

Una mirada global al pulmón vapeador

María Fernanda Cárdenas Londoño¹, Cahric Stheycy Sthefany Hidalgo Caicedo², Carlos Armando Núñez Leals³, Johan Giovanni Gómez Maldonado⁴, Jaime Alejandro Carvajal Zabala⁵, Laura Katherine Rodríguez Prieto⁶

1 María Fernanda Cárdenas Londoño*, Universidad del Tolima, mfernandacardenas@ut.edu.co

2 Cahric Stheycy Sthefany Hidalgo Caicedo, Corporación Universitaria Remington, stheychy@gmail.com

3 Carlos Armando Núñez Leal, Universidad de Pamplona, Carlos_nunez.0910@hotmail.com

4 Johan Giovanni Gómez Maldonado, Universidad Militar Nueva Granada, johan.gomez@hotmail.es

5 Jaime Alejandro Carvajal Zabala, Universidad Nacional de Colombia, jacarvajal2@gmail.com

6 Laura Katherine Rodríguez Prieto, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, rplaurita@gmail.com

Historia del Artículo:

Recibido: 15 Julio 2021

Aprobado: 18 Febrero de 2022

Publicado: Julio 15 de 2022

Palabras Clave: E-cigarrillos, EVALI, vapeo, lesión pulmonar.

Keywords: E-cigarettes, EVALI, vaping, lung injury, A global look at the vaping lung.

Resumen

El uso de vapeadores es una práctica que viene en aumento y con ella la aparición de nuevos síndromes clínicos, como el denominada, Enfermedad Pulmonar Aguda Grave Asociada a Dispositivos de Vapeo- EVALI, o Lesión pulmonar asociada al uso de cigarrillos electrónicos o productos de vapeo, que ha sido causante de numerosas muertes desde que se identificó, siendo de vital importancia el entendimiento de su fisiopatología, manifestaciones clínico-radiológicas así como su histología para un adecuado enfoque diagnóstico; teniendo en cuenta, que esta entidad tiene una presentación aguda es importante que su diagnóstico se base en una adecuada anamnesis en la que evidencie el uso de vapeadores, así como en métodos radiológicos como tomografía e histopatológicos como tinciones de líquido de lavado broncoalveolar y/o biopsia de pulmón. Debido a que no se cuenta con un paraclínico estándar de diagnóstico, el mismo se realizara por exclusión. Múltiples estudios han permitido plantear hipótesis sobre la fisiopatología de esta entidad, en la que se presenta al acetato de Vitamina E y al tetrahidrocannabinol como tóxicos presentes en un alto porcentaje de pacientes que desarrollan EVALI, la vinculación de lesión por estrés oxidativo, alteración a nivel del surfactante pulmonar, así como alteración en la función de las células del sistema inmune como macrófagos y fibroblastos en el desarrollo de la enfermedad.

Las imágenes diagnósticas han permitido identificar en estos pacientes ciertos hallazgos radiológicos, siendo los más frecuentes: los infiltrados en vidrio esmerilado y las consolidaciones pulmonares, con distribución multifocal, identificando patrones de lesión pulmonar aguda; los estudios de patología pudieron identificar en la líquido de lavado broncoalveolar, macrófagos con abundantes inclusiones lipídicas, así como múltiples neutrófilos, la histología en biopsias de pulmón mostraron patrón de lesión aguda, como neumonitis fibrinosa aguda, daño alveolar difuso y neumonía organizada.

La presente revisión realizó una descripción de las principales hipótesis a cerca de la fisiopatología de esta entidad, así como los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos encontrados a nivel pulmonar en paciente con desarrollo de EVALI.

Summary

The use of vapers is a practice that is increasing and with it the appearance of new clinical syndromes, such as the EVALI, or Lung injury associated with the use of electronic cigarettes or vaping products, which has been the cause of numerous deaths since it was identified, being of vital importance the understanding of its pathophysiology, clinical-radiological manifestations as well as its histology for an adequate diagnostic approach; Taking into account that this entity has an acute presentation, it is important that its diagnosis is based on an adequate anamnesis in which it evidences the use of vapers, as well as in radiological methods such as tomography and histopathological methods such as bronchoalveolar lavage fluid stains and/or lung biopsy. Because there is no standard paraclinical diagnostic, it will be performed by exclusion. Multiple studies have allowed hypotheses to be raised about the pathophysiology of this entity, in which vitamin E acetate and tetrahydrocannabinol are presented as toxic present in a high percentage of patients who develop EVALI, the linking of injury by oxidative stress, alteration at the level of pulmonary surfactant, as well as the alteration in the function of immune system cells such as macrophages and fibroblasts in the development of the disease.

The diagnostic images have allowed identifying in these patients certain radiological findings, being the most frequent: the infiltrates in ground glass and the pulmonary consolidations, with multifocal distribution, identifying patterns of acute lung injury; the pathology studies could identify in the bronchoalveolar lavage fluid, macrophages with abundant lipid inclusions, as well as multiple neutrophils, histology in lung biopsies showed acute lesion patterns, such as acute fibrinous pneumonitis, diffuse alveolar damage, and organized pneumonia.

The present review made a description of the main hypotheses about the pathophysiology of this entity, as well as the clinical, radiological and histopathological findings found at the pulmonary level in patients with development of EVALI.

* Autor para correspondencia:

María Fernanda Cárdenas Londoño, Universidad del Tolima e-mail: mfernandacardenas@ut.edu.co

Cómo citar:

Cárdenas et al. Una mirada global al pulmón vapeador. S&EMJ. Año 2022; Vol. 2: 36-50.

Introducción

Vapear es la acción de inhalar vapor, derivado del sobrecalentar un líquido conocido como líquidos electrónicos (E-líquidos), usado a través de un dispositivo electrónico (cigarrillo electrónico, E-cigarrillos, vapeador), "Todos los tipos de E-cigarrillo tiene en común: una batería, una bobina de calentamiento, un cartucho para almacenar el e-líquido y una boquilla para inhalar. Cuando se inhala a través del dispositivo, la batería calienta la bobina que está envuelta en una mecha, que se humedece con el e-líquido del cartucho y vaporiza el e-líquido; a medida que viaja hacia la boquilla, el vapor se enfría y se condensa para formar un aerosol que se envía al tracto respiratorio"(1), dichas partículas aerolizadas son quienes tienen un papel determinante en la fisiopatología de la lesión pulmonar inducida por uso vapeadores, la histología hallada, así como las manifestaciones clínicas y radiológicas.

Aunque los cigarrillos electrónicos fueron desarrollados como una herramienta para dejar de fumar, el vapeo rápidamente se ha difundido entre fumadores y no fumadores, principalmente adolescentes, observando un comportamiento epidémico a partir de 2017 superando el uso de tabaco combustible en 2014.(2). Los E-cigarrillos ingresaron al mercado estadounidense a mediados de la primera década del 2000, pocos datos se tienen disponibles antes de 2011, cuando la encuesta nacional estadounidense sobre consumo de tabaco en jóvenes reporta la tendencia de consumo de E-cigarrillos, en bachillerato y preparatoria, la cual tuvo en 2011 un consumo de 1,5% en preparatoria y 0,6% en bachillerato, sin embargo para 2016 este dato aumento exponencialmente teniendo porcentaje de consumo de 11,3% y 4,3% respectivamente. Las tasas de uso de E-cigarrillos en adultos mayores de 18 años, son más bajas en comparación con el uso de cigarrillos tradicionales, en el 2014 la encuesta nacional de salud de estados unidos (National Health Interview Survey (NHIS) informó que el 12,6% de los adultos alguna vez uso E-cigarrillos. Sin embargo, el suplemento de consumo de tabaco de la encuesta de la población actual 2014-2015 en estados unidos reportó una tasa menor, calculada para adultos en un porcentaje de 8,5%.(3).

"Estos productos han sido introducidos en el mercado sin estudios preclínicos, pruebas toxicológicas, ni ensayos clínicos de seguridad a largo plazo como requieren los productos farmacéuticos o los productos sanitarios, y no han sido autorizados como tratamientos farmacológicos"(4), dejando un vacío de información en cuando a desarrollo de efectos secundarios, efectos adversos, desarrollo de patologías asociadas con el consumo agudo y/o crónico y asociación con enfermedades crónicas. Esto ha obligado a la comunidad médica a entender estas asociaciones sobre la marcha y plantear posibles causas fisiopatológicas basados en los casos clínicos reportados, la toxicología de las sustancias derivadas de los E-líquidos y las piezas histopatológicas

estudiadas.

En el presente estudio se hará una revisión sistemática de la literatura, con el objeto de documentar hallazgos fisiopatológicos, histológicos, manifestaciones clínicas y radiológicas a nivel pulmonar asociados al consumo de cigarrillos electrónicos.

Objetivo

Documentar hallazgos fisiopatológicos, histológicos, manifestaciones clínicas y radiológicas a nivel pulmonar asociados al consumo de cigarrillos electrónicos.

Metodología

El presente estudio, es una revisión sistemática de la literatura, que recopiló información almacenada en bases de datos, Pubmed, Google Scholar, Science Direct, Lilacs, mediante uso de términos de búsqueda MeSH (Medical subject Headings): E-cigarret, Vaping, Vapeo, Cigarrillos electrónicos, vaping lung injury, vaping lung y no MeSH E-cigarret+ pathophysiology, E-cigarret+epidemiology, E-cigarret+radiology, se aplican filtros de búsqueda de tiempo seleccionando últimos 5 años; para documentar la historia de los vapeadores se amplía la búsqueda 10 años, se revisan los resúmenes y conclusiones de 300 artículos y se seleccionan para la presente revisión 68 documentos, que incluían revisiones sistemáticas, reporte de casos, ensayos clínicos, información de páginas web y libros en los que se logra identificar características fisiopatológicas, histológicas, radiológicas y clínicas asociadas al consumo de cigarrillos electrónicos.

Introduction

Vaping is the action of inhaling vapor, derived from overheating a liquid known as electronic liquids (E-liquids), used through an electronic device (electronic cigarette, E-cigarettes, vape), "All types of E-cigarettes have in common: a battery, a heating coil, a cartridge to store the e-liquid and a mouthpiece to inhale. When inhaled through the device, the battery heats the coil that is wrapped in a wick, which is moistened with the e-liquid of the cartridge and vaporizes the e-liquid; As it travels to the mouthpiece, the vapor cools and condenses to form an aerosol that is sent to the respiratory tract", these aerosolized particles are those who have a determining role in the pathophysiology of the lung injury induced by vaping use, the histology found, as well as the clinical and radiological manifestations. (1)

Although e-cigarettes were developed as a smoking cessation tool, vaping has quickly spread among smokers and non-smokers, mainly adolescents, observing an epidemic behavior from 2017 surpassing the use of combustible tobacco in 2014. (2)E-cigarettes entered the U.S. market in the mid-first decade of the 2000s, little data is available before 2011, when the U.S. National Survey on Youth Tobacco Use reports the trend of E-cigarette

smoking, in high school and high school, which in 2011 had a consumption of 1.5% in high school and 0.6% in high school. However, for 2016 this figure increased exponentially having a consumption percentage of 11.3% and 4.3% respectively. Rates of E-cigarette use in adults 18 and older are lower compared to traditional cigarette use, with the 2014 National Health Interview Survey (NHIS) reporting that 12.6% of adults ever use E-cigarettes. However, the tobacco use supplement of the current 2014-2015 population survey in the United States reported a lower rate, calculated for adults at a percentage of 8.5%.(3)

"These products have been introduced to the market without preclinical studies, toxicological tests, or long-term safety clinical trials as required by pharmaceutical products or medical devices, and have not been authorized as pharmacological treatments", leaving an information gap regarding the development of side effects, adverse effects, development of pathologies associated with acute and / or chronic consumption and association with chronic diseases. This has forced the medical community to understand these associations on the fly and raise possible pathophysiological causes based on the reported clinical cases, the toxicology of the substances derived from the E-liquids and the histopathological pieces studied.(4)

In the present study, a systematic review of the literature will be carried out, in order to document physiopathological, histological, clinical and radiological findings at the pulmonary level associated with the consumption of electronic cigarettes.

Objective

Document pathophysiological, histological, clinical and radiological findings at the pulmonary level associated with the consumption of electronic cigarettes.

Methodology

The present study is a systematic review of the literature, which collected information stored in databases, Pubmed, Google Scholar, Science Direct, Lilacs, through the use of MeSH (Medical Subject Headings) search terms: E-cigarette, Vaping, Vaping, Electronic cigarettes, vaping lung injury, vaping lung and non-MeSH E-cigarette+ pathophysiology, E-cigarette+epidemiology, E-cigarette+radiology, time search filters are applied by selecting last 5 years; for Documenting the history of vapers The search is extended by 10 years, the abstracts and conclusions of 300 articles are reviewed and 68 documents are selected for this review, which included systematic reviews, case reports, clinical trials, information from web pages and books in which it is possible to identify physiopathological, histological, radiological and clinical characteristics associated with the consumption of electronic cigarettes.

Historia de los cigarrillos electrónicos

El desarrollo del cigarrillo electrónico fue asignado al chino Hon Lik en 2003, sin embargo, el desarrollo de estos

dispositivos data de la década de los sesenta cuando las tabacaleras buscaban desarrollar de un cigarrillo que fuera socialmente aceptado, sin embargo ninguno desarrollo un sistema que usara líquidos que contuvieran nicotina para ser calentada e inhalada. En 2013, NuMark, filial de Phillips Morris (PM), sacó al mercado, el cigarrillo electrónico MarkTen, que se basó en los estudios que PM había realizado en los años noventa cuando desarrollo un dispositivo que aerolizaba nicotina, 13 años antes de que Hon Lik desarrollara su cigarrillo electrónico. En la Biblioteca Truth Tobacco Documents reposa evidencia de 1990: en donde PM, hace registro de invención que describe: Un artículo eléctrico para fumar. En 1996, ingenieros del programa Ideal Smoke de PM presentan la patente del CAG, un dispositivo que generaba aerosoles, compuesto por un tubo, envuelto en alambre, lleno de líquido, el cual era calentado a través del alambre por una fuente de calor externa que correspondía a una resistencia, alimentada por una batería. A pesar de la patente PM no mostró interés en la comercialización del dispositivo por las regulaciones que la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) podría ejercer, así como el impacto en las relaciones con los cultivadores de tabaco. En 2001, un año después de que la Corte Suprema de Estados Unidos dictaminara que la FDA no tenía autoridad para regular los productos de tabaco, el interés en el desarrollo de estos dispositivos resurgió. En 2003, Beijing SBT Ruyan Technology & Development Co. lanzó un cigarrillo electrónico denominado Ruyan, que llegó a los Estados Unidos y Europa en 2007, Según el dispositivo bombea una solución de nicotina en una cavidad donde las ondas ultrasónicas (generadas por un elemento piezoeléctrico) calientan y vaporizar el líquido, lo cual fue planteado por PM en 1990 sin embargo PM abandono esfuerzos para desarrollar un generador de aerosoles con dichas características. Phillip Morris, decide desarrollar cigarrillos electrónicos, que simulen el cigarrillo tradicional, pero con menores sustancias nocivas para la salud. De esta manera es como surgen estos dispositivos y con ellos un nuevo problema de interés en salud pública, por el alcance masivo que ha tenido su consumo y la poca información que se tiene sobre su impacto en la salud.(5)

Datos relevantes de consumo

El vapeo es definido como la acción aspirar y despedir el vapor aromatizado que genera un dispositivo electrónico en sustitución del tabaco,(6) esta conducta se ha masificado desde su introducción al mercado en 2003, la cual en sus inicios se consideraba inofensiva para la salud, sin embargo 16 años posterior a su lanzamiento, se describió una entidad clínica no conocida, que fue observada en individuos que tenían como antecedente el uso de vapeadores y presentaba cuadro de dificultad respiratoria, siendo denominada enfermedad pulmonar aguda grave asociada a dispositivos de vapeo (EVALI), lo que alertó a los investigadores, sociedades científicas y entes de control en salud, a buscar un agente etiológico que explicara el desarrollo de este nuevo síndrome.(7).

La encuesta nacional estadounidense sobre consumo de tabaco en jóvenes reporta la tendencia de consumo de E-cigarrillos, en bachillerato y preparatoria, la cual tuvo en 2011 un consumo de 1,5% en preparatoria y 0,6% en bachillerato, sin embargo para 2016 este dato aumento exponencialmente teniendo un porcentaje de consumo de 11,3% y 4,3% respectivamente. Las tasas de uso de E-cigarrillos en adultos mayores de 18 años, son más bajas en comparación con el uso de cigarrillos tradicionales, en el 2014 la encuesta nacional de salud de estados unidos (*National Health Interview Survey NHIS*) informó que el 12,6% de los adultos alguna vez uso E-cigarrillos. Sin embargo, el suplemento de consumo de tabaco de la encuesta de la población actual 2014-2015 en estados unidos reportó una tasa menor, calculada para adultos en un porcentaje de 8,5%.(3). Según reportes del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) hasta febrero de 2020, se informaron un total de 2807 casos de EVALI, y 78 muertes es este país (8); en Colombia el III Estudio epidemiológico andino sobre consumo de drogas en la población universitaria, realizado en 2016 para la Organización de las Naciones Unidas, informó que el 16.1% de la población universitaria ha usado alguna vez un cigarrillo electrónico, con un uso más frecuente en hombres que en mujeres, sin embargo no se ha documentado datos epidemiológicos en cuanto a incidencia, prevalencia o mortalidad en pacientes con EVALI(9). Convirtiéndose en un evento de interés en salud pública, que nos obliga a definir sus características.

Los más comunes

Dentro de los dispositivos electrónicos de vapeo, se encuentra una gran variedad según sus características, la forma más utilizada son los "HANDS" dispositivos con forma de cigarrillo, dentro de estos encontramos el tipo tanque tiene un depósito que puede recargarse con

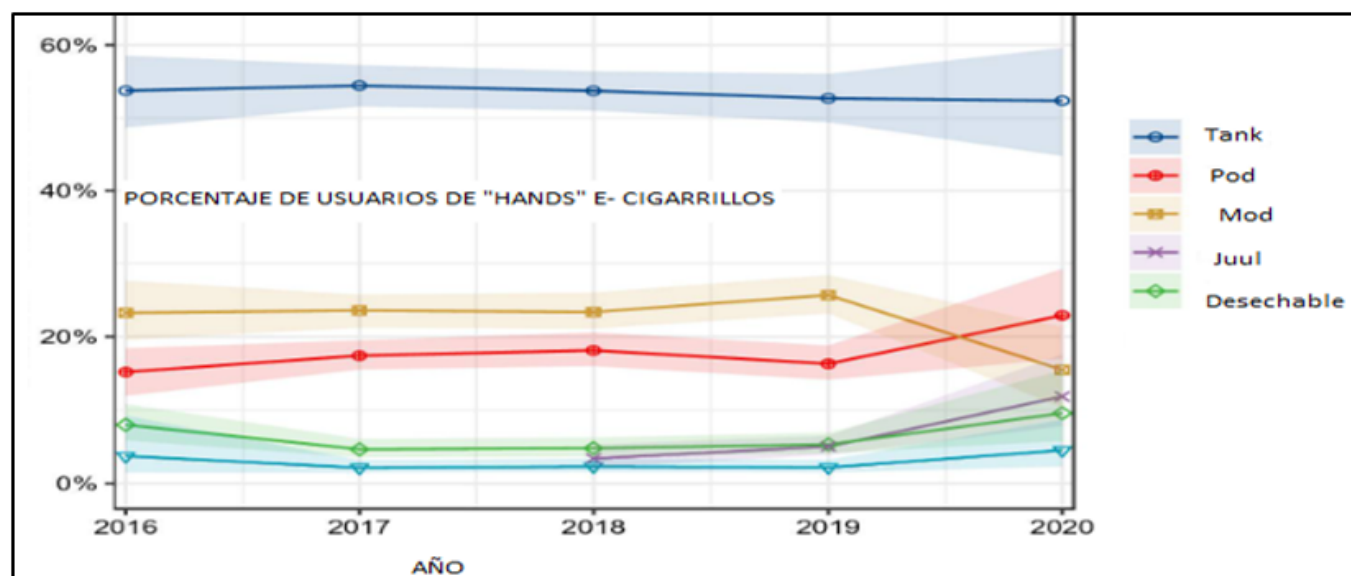
e-líquido, la mayoría son del tamaño de una pluma, tienen una salida de potencia fija, por lo que la temperatura a la que calientan el E-líquido es constante. Los cigarrillos electrónicos modificables o modulares "mod" son ensamblados por usuarios, estos son recargables tienen salida de energía variable, lo que permite a los usuarios ajustar la temperatura a la que se calienta su e-líquido y así la cantidad de vapor y nicotina que inhalan. Esto aumenta el riesgo, pues a mayor temperatura aumenta la producción de carbonilos cancerígenos, como el formaldehído.

Los dispositivos de cápsulas o "pods" son pequeños, de baja potencia, recargables que utilizan un cartucho desechable lleno de e-líquido, la concentración de nicotina en la vaina e-líquido es mucho mayor que en los dispositivos "mod". Tattan-Birch H, et al describieron las tendencias de uso del tipo de cigarrillos electrónicos en Inglaterra desde el 2016 al 2020, la información fue extraída de una encuesta realizada a población mayor de 16 años denominada *Smoking Toolkit Study (STS)* tuvo una muestra de 75.355 adultos, 3786 informaron que usaban "HANDS", de estos el 53,7% usaba dispositivo tipo tanque, el 23,7% usaba "mods", el 17,3% "pods" y el 5,4% utiliza productos desechables.(10)

¿Qué sucede al vapear?

Desde la descripción del EVALI se ha logrado determinar ciertas manifestaciones clínicas, patrones radiológicos e histopatológicos no específicos de la lesión, y se han planteado múltiples teorías para explicar los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad; los investigadores debieron buscar características comunes de los pacientes que se presentaban a los servicios de salud con una enfermedad pulmonar grave, en quienes se descartaba un cuadro infeccioso, este

Ilustración 1: Pathology of Vaping-Associated Lung Injury



Fuente: Tattan-Birch H, et al, *Trends in use of e-cigarette device types and heated tobacco products*

característica común fue el uso de los vapeadores, por lo que la búsqueda de la etiología se centró en determinar las propiedades fisicoquímicas y toxicológicas de los aerosoles generados a partir del líquido electrónico (E-líquido) y de las características del dispositivo usado para vapear (material de la bobina, voltaje, temperatura), sin embargo ha sido difícil debido a la poca regulación en la fabricación de los E-líquidos y de los vapeadores, que no tienen características estándar de fabricación, de lo contrario son personalizables y exponen a la población a una mezcla de químicos variables, con efectos toxicológicos seguramente poco conocidos pero que participarían en el desarrollo de la lesión pulmonar(11).

Los E-líquidos se componen habitualmente de agua, propilenglicol o glicerina vegetal, nicotina y/o tetrahidrocannabinol y saborizantes. Estudios han descubierto que los aerosoles generados pueden contener carbonilos, tolueno, benceno, acroleína y los metales pesados como manganeso y zinc que se derivan de la descomposición térmica de propilenglicol y de los metales usados en la elaboración del E-cigarrillo, además se ha demostrado que según la temperatura a la que se produce la aerolización, pueden generarse mayor producción de formaldehído el cual se asocia hipoxia tisular y lesión epitelial de las vías respiratorias. Los saborizantes también han sido estudiados, entre ellos diacetilo y la 2,3-pentanodiona que fueron identificados en altas concentraciones, lo cual genera preocupación debido a que estas sustancias se han asociado al desarrollo de bronquiolitis obliterante, además estudios demostraron que la exposición de células del epitelio ciliado de las vías respiratorias a dichas sustancias demostró alteración de la función ciliar(12).

Dentro de los estudios realizados a los paciente con criterios de EVALI en una serie de casos, presentados en diferentes estados de Estados Unidos, se definió realizar lavado broncoalveolar de dichos pacientes, a este le realizaron estudios toxicológicos, en total lograron obtener 51 muestras, el 77% de los pacientes informaron el uso de E-líquidos que contenían THC, 67% nicotina, el 51% ambos tipos de sustancias, logrando evidenciar que un 94% de las muestras analizadas contenía acetato de vitamina E, sustancia utilizada como diluyente en los E-líquidos, planteándose como un factor importante en el desarrollo de EVALI, y aunque el modo de lesión no se ha establecido, se plantea que el acetato de vitamina E, al ingresar a los alveolos pulmonares interacciona con el surfactante pulmonar y altera su estructura; este es un complejo compuesto por 90% lípidos, principalmente fosfatidilcolina, y el 10% proteínas, que se encarga de reducir la tensión superficial durante la inspiración y evita el colapso alveolar al final de la espiración; cuando se altera la estructura de la molécula esta pierde su función, llevando a desregulación en la tensión superficial, colapso alveolar y a desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria descrito en esta patología (13); adicionalmente el acetato de vitamina E cuando se calienta genera, Ceteno, un toxico irritante pulmonar que

puede contribuir al desarrollo de neumonitis química(14).

Un estudio realizado en ratones demostró que uso de E-cigarrillos altera la función y composición del surfactante pulmonar y de las lipoproteínas alveolares, debido a que la función de los macrófagos alveolares se ve afectada por depósitos intracelular de lípidos que son inducidos por la exposición a polietilenglicol y la glicerina vegetal, debido a esto los macrófagos no logran desarrollar su función de remoción y procesamiento de lípidos que presentan alguna alteración a nivel alveolar, afectando así el proceso homeostático de las moléculas de surfactante y los lípidos pulmonares (15). Otro mecanismo que se plantea en el daño pulmonar corresponde al estrés oxidativo, generado por los efectos proinflamatorios de los aerosoles de E-líquido median la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) que a su vez pueden inducir apoptosis, autofagia y disminución de la viabilidad celular (16).

Corriden, R et al. evaluaron la viabilidad de los neutrófilos posterior a exponerlos a los aerosoles generados por los líquidos de vapeo, los resultados obtenidos evidenciaron una disminución en la quimiotaxis, la cual está determinada por la capacidad de reorganizar el citoesqueleto, planteando la posibilidad de presentar disminución de la capacidad de dicha modificación; se evaluó además la capacidad de respuesta inmunitaria dentro de ella la producción de radicales libres de oxígeno por parte de los neutrófilos como actividad antimicrobiana, así mismo se evaluó la de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), ambas características se vieron disminuidas. Planteándose así que la exposición a los aerosoles producidos durante el vapeo provocan alteraciones en la respuesta inmunitaria del huésped y aumento la susceptibilidad a presentar infecciones(17)

En conclusión, respecto de la fisiopatología de esta enfermedad, se plantea que la exposición a las partículas generadas por E-cigarrillos, generan alteración en la función de macrófagos alveolares, los neutrófilos y en las células ciliadas de epitelio pulmonar, dichas alteraciones celulares inducen el aumento de secreción de citocinas proinflamatorias, aumento en la secreción de proteasas sin las correspondientes antiproteasas, disminución de la función fagocitaria así como la capacidad de realizar eferocitosis, quimiotaxis y trans migración, funciones fundamentales para la homeostasis pulmonar, además se produce aumento de las especies reactivas de oxígeno que finalmente inducen estrés oxidativo, el cual está ampliamente documentado como responsable del daño de membranas celulares; otro mecanismo en el desarrollo de EVALI es la disfunción del surfactante pulmonar en presencia acetato de vitamina E u otras partículas derivadas de los aerosoles vapeados.

Todos estos mecanismos son capaces de disminuir la viabilidad celular e inducir autofagia y/ o apoptosis, determinando el desarrollo de esta enfermedad (12), (14), (15), (16), (17), (18)

Vapeo y cáncer:

Una de las más grandes preocupaciones de los investigadores, es determinar los riesgos para la salud, derivado del consumo de cigarrillos electrónicos, debido a la masificación de su uso. Si bien sabemos que el calentamiento de los E-líquidos produce una variedad de químicos que inducen lesión a nivel pulmonar, se debe determinar su asociación con desarrollo de otras patologías entre ellas las neoplasias; para ello *Grondin CJ, et al*, busco la asociación entre las sustancias químicas detectadas en los aerosoles generados al calentar los cigarrillos electrónicos y el desarrollo de enfermedades. En su artículo describen como sustancias químicas aisladas del vapeo a la nicotina, acetaldehído, formaldehído, especies reactivas de oxígeno, acetona, piruvaldehído y material particulado, este estudio hizo uso de una base de datos de Toxicogenómica Comparativa Denominada- CTD, la cual brinda información para asociar mecanismos moleculares de enfermedades influenciadas por sustancias químicas; al realizar la búsqueda de las sustancias químicas derivas del vapeo, encontraron que estas sustancias se asocian directamente a más de 400 enfermedades. Los cinco principales grupos de enfermedades en los cuales se encontró asociación fueron: cardiovascular, pulmonar, sistema nervioso, neoplasias y los trastornos psiquiátricos. (19) Si bien se desconoce el tiempo de exposición necesario para desarrollar una de estas patologías, así como los mecanismos fisiopatológicos exactos para su desarrollo, queda en evidencia que estas sustancias derivadas del vapeo no son inocuas y generan daños multisistémicos que con el paso del tiempo se evidenciaran; los investigadores deben plantear métodos diagnósticos y marcadores para el diagnóstico temprano, pues hasta el momento no se cuenta con ninguno.

¿Como identificar y clasificar la lesión pulmonar asociada a vapeo?

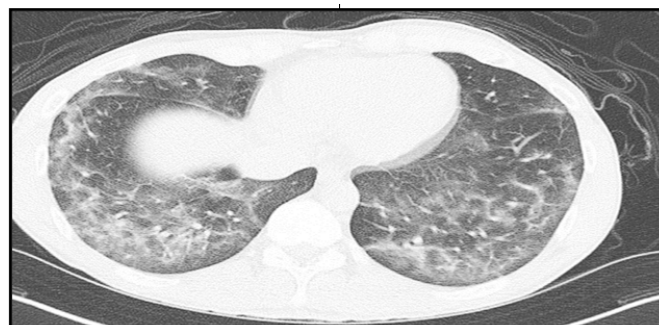
Todos estos mecanismos de lesión finalmente

llevan al desarrollo de ciertas manifestaciones clínicas observadas en los pacientes que desarrollan EVALI que son similares en las series de casos reportados, teniendo una presentación aguda o subaguda, síntomas respiratorios inespecíficos como: tos, disnea, hemoptisis, y dolor torácico, también se han observado síntomas gastrointestinales náuseas, emesis, diarrea y síntomas constitucionales como adinamia, astenia, fatiga, escalofríos y fiebre subjetiva (20). En cuanto los efectos en la fisiología pulmonar se documentaron que puede alterar la resistencia al flujo de las vías aéreas, además, se encontró que la inhalación de aerosoles de E-cigarrillos se asoció al aumentó la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) y disminuyó la capacidad vital (CV) (21), sin embargo, se requieren de más estudios con exposiciones prolongadas para determinar cambios específicos de la función pulmonar.

Radiológicamente que encontramos

Según *Cecchini, MJ et al.* en su revisión, los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron opacidades bilaterales en vidrio esmerilado con áreas de consolidación, a menudo con un patrón de preservación subpleural. (20); imágenes de tomografías de pacientes con EVALI se muestran a continuación:

Ilustración 3: Neumonía organizada



Fuente: *Cecchini, MJ et al. E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Review for Pathologists, 2020 (20).*

Tabla 1: Presentación clínica y severidad de EVALI

Tiempo de evolución	Días a meses
Manifestaciones Clínica	Hipoxemia, taquicardia y/o taquipnea
Hallazgos de Laboratorio	Leucocitosis, Proteína C reactiva y VSG elevados y/o Pruebas de función hepática elevados
Hallazgos Radiológico	Opacidades pulmonares bilaterales, neumotórax y/o neumomediastino
Severidad Clínica	Leve: no requerimiento de oxígeno no falla orgánica, no presencia de choque, manejo ambulatorio
	Moderado: requerimiento de oxígeno 1-5lts, no falla orgánica, no presencia de choque, manejo en hospitalización general
	Severo: ≥6 L, ventilación no invasiva o invasiva no falla orgánica, no presencia de choque, manejo en Unidad de cuidados intensivos

Fuente: Adaptado de *Crotty, Alexander LE et al. E-Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury: Developing a Research Agenda. An NIH Workshop Report, 2020 (22)*

Tabla 2: Definición de caso CDC

Caso confirmado	<p>Usar un cigarrillo electrónico ("vapear") durante los 90 días antes del inicio de los síntomas</p> <p>Infiltrado pulmonar, como opacidades en la radiografía simple de tórax u opacidades en vidrio esmerilado en la tomografía computarizada de tórax</p> <p>Ausencia de infección pulmonar en el estudio inicial: los criterios mínimos incluyen panel viral respiratorio negativo, reacción en cadena de la polimerasa de influenza o prueba rápida si la epidemiología local respalda la prueba. todas las demás pruebas de enfermedades infecciosas respiratorias clínicamente indicadas (p. ej., antígeno en orina para <i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>legionella</i> , cultivo de esputo si hay tos productiva, cultivo de lavado broncoalveolar si se realiza, hemocultivo, infecciones respiratorias oportunistas relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana, si corresponde) deben ser negativos</p> <p>No hay evidencia en la historia clínica de diagnósticos plausibles alternativos (p. ej., proceso cardíaco, reumatológico o neoplásico).</p>
Caso probable	<p>Usar un cigarrillo electrónico ("vapear") en 90 días antes del inicio de los síntomas</p> <p>Infiltrado pulmonar, como opacidades en la radiografía simple de tórax u opacidades en vidrio esmerilado en la tomografía computarizada de tórax</p> <p>Infección identificada a través de cultivo o reacción en cadena de la polimerasa, pero el equipo clínico cree que esta no es la única causa del proceso de enfermedad respiratoria subyacente o no se cumplen los criterios mínimos para descartar infección pulmonar (prueba no realizada) y el equipo clínico cree que esta no es la única causa del proceso de enfermedad respiratoria subyacente</p> <p>No hay evidencia en la historia clínica de diagnósticos plausibles alternativos (p. ej., proceso cardíaco, reumatológico o neoplásico).</p>

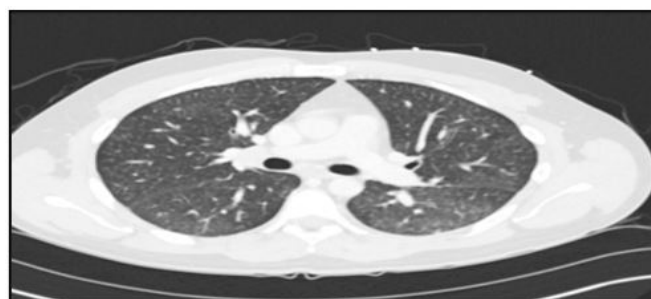
Fuente : Schier, J et al, *Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette-Product Use - Interim Guidance*, 2019, (23)

Patrón radiológico que sugiere neumonía organizada, con opacidades de vidrio esmerilado bilateral irregular, con zona de preservación subpleural.(20)

Ilustración 4: Neumomediastino

Fuente: Cecchini, MJ et al. *E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Review for Pathologists* 2020 (20)

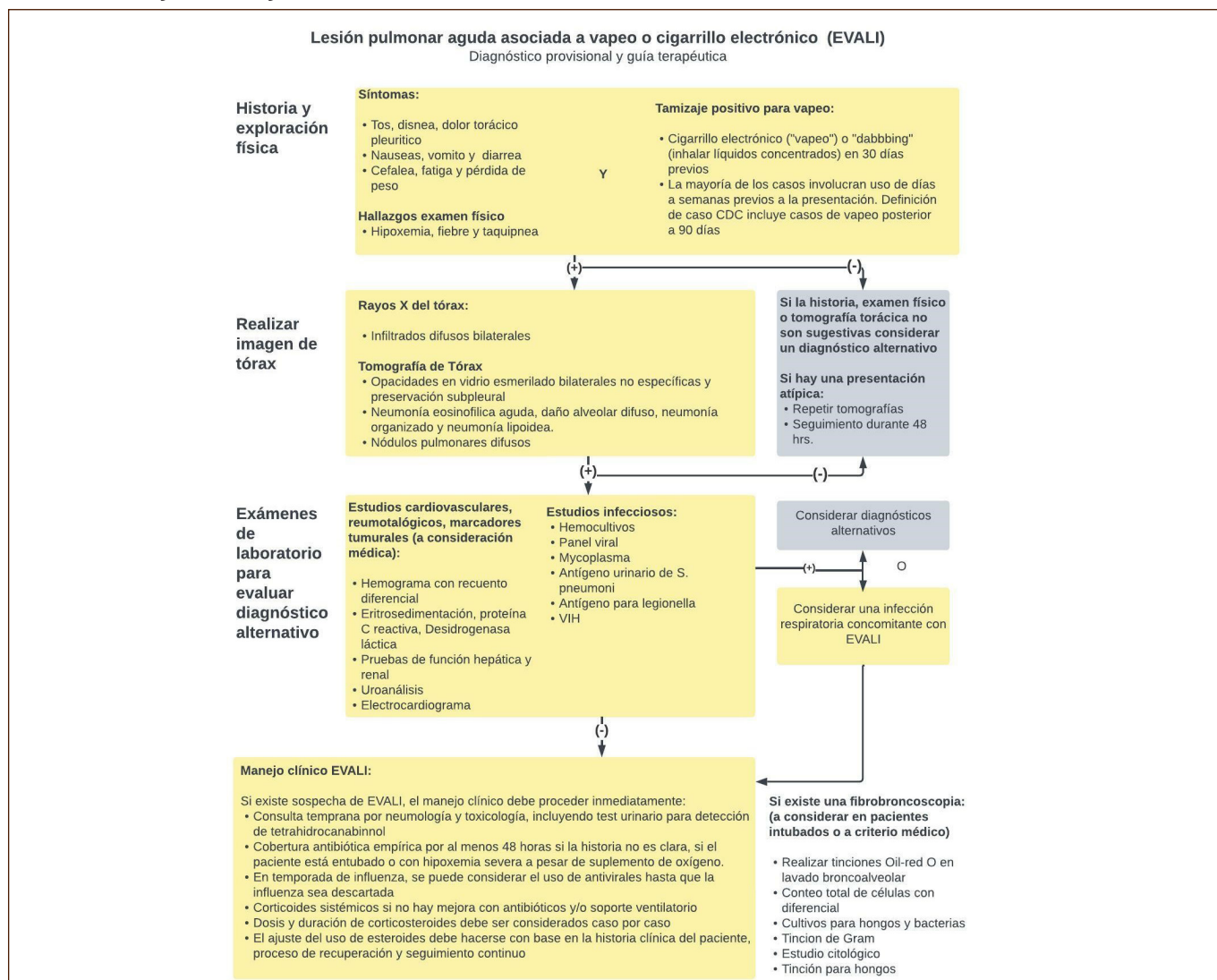
Caso de EVALI que presenta un patrón inusual de neumomediastino y enfisema subcutáneo, junto con opacidades de vidrio esmerilado bilateral y preservación subpleural.(20)

Ilustración 5: Patron Nodular

Fuente: Cecchini, MJ et al. *E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Review for Pathologists*, 2020 (20)

Patrón de nódulos de vidrio esmerilado, centrolobular diminutos, patrón que imita la neumonitis por hipersensibilidad.

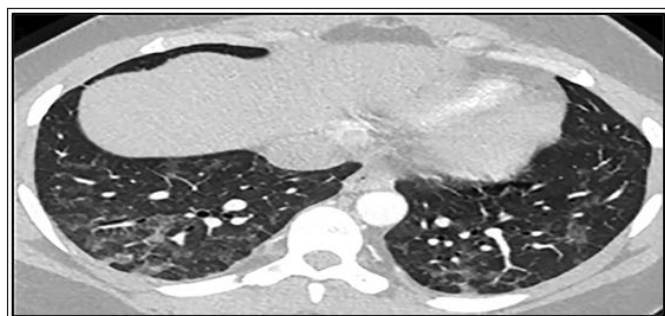
Panse, PM et al, realizó un estudio retrospectivo con una población de 24 pacientes, que cumplieron con la definición de caso para EVALI "confirmado" o "probable", dos radiólogos expertos realizaron la revisión de las imágenes tomográficas encontrando que el hallazgo más frecuente en la TAC de tórax fue opacidades en vidrio esmerilado, que estuvo presente en 23 de 24 (96%) de los pacientes. El segundo hallazgo más fue la consolidación, que estuvo presente en 10 de 24 (42 %), el engrosamiento septal interlobulillar estuvo presente en siete de 24 (29%). La distribución de las anomalías del parénquima pulmonar se consideró multifocal en 13 (54 %) y difusa en 11 (46 %) pacientes y se caracterizó además

Ilustración 2: Algoritmo Diagnostico/Tratamiento.

Fuente: Adaptado de: Kalininskiy A et al. *E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach*, 2019(24)0.

como periférica en cuatro (17 %) pacientes y central en dos (8 %) pacientes. Los infiltrados pulmonares tenían preservación subpleural en nueve de 20 pacientes (45%).

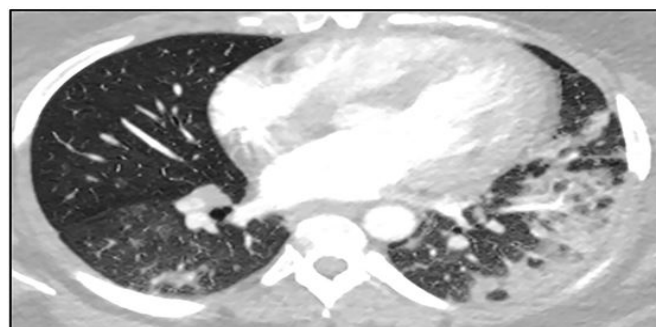
Ilustración 6: TAC de tórax de corte basal pulmonar muestran opacidades en vidrio esmerilado leves, en parches de predominio basal.



Fuente: Panse, PM et al *Radiologic and Pathologic Correlation in EVALI*, 2020,(25)

El derrame pleural estuvo presente en cuatro de 24 (17%) pacientes. Un paciente presentó neumomediastino y otro neumotórax.(25)

Ilustración 7: TAC tórax corte axial de bases pulmonares que muestra opacidades en vidrio esmerilado periféricos y subpleurales con consolidación.



Fuente: Panse, PM et al *Radiologic and Pathologic Correlation in EVALI*, 2020,(25)

Uno de los estudios más robustos sobre radiología observada en EVALI fue el realizado por *Kligerman SJ et al*, en este se realiza una revisión retrospectiva de tomografías computarizadas de tórax (TAC) de 160 paciente con diagnóstico de EVALI de 15 instituciones en Estados Unidos, los casos se clasificaron en patrones radiológicos basados en hallazgos tomográficos. Los resultados obtenidos fueron: según gravedad 25 sujetos (15,6%) se clasificaron como presentación leve, mientras que 75 (46,9%) y 60 (37,5%) fueron moderados o severos. A nivel tomográfico la mayoría de los pacientes presentó lesión pulmonar simétrica difusa caracterizada por infiltrados en vidrio esmerilado; con áreas de preservación subpleural y lobular. La consolidación sin nódulos centrolobulares estuvo presente en 59 sujetos (36,9%). El engrosamiento septal interlobular fue un hallazgo común en el 50,6% (81 de 160), mientras que un patrón empedrado o "crazy paving pattern", definido como infiltrado en vidrio esmerilado con engrosamiento septal interlobular superpuesto y líneas intralobulares visibles, estuvo presente en 30 pacientes (18,8%); Derrame pleural se presentó en 35 sujetos (21,9%). Las adenopatías fueron un hallazgo común que se presentó en 101 de 160 sujetos (63,1%).

En total 156 de 160 sujetos (97,5%) se clasificaron en un patrón tomográfico; los tres patrones de TAC más encontrados, representando el 69,4% de toda la cohorte, fueron patrón de neumonía organizada parenquimatosa difusa (n = 41, 25,6%), patrón de neumonía organizada parenquimatosa predominante en lóbulo inferior (n = 38, 23,8%), y patrón mixto de neumonía organizada parenquimatosa (n = 32, 20%). Los 4 sujetos restantes se clasificaron en un patrón atípico, (2,5%) tres de los cuales fueron causados por enfermedad asimétrica pronunciada, y uno mostró un patrón difuso de neumonía organizada, pero con numerosos quistes parenquimatosos.(26)

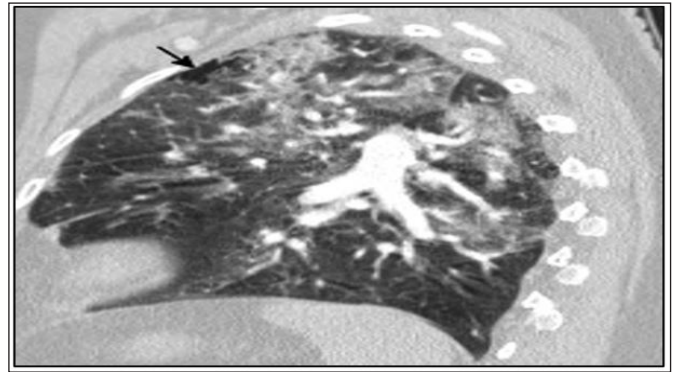
Ilustración 8: TAC con áreas de preservación subpleurales.



Fuente: *Kligerman SJ et al, CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury, A Multicenter Cohort of 160 Cases, 2021, (26)*

Tomografía computarizada muestra áreas de preservación subpleurales (flecha blanca) y lobulares (puntas de flecha). También preservación peribroncovascular alrededor de la vena pulmonar inferior derecha y la arteria segmentaria basilar del lóbulo inferior derecho (flechas negras).

Ilustración 9: TAC Corte Sagital con patrón de Neumonía Organizada predominante en el lóbulo superior. Hay un foco de enfisema (flecha).



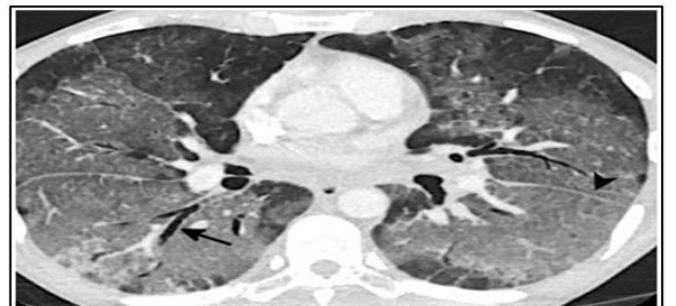
Fuente: *Kligerman SJ et al, CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury, A Multicenter Cohort of 160 Cases, 2021, (26)*

Ilustración 10: TAC con un patrón difuso de neumonía organizada con infiltrados en vidrio esmerilado, axialmente difusa, con patrón empedrado "crazy-paving" y preservación subpleural y lobular



Fuente: *Kligerman SJ et al, CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury, A Multicenter Cohort of 160 Cases, 2021, (26)*

Ilustración 11: TAC con patrón de daño alveolar difuso

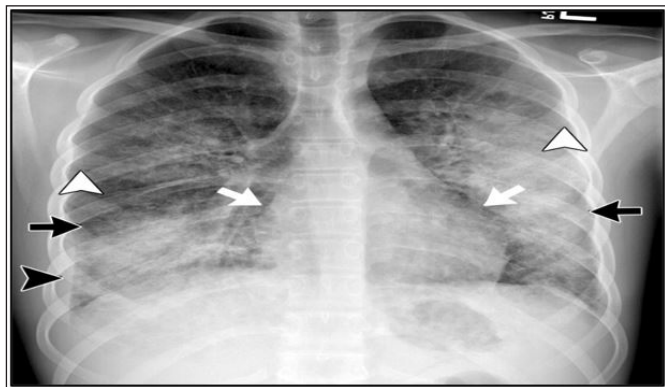


Fuente: *Kligerman SJ et al, CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury, A Multicenter Cohort of 160 Cases, 2021, (26)*

Tomografía computarizada con infiltrados en vidrio esmerilado difuso con preservación subpleural. Hay desplazamiento leve inferior de las fisuras (punta de flecha) y áreas de dilatación bronquial multifocal (flecha). Clasificado como con un patrón de daño alveolar difuso. (26)

Según *Kligerman, S et al*, describe que en la radiografía de tórax de los paciente con diagnóstico de EVALI a menudo presenta opacidades difusas de predominio central, se pueden observar líneas B de Kerley, debido al engrosamiento septal, también se pueden describir infiltrados difusos en vidrio esmerilado, que a menudo son bilaterales y relativamente simétricas. Otros hallazgos radiográficos son las consolidaciones, así como la preservación subpleural que se observa tanto en el centro como en la periferia, en algunos casos se podrá observar reforzamiento del intersticio peribronquial.(27)

Ilustración 12: Radiografía tórax paciente con EVALI



Fuente: *Kligerman S et al, Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions, 2020 (27)*

Radiografía posteroanterior muestra consolidación pulmonar media e inferior y opacidades bilaterales. Se observa un pequeño derrame pleural derecho (punta de flecha negra) y engrosamiento septal (punta de flecha blanca). Hay una notable preservación de los bordes cardíacos (flechas blancas) así como porciones subpleurales de pulmón (flechas negras).(27).

A pesar de evidenciar múltiples cambios radiológicos a nivel de parénquima pulmonar en todas las serie de caso reportadas, y a pesar que estos patrones se repiten, no son patognomónicos de esta entidad, siendo las imágenes una orientación diagnóstica, esto lleva a que el clínico, tenga que basar su diagnóstico, en la anamnesis recopilada en la que se evidencia el uso de vapeadores, una presentación clínica y radiológica compatible y un adecuado diagnóstico diferencial, pues radiológicamente no es posible determinar el diagnóstico de EVALI.

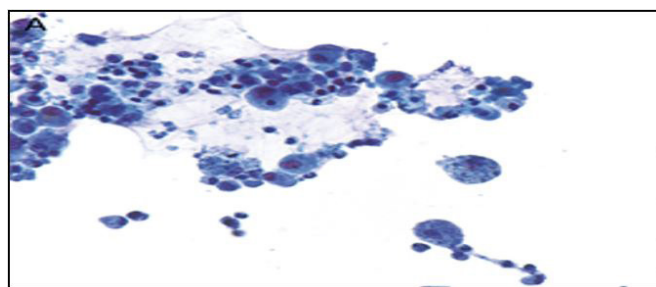
Una mirada microscópica: Citología e histología

En una serie de casos, *Layden et al*, informaron que 43 pacientes se sometieron a lavado broncoalveolar, de los cuales 26 muestras informaron recuentos celulares con la siguiente distribución: eosinófilos 1 %, neutrófilos 58 %, linfocitos 8,5 % y macrófagos 22%. Un total de 13 informes de citología, notaron macrófagos cargados de lípidos (7 se informaron con tinción de *Oil red O* y 6 no mencionaron

tinción específica); 10 informes no comentaron uso de tinción. De las 13 muestras que reportaron inclusiones lipídicas en macrófagos, 4 fueron en cantidad moderada, 8 informes reportaron escasa a mínima cantidad y 1 informe no cuantificó, siendo estos hallazgos celulares los más frecuente en los estudios citológicos sin ser patognomónicos de esta entidad (7).

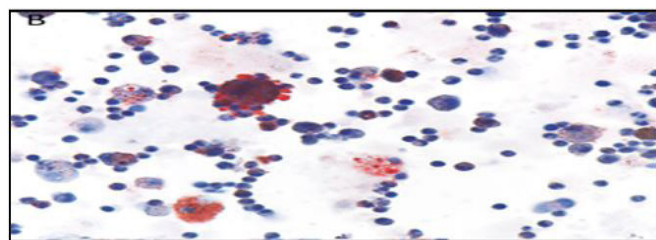
En la ilustración 5 Y 6 se observa una tinción de *Papanicolaou* de citología de líquido de lavado broncoalveolar (BAL) de un paciente con lesión pulmonar asociada al uso de productos de cigarrillos electrónicos o vapeo (EVALI) con numerosos macrófagos espumosos que contienen vacuolas intracitoplasmáticas cargadas de lípidos que se resaltan con tinción *Oil red O*.(20)

Ilustración 13: A. Tinción Papanicolau.



Fuente: *Cecchini M, E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Review for Pathologists, 2020. (20)*

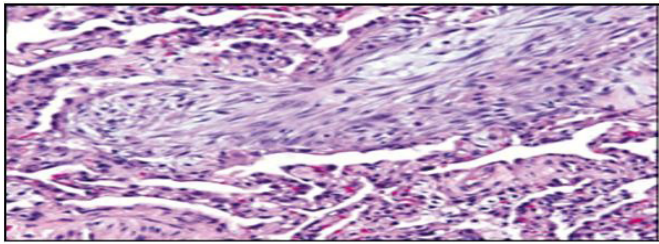
Ilustración 14: B Tinción *Oil red O*.



Fuente: *Cecchini M, E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Review for Pathologists, 2020. (20)*

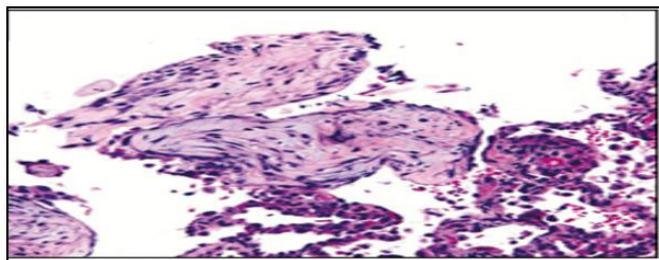
Se revisaron 2 reportes de casos en los que hacen detalle de hallazgos histológicos en biopsias pulmonares de pacientes con EVALI, el primero realizado por *Mukhopadhyay et al*. Un reporte de 8 casos de biopsias pulmonares donde describen los siguientes hallazgos: neumonía organizada, daño alveolar difuso, lesión pulmonar aguda organizativa inclasificable o una combinación de estos patrones. Se observó inflamación crónica intersticial leve en 3 casos e inflamación aguda focal dentro de los espacios aéreos en 1 caso. Un número variable de macrófagos estuvo presente dentro de los espacios aéreos en todos los casos. Exudados fibrinosos dentro de los alvéolos, denominado *neumonía aguda fibrinosa y organizada* se observan focalmente en la mayoría de los casos. Estos hallazgos son inespecíficos, pero permiten confirmar el daño en el tejido pulmonar.(28)

Ilustración 15: Neumonía Organizada en paciente con EVALI, se observa un tapón de fibroblastos que ocupa un espacio aéreo.



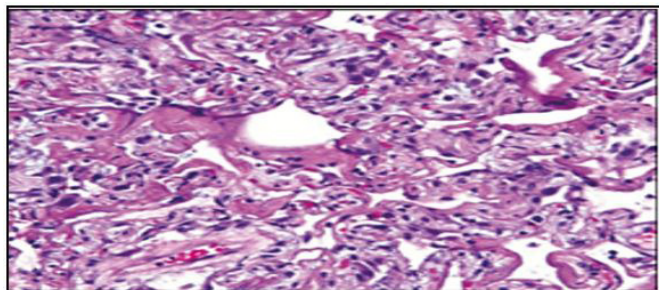
Fuente: Mukhopadhyay,S et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping): A Report of Eight Cases 2020 (28)

Ilustración 16: Neumonía Organizada.



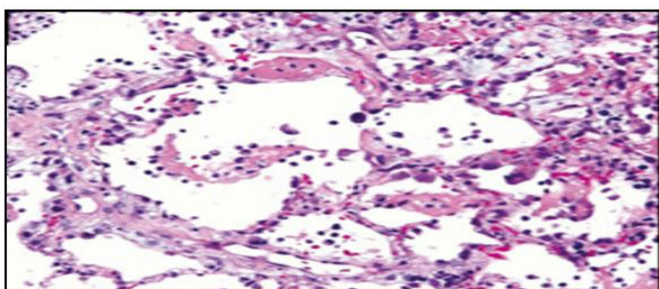
Fuente: Mukhopadhyay,S et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping): A Report of Eight Cases 2020 (28)

Ilustración 17: Daño Alveolar Difuso, se observan membranas hialinas y el engrosamiento intersticial.



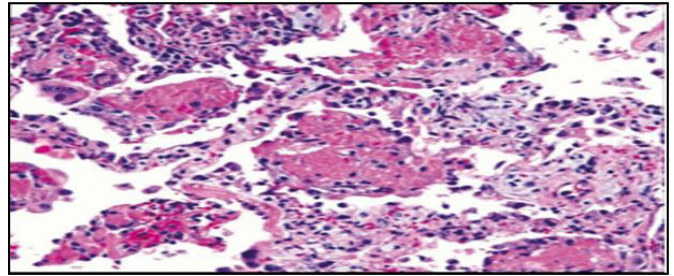
Fuente: Mukhopadhyay,S et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping): A Report of Eight Cases 2020 (28)

Ilustración 18: Daño alveolar difuso, con membranas hialinas en fase de desprendimiento en los espacios aéreos.



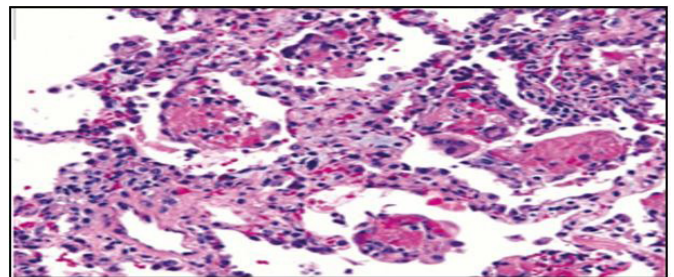
Fuente: Mukhopadhyay,S et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping): A Report of Eight Cases 2020 (28)

Ilustración 19: Exudados fibrinosos dentro de los espacios aéreos.



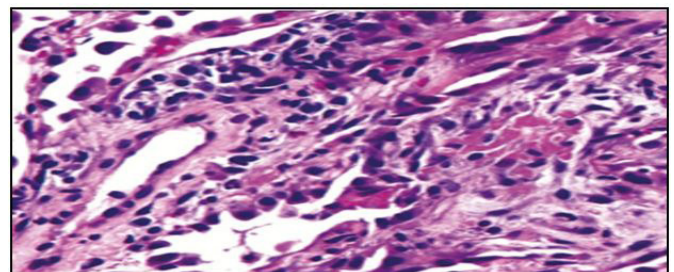
Fuente: Mukhopadhyay,S et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping): A Report of Eight Cases 2020 (28)

Ilustración 20: Inflamación intersticia



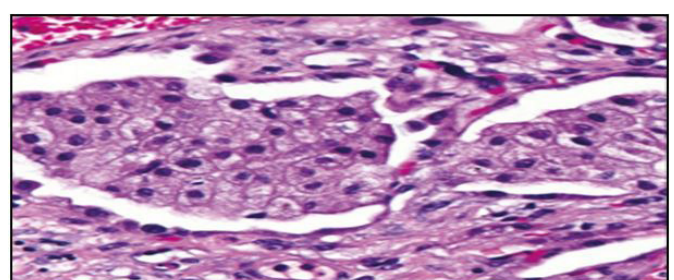
Fuente: Mukhopadhyay,S et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping): A Report of Eight Cases 2020 (28)

Ilustración 21: Infiltrado inflamatorio intersticial muestra principalmente linfocitos.



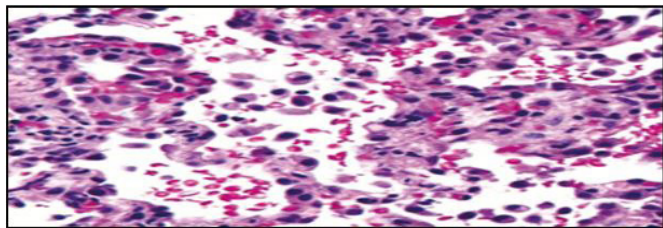
Fuente: Mukhopadhyay,S et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping): A Report of Eight Cases 2020 (28)

Ilustración 22: Macrófagos espumosos dentro de los espacios aéreos.



Fuente: Mukhopadhyay,S et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping): A Report of Eight Cases 2020 (28)

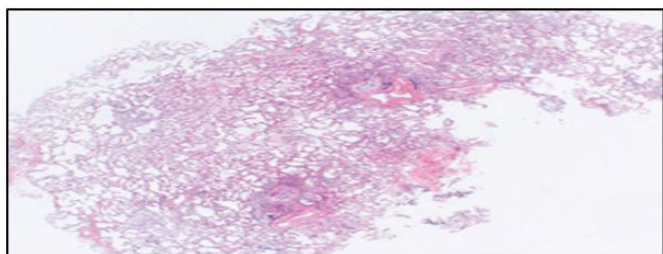
Ilustración 23 : Macrófagos intraalveolares sin características distintivas.



Fuente: Mukhopadhyay, S et al. *Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping): A Report of Eight Cases 2020* (28).

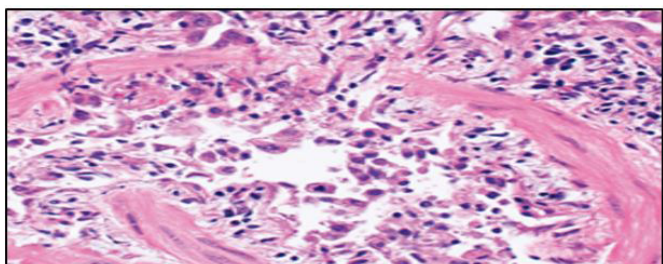
Otra serie de casos realizada por Butt et al. describe una serie de 17 biopsia pulmonares en las que describe en todos los casos, patrones de lesión pulmonar aguda, como: neumonitis fibrinosa aguda, daño alveolar difuso o neumonía organizada, generalmente bronquiocéntrica y acompañada de bronquiolitis, ningún hallazgo histológico fue específico, se evidenciaron macrófagos espumosos y vacuolización de neumocitos en todos los casos, los macrófagos pigmentados no fueron una característica dominante. Los neutrófilos a menudo eran prominentes, los eosinófilos eran raros y no se observaron granulomas. A continuación, se observarán los patrones histológicos observados:

Ilustración 24: Bronquiolitis grave acompañada de edema de la mucosa, desprendimiento del epitelio bronquiolar y organización peribronquiolar.



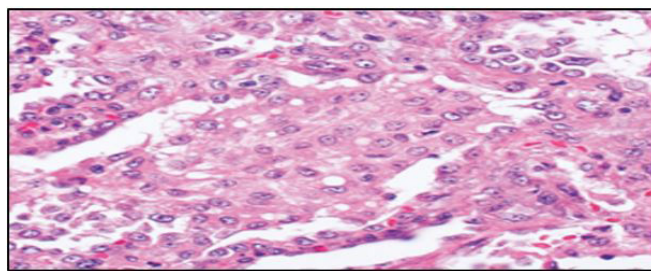
Fuente: Butt, Y et al. *Pathology of Vaping-Associated Lung Injury*, 2019, (29)

Ilustración 25: Acumulación de macrófagos espumosos o vacuolados en los espacios aéreos peribronquiolares con vacuolización de neumocitos.



Fuente: Butt, Y et al. *Pathology of Vaping-Associated Lung Injury*, 2019, (29)

Ilustración 26: Lesión severa, con daño alveolar difuso y membranas hialinas



Fuente: Butt, Y et al. *Pathology of Vaping-Associated Lung Injury*, 2019, (29)

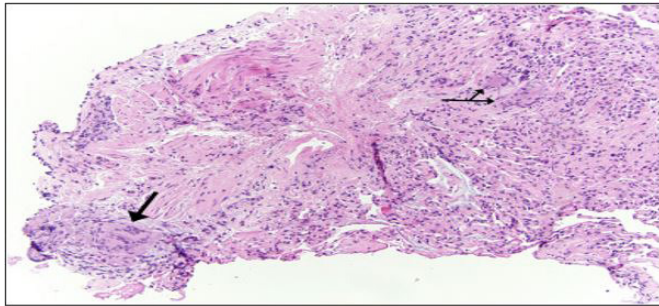
Algo inusual en EVALI- reporte de casos

Mena Shehata et Al. reporta caso de EVALI de presentación inusual en una mujer de sesenta años que se presenta al servicio de urgencias por dificultad respiratoria con antecedente de abandono de tabaco recientemente y reemplazo por vapeo, su tomografía mostró opacidades en vidrio esmerilado con engrosamiento septal interlobulillar, el lavado broncoalveolar evidenció eritrocitos lo cual permite el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa, la cual es una entidad caracterizada por tos, hemoptisis, disnea, anemia e infiltrados pulmonares difusos con documentación de hipoxemia.(30)

Lin, Charlie et al. reporta otro caso de EVALI de presentación atípico en una mujer de 34 años que se presentó al servicio de urgencias con tos y disnea de nueva aparición poco después de inicio de uso de vapeadores, paciente que tenía antecedente de tumor carcinóide de bajo grado, quien había sido llevada a lobectomía media e inferior derecha, un año posterior a esto se documentó uso de vapeadores, la tomografía mostró micro nódulos de presentación multilobar bilateralmente con adenopatías hiliares y mediastínicas, dieron manejo antibiótico sin mejoría, y al realizar control tomográfico observa empeoramiento de infiltrados, le realizan broncoscopia con lavado que su análisis plantea presencia de sarcoidosis, por lo que realizan biopsia ganglionar y de tejido pulmonar que células linfoides benignas y granulomas no necrotizantes en ganglios linfáticos paratraqueales derechos, subcarinales e hiliares izquierdos.

La biopsia transbronquial del lóbulo inferior izquierdo demostró focos de granuloma no necrosante, y grupos histiocíticos con células gigantes multinucleadas y eosinófilos, considerando enfermedad granulomatosa asociada a vapeo, la paciente cesó uso del vapeador y en seguimiento después de 6 meses mostró resolución de las opacidades.(31)

Ilustración 27: Biopsia transbronquial del lóbulo inferior izquierdo, diminutos focos de granulomas no necrotizantes (flechas) con células gigantes multinucleadas. Diagnóstico clínico enfermedad granulomatosa pulmonar relacionada con el vapeo.



Fuente: Lin, C et al. *Vaping-related pulmonary granulomatous disease*, 2020. (31)

Esta entidad poco conocida presenta un espectro de manifestaciones muy amplias, con un cuadro fisiopatológico no conocido en su totalidad, los hallazgos histológicos, citológicos y radiográficos encontrados en los paciente que presentan enfermedad pulmonar aguda asociado a uso de vapeadores, dan certeza del daño pulmonar, pero no son hallazgos patognomónicos de esta entidad, siendo el proceso diagnóstico generado por exclusión y antecedente de uso de vapeadores, en contexto de un paciente con insuficiencia respiratoria aguda sin un proceso infeccioso de base. Los datos recolectados durante los últimos años han permitido demostrar que el uso de vapeadores no es inocuo, y que muy seguramente la exposición crónica a sus aerosoles se asociara al desarrollo de patología pulmonar. Se deben realizar más estudios para definir ampliamente su fisiopatología, así como documentar pruebas específicas de diagnóstico, y plantear así asociaciones con enfermedades crónicas y daño en órganos y sistemas por su uso. Por otra parte, se deben generar regulaciones en cuanto producción de líquidos de vapeo y cigarrillos electrónicos, con estandarización de concentraciones y materiales utilizados para su producción, lo que permita a los investigadores generar un perfil toxicológico de estas sustancias para así generar recomendaciones y restricciones de su uso.

Conclusiones

Se debe continuar investigando acerca de las consecuencias de consumo de E-cigarrillos, pues se desconoce las consecuencias del uso crónico de los vapeadores.

Se logró identificar la Lesión pulmonar aguda asociada al uso de cigarrillos electrónicos o productos de vapeo (EVALI) que se presenta como una enfermedad respiratoria aguda o subaguda que se enmarca en el antecedente de consumo de vapeadores, aunque su fisiopatología aun no es clara(7)

Aunque no se ha determinado un agente etiológico, los hallazgos toxicológicos en los lavados broncoalveolares de paciente que cursaron con EVALI demostraron la presencia del Acetato de vitamina E – así como tetrahidrocannabinol, los cuales se plantean como factores importantes en el desarrollo de esta enfermedad. (13)

Reportes de lavado broncoalveolar realizado en pacientes con EVALI identificaron presencia de macrófagos cargados de lípidos y neutrófilos sin ser un hallazgo específico de esta entidad. (32)

Se han planteado múltiples mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de EVALI, en los que se produce la pérdida de la homeostasis pulmonar al exponerse a los aerosoles generados por los vapeadores que inducen inflamación, estrés oxidativo, alteración de la estructura y pérdida de función de los tensoactivos pulmonares, disfunción ciliar, disfunción de neutrófilos, macrófagos, células ciliadas y fibroblastos.

Queda en evidencia que las sustancias químicas derivadas del vapeo no son inocuas y generan daños multisistémicos; se deben realizar estudios para determinar asociación entre vapeo y desarrollo de patologías como cáncer, así como métodos diagnósticos temprano, pues hasta el momento no hay ninguno.

Los hallazgos radiológicos más frecuentes, pero no patognomónicos fueron: infiltrados en vidrio esmerilado y las consolidaciones pulmonares, y su distribución fue multilobar, los patrones evidenciados fueron de lesión pulmonar aguda, todos los hallazgos radiológicos permiten la identificación de la lesión pulmonar sin poder determinar un diagnóstico etiológico dado que estas características son presentadas por diferentes patologías pulmonares. (33)

Los hallazgos histológicos mostraron patrón de lesión aguda, como neumonitis fibrinosa aguda, daño alveolar difusa, neumonía organizada(29), (34).

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la

publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés (es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Stefaniak A, Ranpara A, Virji M, LeBouf R. Influence of E-Liquid Humectants, Nicotine, and Flavorings on Aerosol Particle Size Distribution and Implications for Modeling Respiratory Deposition. *Front Public Health* 2022 Mar 17;10:782068 doi: 10.3389/fpubh.2022.782068 PMID: 35372219; PMCID: PMC8968757. 2022.
2. Hamberger E, Halpern-Felsher B. Vaping in adolescents: epidemiology and respiratory harm. *Curr Opin Pediatr* 2020 Jun;32(3):378-383 doi: 10.1097/MOP.0000000000000896 PMID: 32332328; PMCID: PMC7285995. 2020.
3. National Academies of Sciences E and M 2018. Public Health Consequences of E-Cigarettes (2018). Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems; Eaton DL - Kwan LY - Stratton K, editor. Washington, DC: Washington, DC: The National Academies Press. doi: <https://doi.org/10.17226/24952>; 2018.
4. Martín Cantera C, Lozano Fernández J, Villalbi J. CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2020;28-33.
5. Dutra L, Grana R, Glantz S. Philip Morris research on precursors to the modern e-cigarette since 1990. *Tobacco Control* 2017;26:e97-e105 BMJ. 2016;
6. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española, 23.ª ed., [versión 23.5 en línea]. <<https://dle.rae.es>>10.09.22.
7. Layden J, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Laver M, Tenforde M, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med* 2020 Mar 5;382(10):903-916 doi: 10.1056/NEJMoa1911614 Epub 2019 Sep 6 PMID: 31491072. 2020;
8. CDC. CDC-basic information e-cigarette. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/spanish/enfermedad-pulmonar-grave/index.html.
9. Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito, Consejo Nacional de Lucha contra el Tráfico Ilícito de Drogas de Bolivia, Ministerio de Justicia y del Derecho de Colombia, Secretaría Técnica de Drogas de Ecuador, Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida sin Drogas de Perú. III Estudio epidemiológico andino sobre consumo de drogas en la población universitaria, Informe Regional, 2016. 2016.
10. Tattan-Birch H, Brown J, Shahab L, Jackson S. Trends in use of e-cigarette device types and heated tobacco products from 2016 to 2020 in England. *Sci Rep* 2021 Jun 24;11(1):13203 doi: 10.1038/s41598-021-92617-x PMID: 34168216; PMCID: PMC8225841. 2021;
11. Marrocco A, Singh D, Christiani DC, Demokritou P. E-Cigarette (E-Cig) Liquid Composition and Operational Voltage Define the In Vitro Toxicity of Δ 8Tetrahydrocannabinol/Vitamin E Acetate (Δ 8THC/VEA) E-Cig Aerosols. *Toxicological Sciences*, Volume 187, Issue 2, June 2022, Pages 279-297, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac047>. 2022;
12. Jonas AM, Raj R. Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review. *Chest*, Volume 158, Issue 4, 2020, Pages 1555-1565, ISSN 0012-3692, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.085>. 2020;
13. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382:697-705.
14. O'Callaghan M, Boyle N, Fabre A, Keane M, McCarthy C. Vaping-Associated Lung Injury: A Review. *Medicina (Kaunas)* 2022 Mar 10;58(3):412 doi: 10.3390/medicina58030412 PMID: 35334588; PMCID: PMC8949983. 2022;
15. Madison M, Landers C, Chang C, Tung H, et al. Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. *J Clin Invest* 2019 Oct 1;129(10):4290-4304 doi: 10.1172/JCI128531 PMID: 31483291; PMCID: PMC6763255. 2019;
16. Traboulsi H, Cherian M, Abou Rjeili M, Preteroti M, et al. Inhalation Toxicology of Vaping Products and Implications for Pulmonary Health. *Int J Mol Sci* 2020 May 15;21(10):3495 doi: 10.3390/ijms21103495 PMID: 32429092; PMCID: PMC7278963. 2020;
17. Corriden R, Moshensky A, Bojanowski C, Meier A CJ, Nelson R, Alexander C. E-cigarette use increases susceptibility to bacterial infection by impairment of human neutrophil chemotaxis, phagocytosis, and NET formation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2020 Jan 1;318(1):C205-C214 doi: 10.1152/ajpcell.000452019 Epub 2019 Oct 30 PMID: 31664858; PMCID: PMC6985828. 2019;
18. Jasper A, Sapey E, Thickett D, Scott A. Understanding potential mechanisms of harm: the drivers of electronic cigarette-induced changes in alveolar macrophages, neutrophils, and lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021 Aug 1;321(2):L336-L348 doi: 10.1152/ajplung.000812021 Epub 2021 May 19 PMID: 34009037 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34009037/>. 2021;
19. Grondin C, Davis A, Wiegers J, Wiegers T, Sciaky D, et al. Predicting molecular mechanisms, pathways, and health outcomes induced by Juul e-cigarette aerosol chemicals using the Comparative Toxicogenomics Database. *Curr Res Toxicol* 2021 Aug 5;2:272-281 doi: 10.1016/j.crtx.2021.08.001 PMID: 34458863; PMCID: PMC8379377. 2021;
20. Cecchini MJ, Mukhopadhyay S, Arrossi A v., Beasley MB, Butt YM, Butt YM, et al. E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Review for Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* (2020) 144 (12): 1490-1500. 2020;
21. Tsai M, Byun M, Shin J, Crotty Alexander L. Effects of e-cigarettes and vaping devices on cardiac and pulmonary physiology. *J Physiol* 2020 Nov;598(22):5039-5062 doi: 10.1113/JP279754 Epub 2020 Oct 12 PMID: 32975834 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32975834/>. 2020;
22. Crotty Alexander L, Ware L, Calfee C, Callahan S, Eissenberg T, et al. E-Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury: Developing a Research Agenda.

- An NIH Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 Sep 15;202(6):795-802 doi: 101164/rccm201912-2332WS PMID: 32243764; PMCID: PMC7491408. 2020;
23. Schier J, Meiman J, Mikosz C, VanFrank B, et al. Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette-Product Use - Interim Guidance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019 Sep 13;68(36):787-790 doi: 1015585/mmwr.mm6836e2 Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019 Sep 27;68(38):830 PMID: 31513561; PMCID: PMC6755818.
 24. Kalininskiy A, Bach C, Nacca NE, Ginsberg G, Marraffa J, et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med* 2019 Dec;7(12):1017-1026 doi: 101016/S2213-2600(19)30415-1 Epub 2019 Nov 8 PMID: 31711871. 2019;
 25. Panse P, Feller F, Butt Y, Smith M, Larsen B, Tazelaar H, et al. Radiologic and Pathologic Correlation in EVALI. *AJR Am J Roentgenol* 2020 Nov;215(5):1057-1064 doi: 102214/AJR2022836 Epub 2020 Sep 2 PMID: 32877245. 2020;
 26. Kligerman S, Kay F, Raptis C, Henry T, Sechrist J, Walker C, et al. CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury A Multicenter Cohort of 160 Cases. *Chest* 2021 Oct;160(4):1492-1511 doi: 101016/j.chest202104054 Epub 2021 May 3 PMID: 33957099; PMCID: PMC8546241. 2021;
 27. Kligerman S, Raptis C, Larsen B, Henry T, et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. *Radiology* 2020 Mar;294(3):491-505 doi: 101148/radiol2020192585 Epub 2020 Jan 28 PMID: 31990264. 2020;
 28. Mukhopadhyay S, Mehrad M, Dammert P, Arrossi A v, Sarda R, Brenner DS, et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping): A Report of Eight Cases. *American Journal of Clinical Pathology* , volumen 153, número 1, enero de 2020, páginas 30-39, . 2020;
 29. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, Vaszar LT, Swanson KL, et.al. Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. This letter was published on October 2, 2019, at NEJM.org. 2019.
 30. Shehata M, Kocher T, Al-Astal AK. Vaping-associated diffuse alveolar hemorrhage - A case report,. *Respiratory Medicine Case Reports*, Volume 30, 2020, 101038, ISSN 2213-0071, <https://doi.org/101016/j.rmcr2020101038>. 2020;
 31. Lin C, Arrossi V, Yadav R, Choi H. Vaping-related pulmonary granulomatous disease, . *Respiratory Medicine Case Reports*, Volume 31, 2020, 101179, ISSN 2213-0071, <https://doi.org/101016/j.rmcr2020101179> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213007120303932>). 2020;
 32. Maddock SD, Meghan M. Cirulis, Callahan SJ, Keenan LM, Pirozzi CS, Raman SM, et al. Pulmonary Lipid-Laden Macrophages and Vaping. This letter was published on September 6, 2019, at NEJM.org. 2019.
 33. Panse PM, Feller FF, Butt YM, Smith ML, Larsen BT, Tazelaar HD, et al. Radiologic and Pathologic Correlation in EVALI. *American Journal of Roentgenology* 2020;215: 1057-1064 102214/AJR2022836 Read More: <https://www.ajronline.org/doi/full/102214/AJR2022836>. 2020;215.
 34. Mukhopadhyay S, Mehrad M, Dammert P, Arrossi A v, Sarda R, Brenner DS, et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping). *American Journal of Clinical Pathology*,

Volume 153, Issue 1, January 2020, Pages 30-39, <https://doi.org/101093/ajcp/eqz182>. 2020;