*. 1987;67(4):587-589.
10. Rothenberg SS. Thoracoscopic surgery. En Parikh DH, Crabbe CG, Auld AW, Rothenberg SS (eds.). *Pediatric Thoracic Surgery*. Springer, 2009:75-80.
11. Bawazir OA. Thoracoscopy in pediatrics: surgical perspectives. *Ann Thorac Med*. 2019;14(4):239-247.
12. Bertolaccini L, Pardolesi A. Approaches to the thoracic cavities. *Pediatr Med*. 2019;2:9.
13. Lau CT, Wong KKY. Pediatric minimal invasive surgery – thoracoscopic lobectomy. *Ann Laparosc Endosc Surg*. 2018;3:94.
14. Casal-Beloy I, Míguez Fortes L, Gómez Tellado MA, González Rivas D. Thinking uniportal in pediatric thoracic surgery. *Pediatr Med*. 2019;2:13.
15. Riccipetoni G, Bertozzi M, Gazzaneo M et al. The role of video-assisted thoracoscopic surgery in pediatric oncology: single-center experience and review of the literature. *Front Pediatr*. 2021;9:721914.
16. Sato T, Kazama T, Fukuzawa T et al. Mediastinal tumor resection via open or video-assisted surgery in 31 pediatric cases: Experiences at a single institution. *J Pediatr Surg*. 2016;51(4):530-533.
17. Adams S, Jobson M, Sangnawakij P et al. Does thoracoscopy have advantages over open surgery for asymptomatic congenital lung malformations? An analysis of 1626 resections. *J Pediatr Surg*. 2017;52(2):247-251.
18. Bratu I, Laberge JM, Flageole H, Bouchard S. Foregut duplications: is there an advantage to thoracoscopic resection? *J Pediatr Surg*. 2005;40(1):138-141.
19. Rahman N, Lakhoo K. Comparison between open and thoracoscopic resection of congenital lung lesions. *J Pediatr Surg*. 2009;44(2):333-336.

CIRUGÍA ROBÓTICA TORÁCICA

Francina Valezka Bolaños Morales, Jesús Carranza Sarmina, Luis Iván Waldo Hernández, Francisco Javier Armas Zárate, Guillermo Edmundo Castrillo Hernández, Guillermo Oscar Garza Jiménez, Julio Herrera Zamora, Patricio Javier Santillán Doherty

*Esperaré a que vuelvas
y por favor, recuerda
que soy como un muñeco
que necesita cuerda.*

Pedro Infante

RESUMEN

La cirugía robótica ha revolucionado la forma de realizar cirugías en las diferentes especialidades, contrario al uso de la cirugía videoasistida, en la que existía mucha resistencia por parte de los cirujanos en los años noventa. El desarrollo de la cirugía robótica ha sido increíblemente rápido y ha demostrado poseer numerosas ventajas que ayudan a mejorar las habilidades quirúrgicas de los cirujanos, aún en aquellos que nunca han tenido un contacto con sistemas videoasistidos.

HISTORIA DE LA ROBÓTICA

En 1921, Karel Capek introdujo el término “robot” en su obra *Robots universales rossum*. Dicho término proviene de la palabra checa *robot*, que significa trabajo. Años más tarde, en 1942, Isaac Asimov se inspiró en la obra de Capek para definir el término “robótica”, estableciendo las tres leyes de la robótica en sus libros *Círculo vicioso* y *Yo, robot*. A pesar de ser un término relativamente nuevo, las máquinas autónomas datan del año 400 a.C., ejemplo

de esto es el primer artefacto de vuelo autopropulsado construido por Arquitas de Tarento, un pájaro de madera que funcionaba con vapor y era capaz de recorrer 200 metros.¹ Sin embargo, el primer robot capaz de imitar los movimientos humanos de la mandíbula, los brazos y el cuello fue diseñado por Leonardo Da Vinci en 1495, el cual sería conocido como el “Caballero mecánico”. Este invento inspiró a su vez a Gianello Turriano para construir, en 1540, una muñeca que tocaba la mandolina.

El desarrollo y utilización de técnicas de mínima invasión torácica representa uno de los avances tecnológicos más importantes en el campo de la cirugía en los últimos 20 años. El abordaje por mínima invasión permitió realizar cirugías con incisiones mínimas, en lugar de grandes incisiones traumáticas sobre la cavidad abdominal o torácica. Los beneficios de esta técnica se caracterizan por una disminución en los días de hospitalización, menor dolor postoperatorio y un rápido retorno a las actividades diarias.²

Desde hace tiempo, la tecnología ocupa un papel central en la medicina. Entre los diversos ejemplos existentes, podría mencionarse desde la utilización de un simple manómetro para registrar la presión arterial o la presión de la arteria pulmonar, hasta el desarrollo de sofisticados monitores que controlan las funciones respiratorias de los pacientes y envían las mediciones en tiempo real a su médico tratante. De igual manera, la tecnología se encuentra aplicada en forma rutinaria para suplir la función de diversos órganos, como la hemodiálisis, dispositivos de circulación extracorpórea para cirugía cardíaca, ECMO (membrana de oxigenación extracorpórea) para trasplante de pulmón o para los pacientes de COVID-19, entre otros. Estos y muchos otros ejemplos de la medicina actual hubiesen parecido historias de ciencia ficción hace algunos años.²

CIRUGÍA ROBÓTICA

La introducción de la cirugía asistida por computadoras, o cirugía robótica, ha facilitado la cirugía y la realización de procedimientos más complejos, acercando las técnicas mínimamente invasivas a un mayor número de cirujanos.

La cirugía robótica comenzó a desarrollarse a principios de los años noventa en Estados Unidos con el trabajo conjunto de la National Aeronautics and Space Administration (NASA), Jet Propulsion Laboratory y emprendedores privados que conformaron una empresa llamada RAMS (Robot Assisted Micro Surgery). El objetivo de esta empresa fue desarrollar un robot con la destreza suficiente para realizar procedimientos microquirúrgicos y a distancia, surgiendo así el término “telecirugía”. Por otro lado, también se propusieron mejorar, mediante pinzas robóticas, los movimientos de la mano humana. De esta manera, sería más sencilla la cirugía y permitiría la realización de operaciones complejas en forma mínimamente invasiva.^{1,2}

En los últimos 20 años, los robots han sido incorporados en diversas áreas médicas con resultados sorprendentes y un enorme potencial de desarrollo a medida que se utiliza cada vez más este tipo de tecnología. La cirugía robótica ha cambiado la manera de hacer, en-

señar y practicar la cirugía torácica,³ convirtiéndose en una herramienta que potencia las habilidades del cirujano.

La primera colecistectomía laparoscópica con el robot AESOP 1000 fue realizada en 1993 en el San Diego Medical Center de la Universidad de California por el doctor Jonathan Sackier. Desde entonces, cientos de robots han ayudado a cirujanos alrededor del mundo a realizar miles de procedimientos; en 1996 el doctor Adrián Carbajal y colaboradores realizaron 50 cirugías en el hospital Torre Médica, en la Ciudad de México, y el doctor Harry Miller intervino a más de 100 pacientes entre 1999 y 2003.⁴ Esto dio pauta para la aprobación de la plataforma Da Vinci® a nivel mundial por parte de la FDA.⁵

En 1994, RAMS creó el primer brazo robótico de 2.5 cm de diámetro y 25 cm de largo, con 6 grados de movimiento en el espacio. Al año siguiente, desarrolló una estación de trabajo con dos brazos robóticos. En paralelo, la empresa Intuitive Surgical Inc. desarrolló el Da Vinci Surgical System, que constituyó el primer robot que logró la aprobación de la Administración Norteamericana de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA).⁵

SISTEMA QUIRÚRGICO DA VINCI®

El sistema quirúrgico Da Vinci®, desarrollado por Intuitive Surgical Inc., con sede en Sun Valley, California, Estados Unidos, es el sistema de cirugía robótica más completo y desarro-

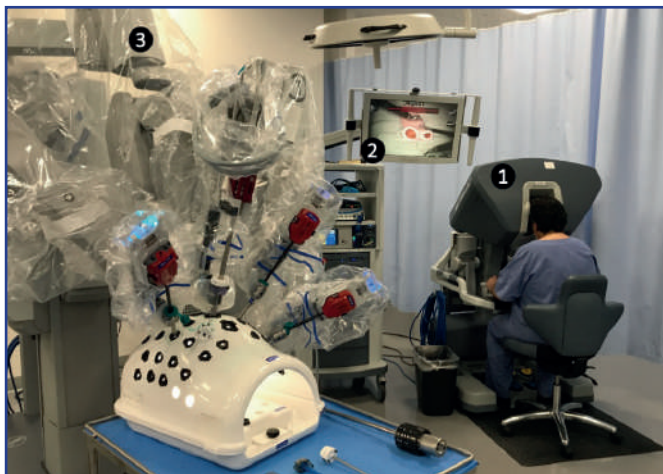


Figura 1. Demostración de los tres componentes del sistema Da Vinci®: 1) consola del cirujano; 2) torre de lapacoscopia y 3) carro móvil.
Fuente: imagen tomada del archivo fotográfico de la Subdirección de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.



Figura 2. Consola de mando del cirujano. Es el centro de control del sistema desde el cual el cirujano opera. El visor proporciona dos imágenes del campo quirúrgico que, juntas, ofrecen una visión tridimensional. Fuente: Imagen tomada del archivo fotográfico de la Subdirección de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

llado que consiste en realizar la cirugía mediante los brazos robóticos que son manejados por un cirujano robótico a varios metros de distancia del paciente³ y consta de tres componentes: 1) la consola del cirujano, desde donde controla los brazos robóticos con siete rangos de movimiento, cuenta con sistemas de imágenes en 3D y sistemas infrarrojos que se activan cuando la cabeza del cirujano se ubica junto a la consola que, a su vez, activa los mandos y los brazos robóticos, 2) torre de visualización (torre de laparoscopia), que ofrece visión tridimensional, iluminación dual y cámaras dobles de tres chips y 3) el carro móvil (robot), que sostiene los brazos robóticos (**Figura 1**)⁶

CONSOLA DE MANDO

Es el sitio desde donde el cirujano, sentado confortablemente y sin necesidad de llevar ropa, cubrebocas y guantes estériles, controla el movimiento de tres brazos robóticos de trabajo y un cuarto que sujeta la endocámara (sistemas Da Vinci® SHD y SI). La consola de mando puede estar ubicada en la misma sala de operaciones o fuera de ella, y está formada por tres elementos básicos: 1) un binocular en donde el cirujano observa la imagen tridimensional (3D), superando la visión bidimensional de la cirugía laparoscópica convencional, 2) dos pares de anillos en los cuales el cirujano coloca los dedos índice y pulgar de cada mano a modo de pinza (los movimientos que el cirujano realiza con los anillos son repetidos con

precisión por los instrumentos quirúrgicos del robot) y 3) un sistema de pedales que permiten manejar los movimientos de la endocámara y activar los elementos de energía, en tanto que un pedal adicional activa el tercer brazo quirúrgico a modo de ayudante (**Figura 2**).^{3,7}

TORRE DE LAPAROSCOPIA

Se necesita un insuflador para realizar el neumoperitoneo o neumotórax según la zona a operar y un monitor para que tanto el ayudante como el instrumentalista y todo el personal de quirófano puedan observar la cirugía (**Figura 3**).

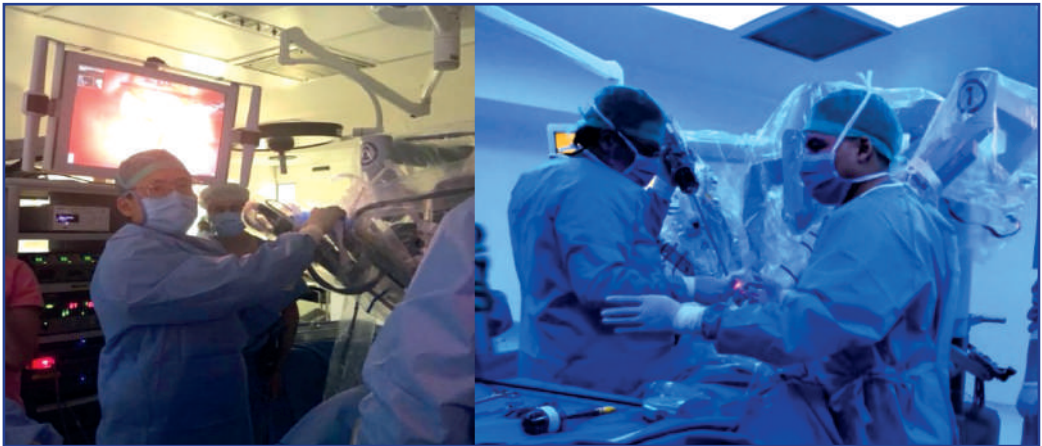


Figura 3. Izq. Ensamble de endocámara en carro robótico con torre de laparoscopia al fondo. Der. Equipo quirúrgico con carro robótico ensamblado al paciente y torre de laparoscopia al fondo.

Fuente: Imagen tomada del archivo fotográfico de la Subdirección de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

CARRO ROBÓTICO O MÓVIL

En el carro robótico, los tres brazos de trabajo sujetan, mediante puertos de 8 mm, el instrumental que será ocupado para la cirugía, mientras que el cuarto controla los movimientos de la endocámara mediante un puerto de 12 mm. El robot actúa como intermediario entre el cirujano y el paciente, copiando milimétricamente los movimientos que el cirujano realiza desde la consola, con 7 grados de libertad en el espacio (sistema *endowrist*), miniaturizándolos y volviéndolos sumamente precisos, neutralizando el temblor. La consola y el robot se encuentran conectados por un sistema de cables y, si bien pueden funcionar mediante comunicación satelital para cirugías a distancia, la FDA prohíbe su uso a distancia (**figuras 4 y 5**).^{3,7}



Figura 4. El carro robótico tiene tres brazos de trabajo y un cuarto más para el endoscopio. Es supervisado por el personal en el quirófano.

Fuente: Imagen tomada del archivo fotográfico de la Subdirección de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Un vertiginoso desarrollo de robots ha inundado el mercado, desplegando cada vez más tecnología y destacándose algunos por sus particularidades, entre ellos el Si, X, Xi, cuyas diferencias radican en brazos cada vez más delgados, mejor acoplamiento de los brazos con los trocales y mayor rango de movimiento (**Figura 6**).^{3,7}

INDICACIONES

Es importante mencionar que las indicaciones para realizar una cirugía robótica torácica son las mismas que las de la cirugía videotoracoscópica. Las indicaciones para realizar una cirugía robótica torácica pueden ser divididas en dos grandes categorías: procedimientos simples y complejos.^{8,9}

PROCEDIMIENTOS SIMPLES

Biopsia pulmonar para evaluación de enfermedad infiltrativa difusa pulmonar, resección en cuña de nódulo pulmonar indeterminado y revisión de pacientes con neumotórax.



Figura 5. Equipo XI del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas con el primer equipo quirúrgico de cirugía robótica en México al fondo.

Fuente: Imagen tomada del archivo fotográfico de la Subdirección de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

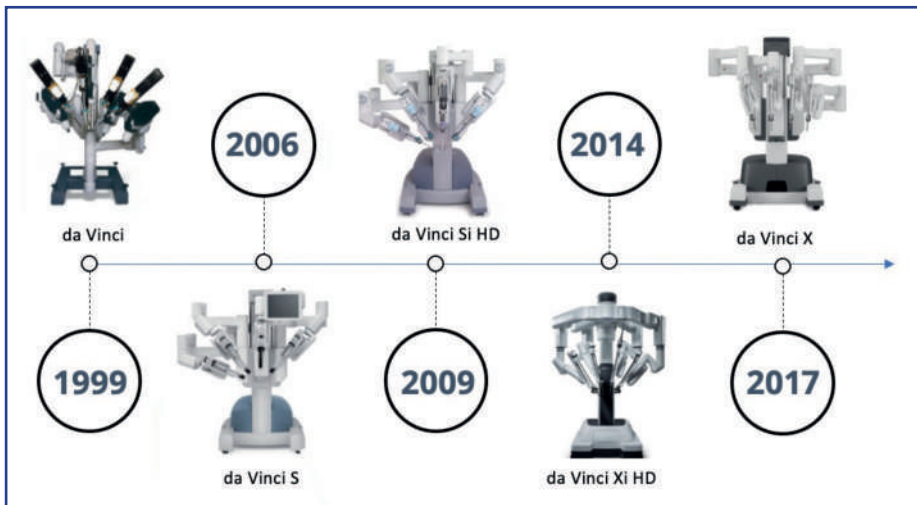


Figura 6. Evolución del sistema Da Vinci, traduciendo cada avance en mejoras de la precisión, mínima invasión y seguridad.

Fuente: Imagen tomada del archivo fotográfico de la Subdirección de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Terapéuticas: pleurodesis, pleurectomía o abrasi3n pleural en pacientes con derrame pleural o neumot3rax recurrentes, drenaje y decorticaci3n de empiema, resecci3n en cuña de tumores pulmonares benignos, resecci3n de bulas causantes de neumot3rax, resecci3n de tumores benignos del mediastino y biopsia de tumores mediastinales).⁹

PROCEDIMIENTOS COMPLEJOS

- Resecciones pulmonares: lobectomía, segmentectomía o neumonectomía; por ejemplo: resecci3n con intenci3n curativa para c3ncer pulmonar y resecci3n pulmonar con objeto de reducci3n de volumen en enfisema pulmonar.
- Procedimientos en estructuras mediastinales o resecci3n de tumores mediastinales: timectomía, resecci3n tumores mediastinales, tumores de es3fago, de origen neural, quistes de duplicaci3n (broncog3nicos, ent3ricos o neurog3nicos), simpatectomía, esofagectomía.
- Resecc3n de pared tor3cica: tumores de pared tor3cica, resecci3n primera costilla.
- Procedimientos de diafragma: plicatura diafragm3tica, cierre de fenestraciones, tumores diafragm3ticos, drenaje trans diafragm3tico de colecciones abdominales.⁹

UTILIDAD

La cirugía rob3tica resuelve diversas limitaciones de la laparoscopia tradicional, entre ellas:^{8,9}

- Movimiento parad3jico.
- Limitaci3n de 3ngulos por instrumentos rígidoss, al permitir que el movimiento fluido y libre de la muñeca del cirujano se transmita directamente al extremo de los instrumentos.
- Mala postura ergon3mica, al brindar al cirujano la posibilidad de estar sentado en una posici3n confortable sin la necesidad de mantenerse de pie durante largos periodos.
- Disociaci3n entre la direcci3n de los instrumentos y el monitor, al alinear la visi3n del cirujano con el movimiento de sus manos.
- Dificultad para realizar microsuturas de alta precisi3n y la visi3n bidimensional, al reducir el temblor y generar una visi3n 3D.

Las principales contraindicaciones son:

- No tener acceso a la plataforma rob3tica.
- La intolerancia de la ventilaci3n selectiva con un solo pulm3n puede limitar la visualizaci3n.

- Las adherencias pleuropulmonares son una contraindicación relativa para la cirugía robótica, pues pueden liberarse con ayuda de instrumentos de energía avanzados (bipolar avanzado, disector ultrasónico avanzado), sin causar pérdida de la visibilidad ni sangrado, con una eficiencia del tiempo quirúrgico adecuado.

El principal factor para la realización de procedimientos mínimamente invasivos en el tórax es la experiencia del cirujano de tórax certificado, quien debe estar entrenado en este tipo de herramientas.^{8,9}

TÉCNICA ANESTÉSICA

En general, se recomienda el uso de anestesia general, se realiza con ventilación unilateral mediante la introducción de tubo endotraqueobronquial de doble luz (Bronco-Cath), o bien mediante la utilización de una sonda endotraqueal habitual (Rusch 8.5 con globo de baja presión) y la introducción bajo guía bronoscópica de un catéter de embolectomía (Fogarty F7) alojado en el bronquio principal del pulmón ipsilateral al lado operado (**Figura 7**).^{10,11}



Figura 7. Verificación bronoscópica de la posición del tubo endobronquial de doble luz para la intubación selectiva.

Fuente: Imagen tomada del archivo fotográfico de la Subdirección de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Siempre se utiliza insuflación con CO₂ a 8 mmHg y con un flujo de 20 l/min, con auto stop en modo off, con energía bipolar de 6-8 con excelentes resultados de visualización.⁸ El objetivo de ambas opciones es lograr colapso pulmonar y un neumotórax adecuado que permita la visualización completa de la cavidad torácica.¹⁰ La vigilancia transoperatoria incluye el uso de oximetría de pulso en forma continua, así como capnografía al final de la cirugía.¹¹ En casos seleccionados en los que la función pulmonar del paciente se encuentra afectada y la extensión del procedimiento lo amerita, se realiza vigilancia invasiva mediante cateterización arterial para gasometría transoperatoria (**Figura 8**).^{10,11}



Figura 8. El uso del tubo endobronquial Bronco-Cath es una opción en la intubación selectiva de pacientes pediátricos. Fuente: Imagen tomada del archivo fotográfico de la Subdirección de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

POSICIÓN DEL PACIENTE

Por lo habitual, los pacientes son colocados en decúbito lateral con el área afectada hacia arriba.⁸ La mesa quirúrgica es flexionada con la finalidad de “abrir” más los espacios intercostales y permitir el descenso de la cadera, especialmente en mujeres, para no limitar el movimiento de la cámara. Otra opción es colocar dos rollos de tela debajo de las costillas para lograr una máxima apertura. Cuando el paciente está en la posición deseada, se fija a la mesa con cinta adhesiva o un cinturón adherente.

Posteriormente, el anestesiólogo inicia ventilación unilateral para permitir el colapso progresivo del pulmón. Se recomienda infiltrar con anestesia local las áreas donde van a colocarse los puertos para un mejor control del dolor postquirúrgico (preemptive analgesia) (**Figura 9**).^{8,9}

Se inicia el procedimiento mediante una incisión de 5 o 10 mm colocada de acuerdo con la radiografía de tórax convencional o tomografía axial computarizada, por lo general entre el quinto y el séptimo espacio intercostal a nivel de la línea media-axilar.⁸ Se profundiza con visión directa hasta abrir la cavidad pleural, identificando el ruido producido por el súbito paso del aire hacia la cavidad pleural, comprobando así el adecuado colapso pulmonar.⁹

Se introduce un thoracoport de 8 mm, dependiendo del lente utilizado, a través del cual se pasa el telescopio y se realiza una exploración preliminar. Se utilizan telescopios de 5 o 10 mm angulados de 30° y de 0°. La cámara se puede intercambiar a cualquier puerto.^{8,9}



Figura 9. Posición de decúbito lateral, ya sea derecho o izquierdo, con bloqueo del erector espinal.

Fuente: Imagen tomada del archivo fotográfico de la Subdirección de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Los trocares se colocan a nivel del séptimo y octavo espacio en forma de abanico, con una separación de 9 o 10 cm entre cada puerto para que los brazos no se estorben y se instala un cuarto puerto accesorio en la porción anterior entre los dos brazos robóticos a 4 cm por debajo de estos. Este puerto es versátil, pues por ahí pueden introducirse las pinzas de toroscopia, las engrapadoras o el dispositivo para el drenaje, sacar la muestra (el estar ubicado entre los cartílagos costales facilita la extracción) o colocar CO₂ y dar oportunidad para hacer espacio y colocar los otros puertos (**figuras 10 y 11**) Dependiendo de la lesión, en algunos casos puede colocarse un catéter epidural para controlar el dolor postquirúrgico.^{8,9}

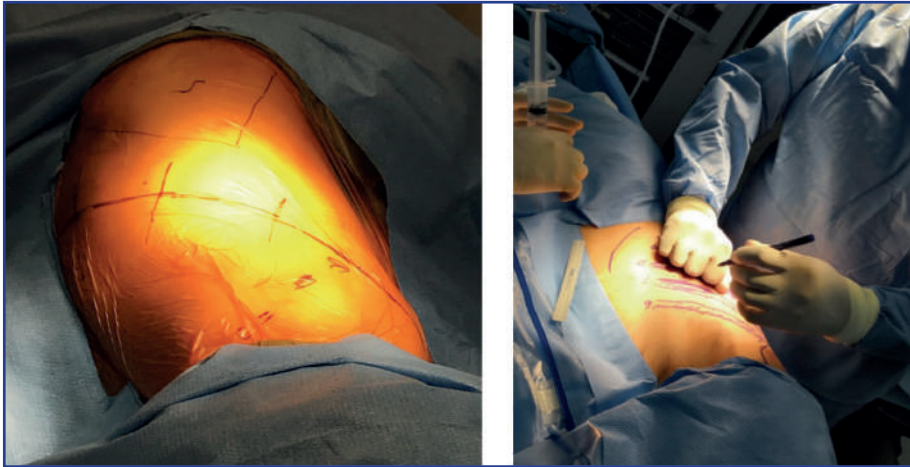


Figura 10. Colocación de los puertos en el octavo espacio intercostal, con 9-10 cm entre cada trocar. Son cuatro en total, más el accesorio.

Fuente: Imagen tomada del archivo fotográfico de la Subdirección de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.



Figura 11. Puertos listos para colocación de los brazos robóticos (docking).

Fuente: Imagen tomada del archivo fotográfico de la Subdirección de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

En términos generales, los autores han establecido la política de que, si al cabo de una hora no se ha logrado un avance significativo en el procedimiento, este se convierta en abierto. Es importante seleccionar a los candidatos adecuados para este tipo de cirugías, así como la evaluación preoperatoria de la factibilidad del procedimiento endoscópico que se pretende realizar. Y durante la operación, es indispensable monitorear adecuadamente al paciente con oximetría de pulso y capnografía para detectar de inmediato la desaturación de oxígeno o la retención de CO₂.¹⁰

ENTRENAMIENTO EN CIRUGÍA ROBÓTICA

De acuerdo con Cerfolio y colaboradores, para iniciar un programa de cirugía robótica torácica es importante destacar que el médico que va a ser entrenado deberá estar altamente preparado en su área.^{12,13} Además, su capacitación no debe centrarse únicamente en nuevas técnicas quirúrgicas, también deberá obtener un amplio conocimiento de la patología a tratar y mantenerse actualizado para priorizar la intervención más adecuada por encima de cualquier intención de demostrar que se encuentra en la cresta de la ola tecnológica.³

Cerfolio ha planteado que la mejor forma de entrenar a los residentes en un ambiente quirúrgico es mediante un programa basado en las experiencias previas y las competencias de los cirujanos maestros. Las claves para el éxito de un programa de cirugía robótica son, como mínimo, un volumen adecuado de casos, al menos 30 resecciones pulmonares anatómicas por año, acceso a un robot al menos una vez a la semana y un equipo dedicado y constante al cuidado postquirúrgico de estos pacientes.^{13,14}

Un cirujano robótico competente debe ser capaz de:¹⁴

1. Estar pendiente de la experiencia de la consola robótica (pedales, botones, controles manuales, embragues, alarmas y demás opciones).
2. Haber cumplido con un mínimo de 19 de 30 simulaciones, con un puntaje de al menos 80% previo a cualquier interacción con tejido humano y un buen uso del cuarto brazo.
3. Estar bajo la observación de un equipo experimentado.
4. De ser posible, tener entrenamiento en cadáver.
5. Tener acceso a video y enseñanzas en línea.
6. Compromiso por parte de la administración de la institución.
7. Progresión sucesiva del nivel I al III (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de cirugías torácicas por nivel

Cirugías		
Nivel I	Nivel II	Nivel III
Resección anterior y posterior de tumor o quiste mediastinal (si es < 3cm no invasivo) Resección de quistes esofágicos o pulmonares Resección de nódulos linfáticos Resección pulmonar en cuña no intencionada a un nódulo en específico Simpatectomía Resección de un tumor pleural fibroso solitario (si es < 3 cm) Biopsia pleural	Timectomía por miastenia gravis Resección de tumores del mediastino inferiores y posteriores (debajo de la novena costilla) Plicatura diafragmática Leiomioma esofágico en tercio medio Esofagectomía transtorácica sin anastomosis Resecciones de pared torácica	Segmentectomía Lobectomía Resecciones pulmonares en manguito Miotomía esofágica por acalasia con funduplicatura tipo Dor Esofagectomía tipo Ivor Lewis

Fuente: elaborada con información de Cerfolio et al., 2019.¹³

MORBIMORTALIDAD Y SEGURIDAD DE LA CIRUGÍA ROBÓTICA

Diversos estudios han demostrado la superioridad de la lobectomía y la segmentectomía asistidas por robot en comparación con la lobectomía videotoracoscópica convencional y la lobectomía abierta. La lobectomía asistida por robot se asoció con reducciones en la tasa global de complicaciones (43.8 frente a 54.1%), estancia hospitalaria (5.9 frente a 6.3 días) y tasa global de mortalidad (0.2 frente a 2%) en comparación con las resecciones abiertas. La tasa global de complicaciones, la estancia hospitalaria y la mortalidad también fueron menores en el grupo robótico, en comparación con la cirugía videotoracoscópica.¹⁵

Otros autores compararon su experiencia con la base de datos nacional de la sociedad de cirujanos torácicos y descubrieron que la cirugía asistida por robot es equivalente a la cirugía videotoracoscópica en todos los resultados intraoperatorios y postoperatorios, y también dio lugar a tasas de transfusión sanguínea postoperatoria significativamente menores (0.9 frente a 7.8%), fuga aérea durante más de cinco días (5.2 frente a 10.8%) y estancia intrahospitalaria (4.7 frente a 7.3 días) en comparación con la toracotomía abierta.¹⁶

La mortalidad también parece mejorar con la experiencia del cirujano; Yamashita y colaboradores encontraron que las tasas de mortalidad oscilaron entre 0 y 5% en los primeros

cinco años de experiencia en cirugía robótica en comparación con 0 y 2% cinco años después, con una tasa global de mortalidad de 1.4%.¹⁷

Algunos estudios más han encontrado que la tasa de morbilidad general perioperatoria de la cirugía robótica fue similar a la de la lobectomía por toracoscopia, sin observarse diferencias significativas en la incidencia de fuga de aire prolongada, arritmia y neumonía postoperatorias al comparar robot con toracoscopia. Estos resultados sugieren que la cirugía por robot es un enfoque quirúrgico seguro y factible para los pacientes con patología torácica y puede alcanzar una eficacia quirúrgica equivalente o incluso superior en el corto plazo, en comparación con la cirugía por toracoscopia.¹⁸

LIMITANTES

El sistema de cirugía robótico Da Vinci® también presenta algunos inconvenientes; los principales son la falta de sensación táctil y el tamaño, que limita el espacio en la sala quirúrgica. Por añadidura, el robot requiere un gran número de conexiones delicadas, las cuales se encuentran dentro de la sala de operaciones y pueden dañarse o causar algún accidente. Este inconveniente puede minimizarse al dedicar una sala exclusivamente a dichos procedimientos con protocolos de acomodamiento de la sala quirúrgica y componentes robóticos prediseñados para cada procedimiento. Además, intervenciones como la resección del intestino, en las que se vuelve necesario acceder a uno o más cuadrantes abdominales, obliga al montaje y desmontaje de los brazos robóticos, añadiendo tiempo y anestesia a la cirugía. Sin embargo, y considerando que los avances tecnológicos han sido vertiginosos en esta área y van de la mano de la demanda del mercado, es de esperar que estas dificultades se resuelvan pronto.⁶

Los elevados costos de la cirugía robótica impiden su difusión, sobre todo en países con menos recursos. Es indispensable considerar los gastos que representa el uso de los robots; por ejemplo, cada pinza debe ser desechada después de 10 usos, ya que el robot registra cada vez que un instrumento es conectado al brazo robótico.³

FUTURO

El uso del robot ayuda a mejorar las habilidades del cirujano, transformando los movimientos humanos en movimientos robóticos sumamente estables, precisos y delicados. La incorporación de herramientas de realidad virtual, el poder hacer analogías con los estudios radiográficos o topográficos, y la utilización de otros métodos de tinción para diversos tejidos en tiempo real hacen que la cirugía robótica tenga numerosas ventajas sobre la cirugía toracoscópica y laparoscópica convencional.⁷

Con el advenimiento de la cirugía robótica por puerto único, se incluyen nuevas ventajas como una cicatriz pequeña, un acceso mínimamente invasivo, menor dolor y resultados

comparables con la cirugía abierta. Hasta el momento existe un escaso número y una amplia variedad de procedimientos quirúrgicos y urológicos LESS (laparoendoscopic single site surgery) con asistencia robótica reportados en la literatura. Los resultados cosméticos son excelentes y la cicatriz es indetectable cuando esta se ubica dentro del ombligo. Adicionalmente, el dolor postoperatorio es mínimo, como ha sido demostrado a través de la escala visual análoga, a pesar de que se necesitan mejores estudios controlados con escalas de dolor validadas para este tipo de cirugía.

Es aún pronto para comentar los resultados oncológicos en el desarrollo de esta tecnología, pero los reportes iniciales son prometedores, por lo que se requieren estudios prospectivos y aleatorizados para comparar los resultados postoperatorios entre la cirugía robótica por puerto único y la cirugía laparoscópica tradicional.¹⁹

Las innovaciones tecnológicas, que avanzan día con día, irán trayendo cambios a los actuales equipos, que seguramente modificarán los procedimientos quirúrgicos, permitiendo quizá en un futuro sistematizar la telecirugía y el desarrollo de teleconsultas con la interacción de varios operadores y llegar así a realizar procedimientos multicéntricos. Esto llevaría a nuevos problemas éticos y legales sobre responsabilidad médica que deberán ser resueltos, sin dejar de lado que las relaciones entre médicos y pacientes también se verían seriamente modificadas.⁷

EXPERIENCIA DE CIRUGÍA ROBÓTICA EN MÉXICO

Los primeros cirujanos torácicos robóticos que se entrenaron en el país en el año 2017 fueron los doctores José Manuel Mier y Patricio Santillán Doherty, así como la doctora Francina Bolaños Morales. Dicha experiencia se inició en el Hospital Ángeles Pedregal con la plataforma Da Vinci Si, el primer caso fue una lobectomía inferior izquierda por cáncer de pulmón en estadio temprano, la paciente egresó a los dos días de postquirúrgico con excelente evolución, y ha estado libre de enfermedad hasta la fecha. Actualmente se realizan múltiples procedimientos torácicos por cirugía robótica y es la forma más segura para el paciente.¹⁷

IMPACTO EN LA ENSEÑANZA

A pesar de los numerosos avances tecnológicos, la formación en cirugía se ha mantenido sin cambios durante más de un siglo. Durante la pandemia, cuando todos los sistemas de salud se enfocaron a manejar y tratar a los pacientes con COVID-19, muchas especialidades quirúrgicas no realizaban procedimientos quirúrgicos electivos, por lo que los modelos de simulación eran la única forma para recibir conocimiento.

Hasta hace dos años y medio, la cirugía dependía totalmente del número de casos operables disponibles en el momento, lo cual prolongaba el tiempo de formación y comprometía la seguridad de los pacientes.

La cirugía robótica se convertirá en un nuevo medio para adquirir las aptitudes necesarias para operar, gracias a la simulación de todas las intervenciones que pueden realizarse con el robot. Los cirujanos pueden usar robots quirúrgicos para practicar operaciones con simuladores tridimensionales de realidad virtual y modelos de las partes blandas que recrean la textura de los tejidos humanos mediante los sistemas de respuesta de fuerza o force feedback (la tecnología del tacto o háptica hace referencia al tacto o sensación táctil). Las simulaciones guiadas por imágenes permitirán a los cirujanos practicar diferentes intervenciones gracias a las reconstrucciones tridimensionales de la parte de la anatomía que será objeto de cirugía al día siguiente.¹⁸

La cirugía por telepresencia (en la que el cirujano opera de manera virtual mediante telecomunicación, desde una ubicación física alejada del paciente) ha sido utilizada satisfactoriamente para la enseñanza de la cirugía. Se espera que estos sistemas perfeccionen el proceso de aprendizaje, permitiendo a los estudiantes adquirir aptitudes quirúrgicas en periodos más reducidos, a la vez que se mejora la seguridad del paciente al evitar errores en las intervenciones. En última instancia, estas aplicaciones pasarán a formar parte integral de la formación y la acreditación de cirujanos, y proporcionarán los medios objetivos para evaluar las aptitudes quirúrgicas.^{13,14}

Se espera que la tecnología robótica desempeñe un papel cada vez más importante en el futuro de la cirugía. La cirugía robótica no sólo ha cambiado la forma de practicar la cirugía, sino que ha renovado la forma de enseñar y de aprender a operar. Ha entrado a formar parte de los programas de cirugía en todo el mundo, utilizándose para la enseñanza y la práctica de la cirugía con modelos virtuales tridimensionales en lugar de pacientes o modelos cadavéricos o animales. Sin embargo, la mayor parte de los programas de residencia en Estados Unidos y México aún no se han centrado en la formación en cirugía robótica como se debería. Actualmente, se busca incorporar dichos programas al sistema de formación de médicos especialistas y subespecialistas en cirugía con la seguridad de que la tecnología y la medicina avanzan de la mano de forma continua.^{13,14}

CONCLUSIONES

La cirugía robótica ha revolucionado la forma de realizar cirugías en las diferentes especialidades y ha cambiado la manera de hacer, enseñar y practicar la cirugía torácica, convirtiéndose en una herramienta que potencia las habilidades del cirujano. Posee numerosas ventajas que ayudan a mejorar las habilidades quirúrgicas de los cirujanos y grandes beneficios, como disminuir los días de hospitalización, menor dolor postoperatorio y un rápido retorno a las actividades diarias.

FUENTES CONSULTADAS

1. Miller Fogel HS. Cirugía robótica en México. Los sistemas inteligentes, perspectivas actuales y a futuro en el ámbito mundial. *Rev Mex Cir Endoscop.* 2003;4(1):45-50.
2. Castillo OA, Vidal I. Cirugía robótica. *Rev Chil Cir.* 2012; 64(1):88-91.
3. Schwartz G, Sancheti M, Blasberg J. Robotic Thoracic Surgery. *Surg Clin North Am.* 2020;100(2):237-248.
4. Carbajal Ramos A. Cirugía robótica. *Cirujano General.* 2003;25(4):314-320.
5. Ranev D, Teixeira J. History of computer-assisted surgery. *Surg Clin North Am.* 2020;100(2):209-218.
6. Valero R, Ko YH, Chauhan S et al. Cirugía robótica: historia e impacto en la enseñanza. *Actas Urol Esp.* 2011;35(9):540-545.
7. Yamashita SI, Yoshida Y, Iwasaki A. Robotic surgery for thoracic disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;22(1):1-5.
8. Cerfolio RJ, Louie BE, Farivar AS et al. Consensus statement on definitions and nomenclature for robotic thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(3):1065-1069.
9. Emmert A, Straube C, Buentzel J, Roever C. Robotic versus thoracoscopic lung resection: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(35):e7633.
10. McCall P, Steven M, Shelley B. Anaesthesia for video-assisted and robotic thoracic surgery. *BJA Educ.* 2019;19(12):405-411.
11. Geraci TC, Sasankan P, Luria B, Cerfolio RJ. Intraoperative anesthetic and surgical concerns for robotic thoracic surgery. *Thorac Surg Clin.* 2020;30(3):293-304.
12. Linsky PL, Wei B. Training in robotic thoracic surgery. *J Vis Surg.* 2018;4:1.
13. Alicuben ET, Wightman SC, Shemanski KA et al. Training residents in robotic thoracic surgery. *J Thorac Dis.* 2021;13(10):6169-6178.
14. Cerfolio RJ, Ferrari-Light D. How to get the most out of your trainees in robotic thoracic surgery—"the coachability languages". *Ann Cardiothorac Surg.* 2019;8(2):269-273.
15. Zirafa CC, Romano G, Hung Key T et al. The evolution of robotic thoracic surgery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019;8(2):210-217.
16. Yong Park S, Hee Lee J, Stein H et al. Initial experience with and surgical outcomes of da Vinci single-port system in general thoracic surgery. *J Thorac Dis.* 2022;14(6):1933-1940.
17. Noyola Villalobos HF. Estado actual de la cirugía robótica en México. *Rev Mex Cir Endoscop.* 2017;18(1):5-6.
18. Mier JM, Cortés JG, Navarrete M, Gómez-Nieto G. Experiencia inicial de un programa de cirugía torácica asistida por robot para cáncer de pulmón en México. Reporte de dos casos. *Acta Méd Grupo Ángeles.* 2018;16(3):252-254.
19. Wei S, Chen M, Chen N, Liu L. Feasibility, and safety of robot-assisted thoracic surgery for lung lobectomy in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):98.

EL FIN DEL UNIVERSO

Julietta Norma Fierro Gossman

*Se bebió de golpe todas las estrellas,
se quedó dormido y ya no despertó.*

Alberto Cortez

EL NACIMIENTO DE LAS ESTRELLAS Y LAS GALAXIAS

El deseo de predecir el futuro es una de las características inherentes al ser humano. Desde hace muchísimos siglos las artes adivinatorias, como el oráculo de Delfos, la astrología, el Tarot, pretenden conocer el futuro... sin éxito. La ciencia, por su parte, ha logrado predecir algunos problemas futuros y se ha dedicado a buscar soluciones presentes, como la aparición de nuevos virus y la consecuente creación de vacunas en tiempo récord o el calentamiento de la atmósfera terrestre y la necesidad de transitar hacia energías más limpias. Las grandes culturas de la antigüedad, como las mesoamericanas, temían que el Sol se detuviera en su camino, por lo que, a falta de ciencia, crearon ceremonias como la del fuego nuevo para evitar su extinción. Los astrofísicos modernos, en cambio, se preguntan por el futuro del Sistema Solar, las galaxias y el universo en su conjunto; diseñan estrategias para conocer la forma en que evolucionan los astros, aunque su meta no sea ofrecer soluciones prácticas, sino avanzar en el conocimiento.

Gracias a la ciencia sabemos que las estrellas, como nuestro Sol, viven unos diez mil millones de años. Mediante la observación de millones de estrellas y numerosos cálculos teóricos sobre la tasa de reacciones termonucleares en sus núcleos hemos estimado que nuestra fuente principal de luz y calor vivirá otros cinco mil millones de años. Conocemos la edad del Sistema Solar a través del estudio de los meteoritos: el uranio que contenían cuando se formaron ha ido convirtiéndose en plomo, así que al medir el cociente de uranio a plomo es posible calcular su edad. Así, sabemos que el Sistema Solar se formó hace unos 4,600 millones de años; es decir, el Sol está más o menos a la mitad de su existencia.

El Sol brilla porque los átomos de hidrógeno en su núcleo se fusionan para formar helio y en el proceso generan energía. Más tarde, el Sol fusionará otros elementos y, cuando eso ocurra, le sucederá lo que a otras estrellas similares: aumentará tanto de tamaño, que se convertirá en una gigante roja y su atmósfera se desprenderá y su extensión llegará a la vecindad de la Tierra, fundiéndola en un par de milenios. Luego quedará expuesto el núcleo incandescente: una estrella enana blanca que se irá enfriando a lo largo de miles de millones de años. La atmósfera del Sol terminará mezclándose con nubes de gas y polvo, lo que probablemente formará nuevos sistemas con estrellas y planetas. El material del cosmos se recicla (**Figura 1**).



Figura 1. Dentro de unos cinco mil millones de años, el Sol se expandirá tanto, que se convertirá en una hermosa nube envolvente multicolor en cuyo centro sólo quedará el núcleo incandescente. Fuente: National Aeronautics and Space Administration (NASA).

La ciencia no sólo ha podido predecir el futuro de las estrellas, también conoce la evolución de las galaxias. Se sabe que las más pequeñas se fusionan para integrar otras de mayor tamaño. Actualmente, la galaxia de Sagitario está integrándose a la nuestra y, posteriormente, les tocará el turno a otras, como las Nubes de Magallanes y en cinco mil millones de años, nuestra galaxia se fusionará con la de Andrómeda, creando una galaxia elíptica gigante con un súper hoyo negro en el núcleo. Eventualmente, la galaxia dejará de formar nuevas estrellas, pues la materia interestelar se agotará y las estrellas se irán apagando poco a poco (**Figura 2**).

LAS PROPIEDADES DEL UNIVERSO

Vivimos en un universo en expansión. Si medimos la velocidad a la que se alejan los grupos de galaxias entre sí, lograremos estimar cuándo inició la expansión cósmica: hace 13,800



Figura 2. Las galaxias se fusionan unas con otras para formar galaxias aún más grandes. Las estrellas no colisionan entre sí debido al inmenso espacio que las separa, mientras que el gas se aglomera dando origen a brotes de formación estelar.

Fuente: European Space Agency (ESA)/National Aeronautics and Space Administration (NASA).

millones de años, lo que coincide con la edad de las estrellas más antiguas, de unos 13,200 millones de años (**Figura 3**).

La radiación también aporta información sobre la dilatación del espacio, los fotones que surgieron cuando el universo tenía apenas 380 mil años han aumentado de longitud de onda: fueron luz visible y ahora son microondas. Fueron creados cuando los átomos ionizados de hidrógeno y helio capturaron sus electrones, generando la radiación de fondo. Cabe

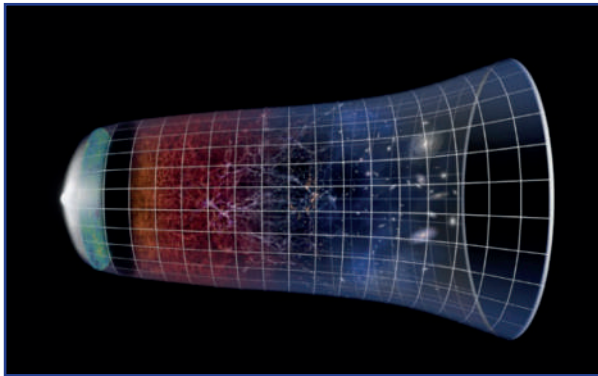


Figura 3. El universo se encuentra en constante evolución.

Fuente: European Southern Observatory (ESO).

destacar que la expansión afecta la radiación, dilatándola, pero la cohesión interna de las galaxias, estrellas, planetas y átomos evita su expansión.

El telescopio espacial James Webb fue diseñado para observar luz infrarroja, con el objetivo de conocer cómo se formaron las primeras galaxias que generaron luz ultravioleta; sin embargo, están tan lejos y su luz se ha dilatado tanto, que cuando esta llegue al telescopio será infrarroja (**Figura 4**).

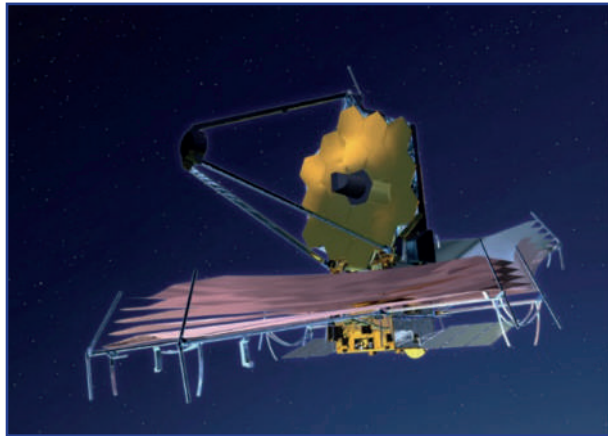


Figura 4. El telescopio espacial James Webb analiza la radiación infrarroja que llega a la Tierra de las primeras estrellas formadas en el cosmos. Sus detectores también intentan detectar indicios de vida en galaxias cercanas.

Fuente: National Aeronautics and Space Administration (NASA).

Para analizar el universo a gran escala se estudia la distribución de los cúmulos de galaxias, ubicados en filamentos que integran lo que se conoce como telaraña cósmica, la cual es isotrópica y homogénea; es decir, a distancias enormes el cosmos es muy similar en cualquier dirección y época. La radiación de fondo es también isotrópica y homogénea: no somos el centro del universo. Esto significa que, conforme observamos objetos más remotos, observamos el pasado, ya que la luz de los astros tarda determinado tiempo en llegar a nuestros detectores; por lo tanto, vemos las estrellas que están a mayor distancia como fueron en épocas remotas. Observar las galaxias a distintas distancias nos permite analizar su evolución y conocer el pasado cósmico (**Figura 5**).

Una notable característica de la expansión cósmica es que se dilata aceleradamente; las galaxias se alejan unas de otras cada vez más rápido. Para explicar esta aceleración, se ha invocado la existencia de energía oscura, la cual constituye 70% de lo que existe en el universo (**Figura 6**).

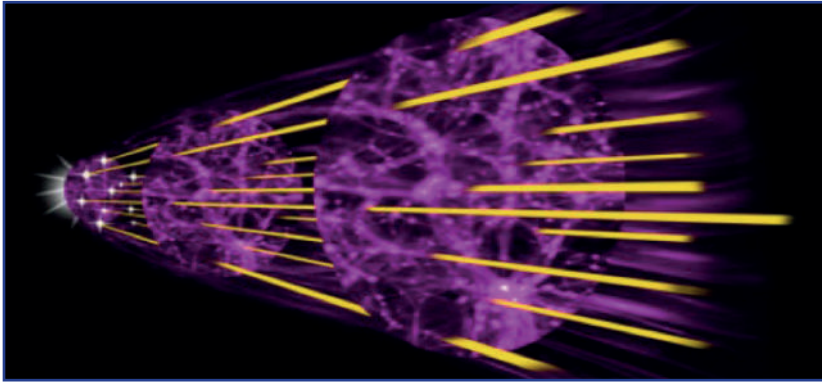


Figura 5. La telaraña cósmica está conformada de extensos filamentos en donde se organiza la materia, y se va dilatando conforme se expande el universo.
Fuente: Sloan Digital Sky Survey.

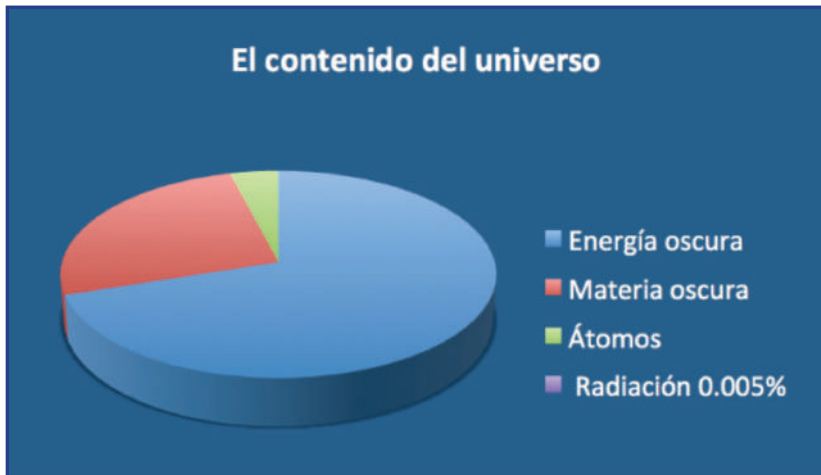


Figura 6. El componente principal del universo es la energía oscura, responsable de su expansión. Le sigue la materia oscura, que aglomera la materia visible. La materia común, los átomos, corresponde a 4% de lo que existe en el cosmos, mientras que la radiación (con lo que estudiamos al universo) abarca apenas 0.005%.
Fuente: elaboración de la autora.

¿QUÉ ES EL TIEMPO?

El tiempo es un concepto difícil de definir. Sin embargo, podemos medirlo a partir de fenómenos repetitivos. El calendario proviene de la astronomía: los días y las noches, las fases de la Luna (la base para medir los meses) y la sucesión de las estaciones (que completan un

año) o la repetición anual de la época de lluvias y de sequías. Las estrellas que se observan por la noche van cambiando a lo largo del año, originando un calendario astral.

Los relojes marcan periodos/tiempos iguales, tic, tac... Sin embargo, son inexactos. Hasta hace poco, se medía el tiempo con las frecuencias más precisas de otros astros, como los pulsares, que son estrellas compactas con auroras que al girar varias veces por segundo emiten ondas de radio con intervalos precisos que las convierten en relojes espléndidos. La astronomía dejó de brindar la hora universal para emplear la frecuencia de las oscilaciones entre átomos entrelazados.

La evolución del universo se mide al observar el aumento del desorden: la palabra técnica es entropía. Para vivir, nosotros aumentamos el desorden de lo que nos rodea. Conforme transcurre el tiempo, la energía del cosmos se va degradando; por ejemplo, los fotones que se crean en el interior de las estrellas las mantienen incandescentes, son rayos gamma. En cambio, los fotones que radican en el espacio, que podemos ver y logran llegar a las plantas para producir azúcar, han sido degradados a luz visible. El azúcar que consumimos lo utilizamos para movernos, pensar, irradiar energía infrarroja que detectamos como calor que no puede ser utilizada por las plantas para generar azúcar. Conforme evoluciona el universo, la energía se va degradando cada vez más, aumentando la entropía y, algún día, todas las estrellas se apagarán. Aunado a esto, la expansión del universo disminuye aún más la energía de los fotones que lo atraviesan.

LA ENERGÍA QUE CREÓ AL UNIVERSO

La física es la forma elegante de explicar las leyes de la naturaleza. Se ha desarrollado la física predictiva, como la que descubrió Newton o la maya, para predecir los eclipses observando los movimientos aparentes de las órbitas del Sol y la Luna, estimando cuándo se cruzarían. Es la física que utilizan los futbolistas para meter un gol y los astrónomos modernos para determinar los eclipses; es la que nos permite saber que el universo comenzó su expansión hace 13,800 millones de años y continuará por siempre.

Pero también existe otra física, la de las partículas elementales, una física probabilística: si lanzamos cien mil monedas al aire, no podemos predecir con certeza cuántas caerán con el águila hacia arriba. Tampoco podemos saber cuáles partículas o energía generarán vacío, ni cuándo, o si surgirá un universo paralelo, ni cuándo ni cómo.

¿CÓMO SE CREÓ EL UNIVERSO?

Uno podría preguntarse ¿por qué existe el universo? ¿de dónde vino? Aunque la ciencia no tiene respuesta para la primera cuestión, todo parece indicar que sí puede determinar de dónde surgió el universo: tiene que ver con el vacío. Imaginemos un contenedor libre de átomos; a pesar de estar libre de materia, siempre estaría repleto de energía fluctuante. Las

distintas fuerzas de la naturaleza ocupan el vacío: la gravedad, el electromagnetismo, las fuerzas débiles y las potentes, junto con los demás componentes del mundo de la mecánica cuántica.

Las fluctuaciones del vacío pueden crear partículas, como las de Higgs, de ahí su apodo: partículas de dios porque surgieron de la nada, pero el vacío también puede crear prodigios mayores, como un cosmos con propiedades inimaginables. Pues precisamente, nuestro universo surgió del vacío, de esas fluctuaciones que pueden ser minúsculas y crear partículas elementales o ser de tal magnitud, que engendran universos.

EL FUTURO DEL UNIVERSO

Para predecir el futuro del universo en su conjunto existen al menos tres escenarios: que se vuelva a contraer, que se expanda por siempre o que se fracture y desintegre (**Figura 7**).

Si la expansión se frenara, el cosmos podría implotar; es decir, que la materia se volviera a integrar en un solo punto, en una singularidad. Esto no parece ser el caso, pero pudo haber sucedido en el pasado remoto y que vivamos en un cosmos oscilante que se expandió y comprimió un número indeterminado de ocasiones hasta llegar al presente, en donde el espacio-tiempo no dejará de dilatarse.

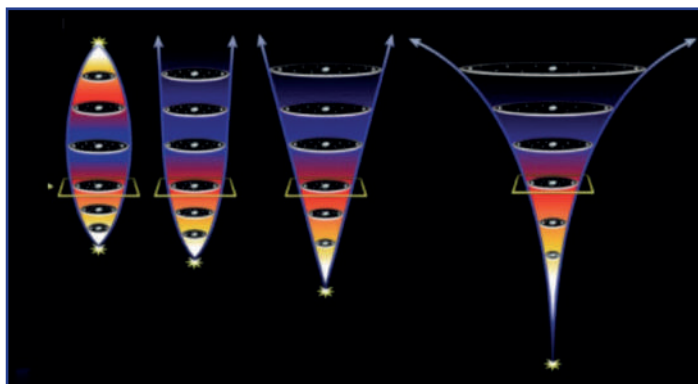


Figura 7. Existen varios escenarios para explicar el futuro del universo. El más probable es que se expanda por siempre.
Fuente: Rubin Observatory.

Por otro lado, si la expansión continuara de forma constante, luego de algunos billones de años el universo se enfriaría, habría un número inmenso de estrellas moribundas y las civilizaciones, de haberlas en algún planeta, no podrían más que ver una fracción minúscula

del cosmos, pues la radiación de los astros a mayores distancias no llegaría debido a la expansión incesante. Todo indica que nuestro universo se acelerará por siempre. En este caso, dentro de trillones de milenios podría surgir un “gran rompimiento” o una “inmensa fractura” del espacio-tiempo. Si aumenta la aceleración, llegará un momento en que la fuerza de gravedad no será capaz de mantener unidos a los cúmulos de galaxias, se desmembrarán los sistemas solares como el nuestro y, eventualmente, las partículas y los átomos que los constituyen se fragmentarán.

Pero existe un tercer escenario para el futuro del universo: la creación de una burbuja de verdadero vacío, diferente al que conocemos, al falso vacío, al vacío lleno de energía. Un vacío libre de materia y de energía. Si se creara una burbuja de verdadero vacío, esta aumentaría de tamaño a la velocidad de la luz y terminaría destruyendo absolutamente todo. Las grandes mentes que han estudiado al cosmos y siguen descubriendo su naturaleza no dejan de sorprendernos. Los científicos sabemos que no existen las verdades absolutas, que no sólo evoluciona el universo en su conjunto, sino las herramientas con las que contamos para comprenderlo y, por lo tanto, también las ideas que engendra. De esta forma siempre estaremos en búsqueda de explicaciones novedosas para comprender el origen y la evolución del universo.

FUENTES CONSULTADAS:

La autora es experta en **divulgación de la ciencia** y su enorme experiencia en este campo le ha generado múltiples premios, y distinciones. Para este propósito se ha basado en diversas fuentes de *Nature*, *Quanta Magazine*, *Science*, *Scientific American*, *Universe Today*.



Nuestro comportamiento y hábitos de consumo que atentan a diario contra la salud; la convivencia creciente con animales, mientras disminuye con otras personas y el descuido extremo e irresponsable de nuestro hábitat y del planeta tienen costos enormes. Un estilo de vida artificial e industrializado que prioriza el negocio sobre la salud ha expuesto a la población a modificaciones estructurales y fisiológicas debidas a estímulos ambientales como la contaminación y también a cambios en el patrón del sueño, alteraciones metabólicas, un estado de inflamación permanente de bajo perfil y un estrés oxidativo que dañan la función endotelial y provocan daño multiorgánico.

Al resurgimiento de entidades no superadas, como la tuberculosis, y a la exposición a estímulos nocivos y tóxicos como la nicotina, causa de la EPOC, así como el aumento de la presión pulmonar debido a enfermedades intersticiales del pulmón como causa o consecuencia de estos cambios sociales y ambientales, se suma el advenimiento de patógenos desconocidos como el SARS-CoV-2 y su repercusión vascular en diversos territorios (cerebral, pulmonar, periférico, etcétera).

Las consecuencias del confinamiento prolongado, entre ellas ansiedad y depresión, violencia doméstica, alteraciones de memoria, lenguaje, orientación, pensamiento abstracto, habilidades constructivas visoespaciales, capacidad de aprendizaje y atención, disminuyen significativamente el apego al tratamiento y, por ende, su eficacia. Es entonces que el cuidador se vuelve indispensable, pero a la vez se convierte en un “paciente silencioso”.

En esta obra, que constituye el tercer volumen de la trilogía de la relación Corazón-Pulmón, conservamos nuestra visión integradora del abordaje y tratamiento multidisciplinarios, priorizando el aspecto preventivo en lo físico, sin descuidar algo que suele omitirse con frecuencia y en estos libros tiene un espacio fundamental: “el lado humano del corazón”, en esta ocasión con un preámbulo de lo que será, algún día, “el fin del universo”.