

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL UNIVERSITARIO

“DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”



**“ANTECEDENTE DE TUBERCULOSIS PULMONAR Y SU
ASOCIACIÓN CON FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO Y
PRUEBAS DE ESPIROMETRÍA”**

Por

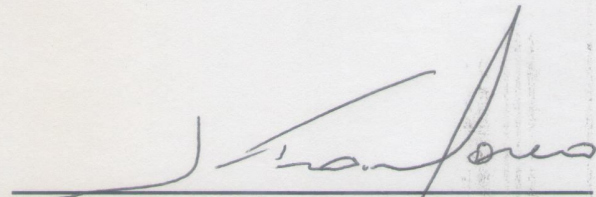
JORGE ALBERTO ZUÑIGA HERNANDEZ

**Como requisito parcial para obtener el Grado de ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

Diciembre 2024

**"ANTECEDENTE DE TUBERCULOSIS PULMONAR Y SU
ASOCIACIÓN CON FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO Y
PRUEBAS DE ESPIROMETRÍA"**

Aprobación de la tesis:



Dr. Juan Francisco Moreno Hoyos Abril
Director de la tesis



Dr. med. Homero Nájera Terreros
Codirector de la tesis



Dr. med. Luis Adrian Rendon Pérez
Jefe del Departamento de Medicina Interna



Dra. Mónica Sánchez Cárdenas
Coordinador de Enseñanza del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A G. F. por mostrarme que es posible reinventarse profesionalmente, pero aún más importante, como persona.

TABLA DE CONTENIDO

Contenido	Página
ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
Capítulo I	
1. RESUMEN	9
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	11
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	17
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	18
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	19
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	22
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	29
Capítulo VIII	

8. CONCLUSIÓN	31
Capítulo IX	
9. ANEXOS	32
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA	50
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características basales	23
2. Hallazgos de espirometría y antecedente de tuberculosis pulmonar	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Flujograma de pacientes en el estudio	22
2. Fracción exhalada de óxido nítrico.....	24
3. Distribución de fracción exhalada de óxido nítrico	25
4. Modelo de regresión lineal para fracción exhalada de óxido nítrico	26
5. Modelo de regresión logística para fracción exhalada de óxido	27

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

COVID-19: Coronavirus 2019

DALY: Disability Adjusted Life Years

OPS: Organización Panamericana de La Salud

Ppb: Partes por billón

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FVC: Capacidad vital forzada

FEF: Flujo espiratorio forzado

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

ATS: American Thoracic Society

CAPÍTULO I

Resumen

Antecedentes: Existe evidencia de secuelas en pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar incluso en aquellos que recibieron tratamiento adecuado.

Se cree que estos se pueden deber a una combinación de la propia infección más la respuesta inmune a esta lo que da como resultado un cambio a la arquitectura del pulmón. La fracción exhalada de óxido nítrico es una forma no invasiva de medir la inflamación de la vía aérea y se ha visto que se encuentra elevada en pacientes con tuberculosis pulmonar activa.

Objetivo: Determinar la relación entre antecedente de tuberculosis pulmonar con niveles de fracción exhalada de óxido nítrico y pruebas de espirometría.

Material y Métodos: Análisis secundario de la base de datos del estudio transversal NHANES. Se hizo una comparación en pacientes con y sin antecedentes de tuberculosis pulmonar pareados en una relación 1:4. Evaluamos los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico, FEV1, FVC, FEV1/FVC, y FEF 25-75%.

Resultados: Se incluyeron 26 casos y 104 controles. Los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico entre ambos grupos fueron de 11.25 y 11.75 ml para casos y controles respectivamente ($p=0.765$). En expuestos y no expuestos los niveles de FEV1 fueron de 2374 y 2675 ml ($p=0.0357$), los de FVC 3105 y 3348 ml ($p=0.017$), los del cociente FEV1/FVC 77 y 79% ($p=0.248$), y los del FEF 25-75% 2185 y 2554 ml ($p=0.0127$).

Conclusiones: Los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico no tienen un rol en el monitoreo de pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar. La FEF 25-75% pudiera ser un marcador de obstrucción temprano en estos pacientes incluso cuando el resto de espirometría este normal.

CAPÍTULO II

Introducción

1.1 Tuberculosis pulmonar

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por organismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis* de transmisión aérea.¹ Aunque esta infección puede presentarse en cualquier parte del cuerpo es primordialmente una enfermedad pulmonar.¹ El espectro pulmonar de esta enfermedad va desde una infección asintomática hasta una enfermedad activa que pone en peligro la vida.¹ Los hallazgos clínicos de la tuberculosis pulmonar activa son: pérdida de peso, tos crónica, producción de esputo, hiporexia, fiebre, diaforesis y hemoptisis.² El diagnóstico definitivo de la tuberculosis pulmonar activa se realiza con el cultivo de *M. tuberculosis* junto con su susceptibilidad aunque la microscopia de esputo así como el uso de técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de polimerasa también son de utilidad en práctica clínica para la toma de decisiones.² El tratamiento de la tuberculosis pulmonar activa susceptible a fármacos consiste en una combinación de isoniacida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol.²

1.2 Carga de la enfermedad de la tuberculosis pulmonar

En el 2023 8.2 millones de personas fueron diagnosticadas y notificadas oficialmente como un caso de tuberculosis, el número mayor de casos nuevos en un año desde que la OMS lleva este registro.³ Mientras tanto, el número global de muertes oficialmente clasificadas como tuberculosis en este mismo

año fue de 10.9 millones.³ Sin embargo, estos números son difíciles de estimar desde el inicio de la pandemia de COVID-19. En el 2021 último año donde la OMS publicó la estimación de causas de muerte a nivel global; la tuberculosis se encontraba en el décimo puesto.³ Utilizando datos de la base de datos Global Burden of Disease 2019 se estima que la tuberculosis es causa de 122 millones de DALYs.⁴ En México según la OPS hubo 20 casos por nuevos por cada 100,000 habitantes en el 2022. Mientras que la mortalidad en el año 2019 fue de 1.6 por cada 100,000 habitantes en datos reportados por esta misma organización.⁵

1.3 Enfermedad pulmonar post-tuberculosis

La enfermedad pulmonar post-tuberculosis es un fenómeno recientemente descrito e infradiagnosticado caracterizado por cambios pulmonares posterior a la presentación de tuberculosis pulmonar incluso en aquellos pacientes que recibieron tratamiento adecuado.⁶ Esta condición es un resultado de afección directa de la tuberculosis y la respuesta inmune a esta infección por parte del huésped.⁶ Este proceso complejo da como resultado una distorsión de la vía aérea, elasticidad reducida, destrucción de los componentes musculares de la pared de la pared bronquial que se traduce en alteraciones anatómicas que se pueden observar en estudios de imagen y cambios fisiológicos que se pueden presenciar en las pruebas de espirometría.⁶ La fisiopatología de esta condición es debido al reclutamiento de macrófagos, linfocitos y neutrófilos por células th2; las metaloproteasas de la matriz celular activadas por el interferón gama son liberados por macrófagos y células estromales como parte de una

reacción de hipersensibilidad tardía y degradan la matriz de colágeno extracelular pulmonar.⁷ Al mismo tiempo los macrófagos migran a los nódulos linfáticos regionales donde son activados por linfocitos o sufren apoptosis, el crecimiento linfático comprime la vía aérea adyacente con posible ruptura y diseminación endobronquial.⁷ Esto lleva a una distorsión del arquitectura pulmonar y estenosis.⁷

1.4 Cambios fisiológicos después de la tuberculosis pulmonar

Existen numerosos estudios que evalúan la relación entre tuberculosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva.⁷ En un estudio transversal de Tanzania que incluyó 501 pacientes con tuberculosis pulmonar que habían recibido al menos 20 semanas de tratamiento se les realizaron pruebas espirométricas y se encontraron alteraciones de la función pulmonar en tres cuartas partes.⁸ De estos más de la mitad presentaban un patrón obstructivo, una quinta parte un patrón restrictivo y el resto un patrón de tipo mixto.⁸ Además en un estudio prospectivo realizado en Camerún se reclutaron 177 pacientes que se encontraban con tratamiento post-tuberculosis obstrucción de la vía a área distal en dos terceras partes de los participantes.⁹

1.5 Inflamación crónica después de la presencia de tuberculosis pulmonar

Debido a la complejidad de la fisiopatología de la enfermedad pulmonar post-tuberculosis es difícil esclarecer una vía inflamatoria específica. Las citocinas de mayor involucro previamente son: interleucina-6, interleucina-1,

interleucina-8, factor de necrosis tumoral alfa, factor transformante beta, y proteína C reactiva.¹⁰

1.6 Óxido nítrico exhalado

El óxido nítrico es una molécula de gas de vida media corta que fue estudiada al principio por su rol como una molécula de señalización vascular y posteriormente como un mensajero celular en otros procesos como:

inmunidad, inflamación, supervivencia celular, apoptosis, y envejecimiento.¹¹

La fracción excretada de óxido nítrico es un método no invasivo, conveniente y fácil de obtener para evaluar inflamación de en la vía aérea; principalmente aquella mediada por Th2.¹¹ Su principal uso en la práctica clínica actual es para el diagnóstico y monitoreo de algunos subtipo de asma al proporcionar información de respuesta a tratamiento con esteroides.¹¹ El óxido nítrico se origina en el epitelio bronquial y es producido en grandes cantidades por la enzima inducible óxido nítrico sintetasa de manera constitutiva por interferón gamma.¹² Sin embargo, cuando existe una expresión de citocinas de inflamación tipo 2 existe una sobreproducción de óxido nítrico por hiperactivación de la enzima óxido nítrico sintasa.¹² A pesar de que la inflamación ocasionada por tuberculosis no es del tipo 2 existe evidencia del rol que tiene esta molécula en su fisiopatología. En un estudio realizado en 8 pulmones humanos resecados de pacientes con tuberculosis pulmonar se encontraron niveles elevados de oxido nítrico sintasa inducible y endotelial en las zonas de tejido inflamatorio.¹³ Se cree que los niveles de esta enzima son regulados positivamente por la presencia de interferón-gamma el cual es secretado como parte de la respuesta inmune a la presencia de las micobacterias en el pulmón.¹⁴ Es por

esto que el óxido nítrico tiene un rol importante en la formación de granulomas en la tuberculosis pulmonar.¹⁴ También existen estudios clínicos que han evaluado la relación entre el óxido nítrico y tuberculosis pulmonar. En un estudio comparativo entre 19 pacientes con tuberculosis pulmonar activa y 14 controles se midieron los niveles de óxido nítrico exhalado usando el método de quimioluminiscencia.¹⁵ El grupo activo tenía en promedio 16.2 ppb mientras que el grupo control tenía 6.5 ppb.¹⁵ Otro estudio transversal en Hanoi Vietnam comparo los niveles de óxido nítrico exhalado en 90 noventa pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada contra 52 trabajadores del mismo hospital y 84 trabajadores de construcción.¹⁶ En este se encontró un nivel similar entre el primer y tercer grupo y a su vez mas alto que el segundo de 15, 15 y 8.5 ppb respectivamente.¹⁶ Por el contrario en un análisis realizado en Papua de 200 pacientes con tuberculosis pulmonar contra 88 controles los niveles de óxido nítrico exhalado fueron menos en el primer grupo (12.7 contra 16.6 ppb).¹⁷ En un cuarto estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre 69 pacientes con tuberculosis pulmonar contra 118 controles sanos (27.7 contra 27 ppb).¹⁸ Por último, un estudio realizado en Perú encontró una mediana de fracción exhalada de óxido nítrico de 13 ppb en 38 pacientes con tuberculosis pulmonar y una mediana de 15 ppb en 93 controles comunitarios.¹⁹

1.7 Espirometría

La espirometría es la prueba de función pulmonar más útil y disponible la cual mide el volumen de aire exhalado en diferentes puntos de tiempo en una

exhalación completa y forzada después de una inhalación máxima.²⁰ El volumen total exhalado conocido como la capacidad vital forzada (FVC), el volumen exhalado en el primer segundo como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y el cociente entre estos (FEV1/FVC) son las variables más importantes reportadas.²¹ En un paciente con un patrón obstructivo en espirometría se encuentran los siguientes hallazgos: FEV1 reducido, FVC normal o reducida y cociente FEV1/FVC reducido (menor a 0.7).²²

1.8 Justificación

Este análisis es necesario debido a la variabilidad en estudios previos que evalúan la relación entre presencia de tuberculosis pulmonar el cual pudiera ser un marcador potencial de respuesta en el tratamiento o como un subrogado de pacientes con alto riesgo de enfermedad pulmonar post tuberculosis.

CAPÍTULO III

Hipótesis

3.1 Hipótesis alterna

Los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico son diferentes en los pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar en comparación con aquellos sin este antecedente.

3.2 Hipótesis nula

Los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico no son diferentes en los pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar en comparación con aquellos sin este antecedente.

CAPÍTULO IV

Objetivos

4.1 Objetivo general

Analizar si existe diferencia en los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico entre aquellos pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar.

4.2 Objetivos secundarios

1. Explorar el efecto de el antecedente de tuberculosis pulmonar en los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico en relación con posibles confusores
2. Evaluar la relación entre antecedente de tuberculosis pulmonar y hallazgos en pruebas de espirometría.

CAPÍTULO V

Material y métodos

5.1 Diseño

Se trata de un análisis secundario de la base de datos del estudio NHANES. Este es un estudio transversal periódica realizada por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud (NCHS) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Su objetivo es proporcionar información sobre el estado de salud y nutrición de la población de EE UU. La recopilación de datos incluye un cribado en el hogar, una entrevista y un examen que abarca medidas objetivas seleccionadas del estado de salud.²³ La información obtenida se encuentra disponible de manera gratuita en internet. Los datos crudos fueron extraídos y se construyó una base de datos a partir de estos.

5.2 Criterios de inclusión

1. Pacientes no institucionalizados de cualquier edad que fueron participantes de la versión 2011-2012 de la encuesta NHANES.
2. Seleccionados para ser participantes del estudio por la CDC

5.3 Criterios de inclusión

1. Pacientes que no brindaron su consentimiento para participar en el estudio

5.3 Criterios de eliminación

1. Ausencia de información de las variables de interés

5.4 Recopilación de datos

El estatus respecto a la edad, sexo, tabaquismo, y antecedentes médicos fue obtenido mediante cuestionario. La información sobre el antecedente de tuberculosis pulmonar también fue determinada mediante autorreporte. La medición de la fracción exhalada de óxido nítrico fue con Aerocrine NIOX MINO® y se requería de al menos dos mediciones reproducibles siguiendo las recomendaciones del fabricante y se reportó en ppb. Las pruebas de espirometría fueron realizadas con el equipo NDD EasyOne Spirometer en base a las recomendaciones de la ATS, se reportaron los valores actuales de FEV1, FVC, Y FEF 25-75%.²⁴

5.5 Análisis estadístico

En base al nivel de fracción exhalada de óxido nítrico se creó una variable de categórica con los siguientes puntos de cortes <25 ppb, 25-50 ppb, y >50 ppb. Se usaron los datos del FEV1 y FVC para calcular el cociente FEV1/FVC.

Las variables categóricas fueron descritas usando números enteros y fracciones. Por otra parte, las variables continuas fueron primero evaluadas para conocer si su distribución cumplía con características de la normalidad. De ser así se resumieron como media y desviación estándar y mediana y rango intercuartil cuando no.

Respecto a la estadística inferencial se calculó un puntaje de propensión para el antecedente de tuberculosis pulmonar en base a: sexo, edad, antecedente de asma, tabaquismo, antecedente de enfisema, y antecedente de bronquitis crónica. Se hizo un emparejamiento en base al puntaje de propensión con un cociente 4:1

de controles a casos para maximizar el poder estadístico. Para comparar las variables se utilizó chi cuadrada como prueba de hipótesis en variables categóricas. En las variables continuas se utilizó la prueba de t de student cuando contaban con una distribución normal y U de Mann Whitney cuando no. Para explorar la asociación entre la fracción exhalada de óxido nítrico y antecedente de tuberculosis pulmonar en relación con las demás covariables se crearon dos modelos de regresión. El primero un modelo de regresión lineal con la fracción exhalada de óxido nítrico expresada de manera continua como variable dependiente. El segundo modelo consistió en un modelo de regresión logística con la fracción exhalada de óxido nítrico como variable dependiente. Se utilizó STATA versión 15.1 para todos los análisis estadísticos. Se consideró un valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

CAPÍTULO VI

Resultados

5.1 Población del estudio

En el análisis final nos encontramos con 130 participantes (**Figura 1**). De estos había 26 pacientes con tuberculosis pulmonar y 104 controles.

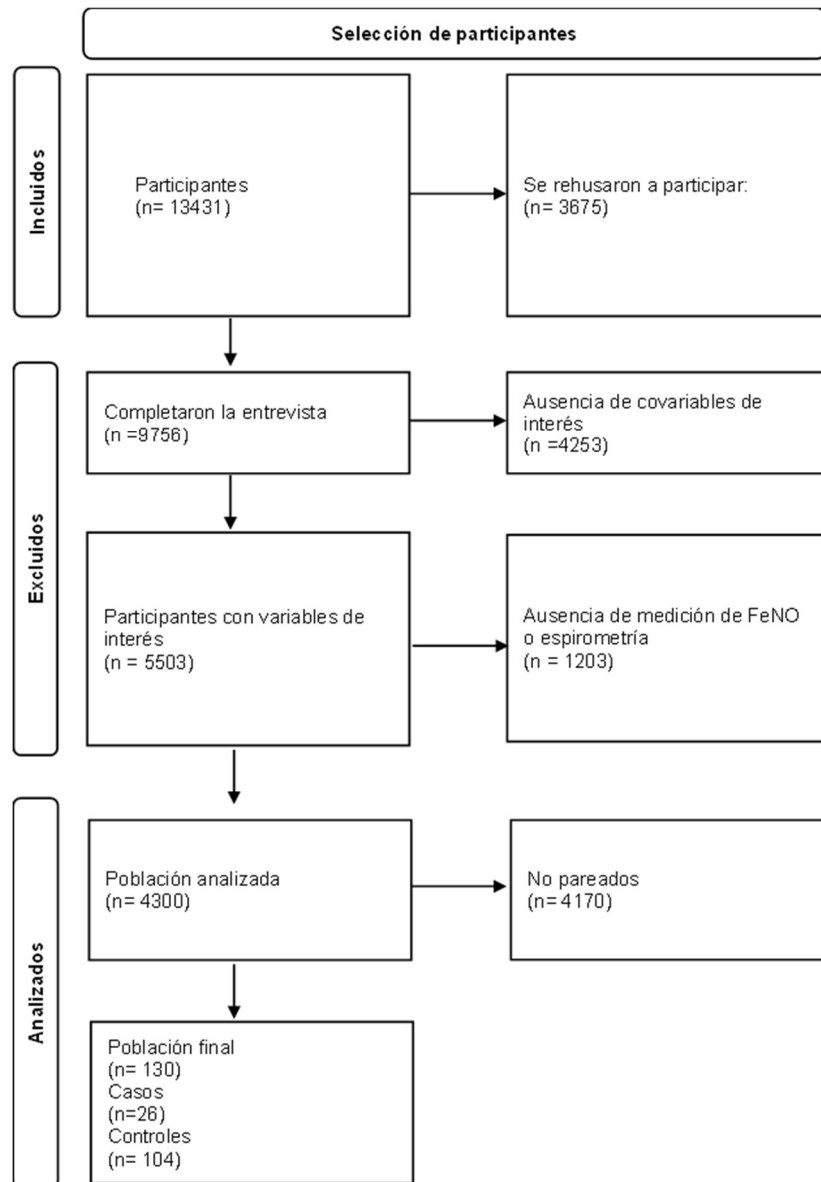


Figura 1. Flujo de participantes en el estudio

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (**Tabla 1**). La mediana de edad en el grupo de la exposición fue de 54 comparada con 52.5 del grupo control. El género masculino correspondió al 41.3 y 46.2 por ciento en el grupo de control y de exposición respectivamente. El historial de tabaquismo fue positivo para 39.4 por ciento de pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar y 46.2 por ciento para aquellos pacientes sin este antecedente. Respecto a los antecedentes respiratorios el asma, bronquitis crónica, y enfisema se encontraron en 19.2, 3.9 y 3.9 por ciento de los pacientes del grupo de exposición y 21.2, 3.8 y 2.9 en el grupo control.

Tabla 1. Características basales			
Variable	Control (n=104)	Antecedente de tuberculosis pulmonar (n=26)	Valor de p
Edad (años), Mediana (RIC)	54 (20.5)	52.5 (18)	0.923*
Sexo masculino, n (%)	43 (41.3)	12 (46.2)	0.635°
Historia de tabaquismo, n (%)	42 (39.4)	12 (46.2)	0.508°
Antecedentes respiratorios			
Asma, n (%)	22 (21.2)	5 (19.2)	0.843°
Bronquitis crónica, n (%)	4 (3.8)	1 (3.9)	0.826°
Enfisema	3 (2.88)	1 (3.9)	0.251°

RIC: Rango intercuartil

*U de Mann-Whitney

°Chi-cuadrada

La **Figura 2** muestra la diferencia de niveles de fracción exhalada de óxido nítrico entre ambos grupos. En el grupo expuesto hubo una mediana de 11.25 ppb comparada con el grupo control de 11.75 ppb (p=0.765).

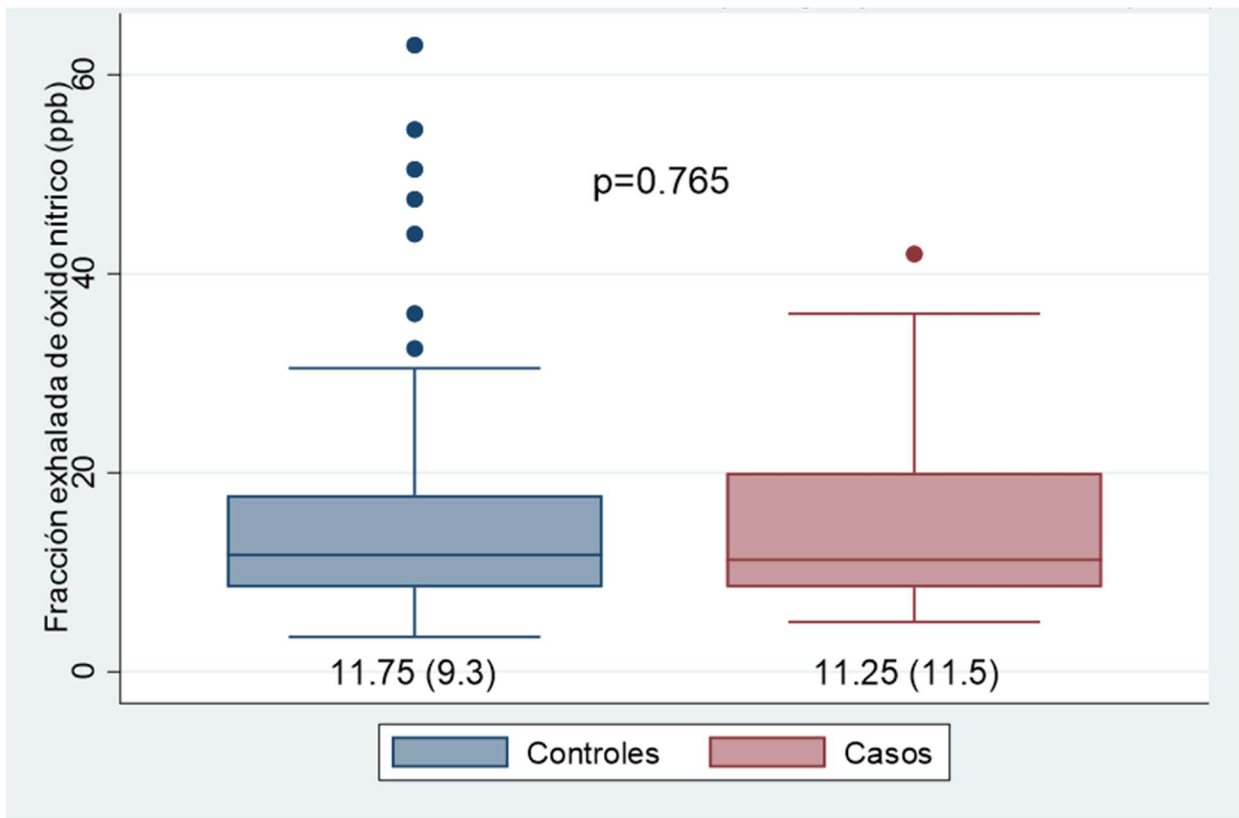


Figura 2. Fracción exhalada de óxido nítrico por grupo

En la variable categorizada hubo 88.5% de pacientes en el nivel de FeNO <25 ppb en aquellos con antecedente de tuberculosis pulmonar y 87.5% en aquellos sin el antecedente pulmonar. En la categoría de niveles entre 25 y 50 ppb había 11.5% y 8.7% en e grupo de exposición y en el control respectivamente. En el grupo mayor a 50 ppb no hubo participantes en el grupo de exposición mientras que en el grupo control hubo 3.8%. **Figura 3.**

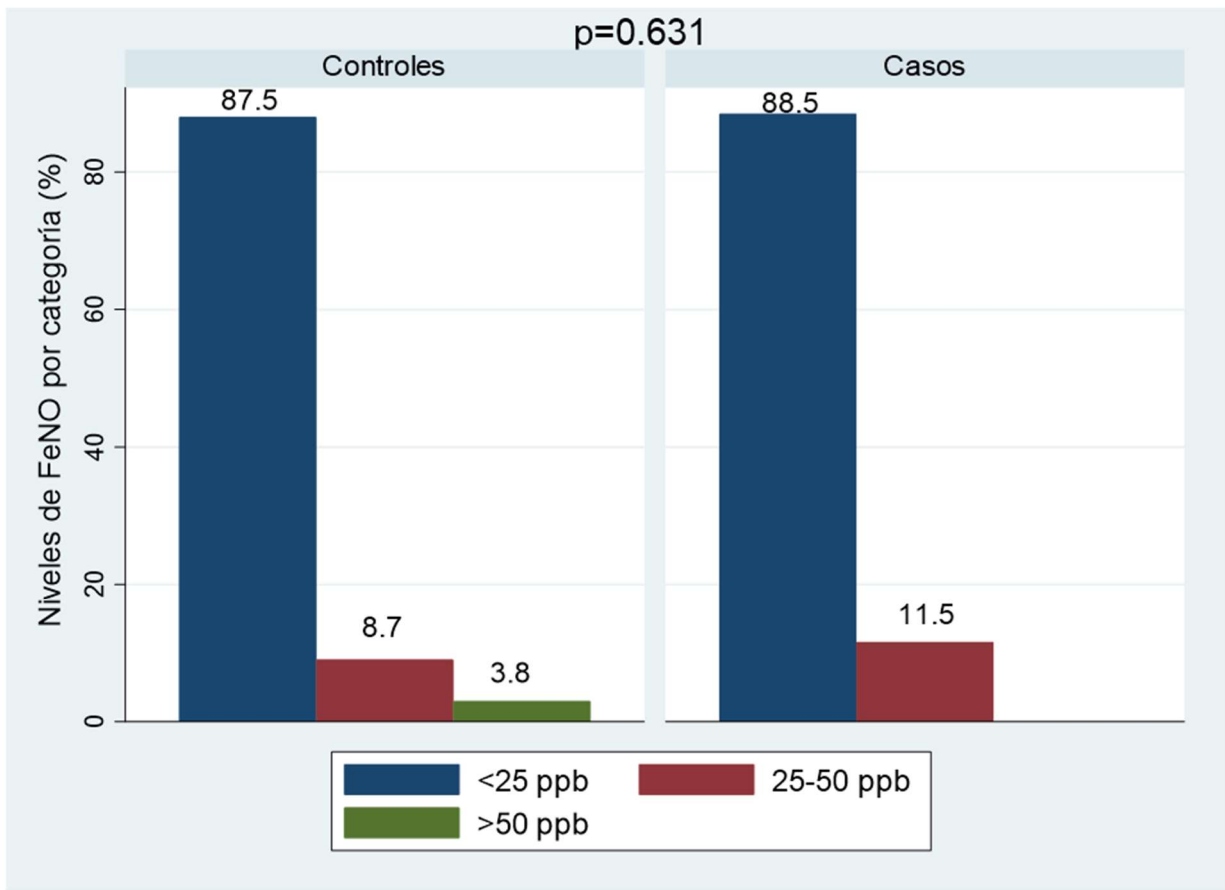


Figura 3. Distribución de fracción exhalada de óxido nítrico por grupo

Por otra parte, en la **Figura 4** se reflejan los resultados de la regresión lineal para evaluar el efecto del antecedente de tuberculosis pulmonar en los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico ajustada para las covariables de interés. En este no se encontró un efecto estadísticamente significativo con un coeficiente de regresión de 1.53 (IC 95% -3.6, 6.7).

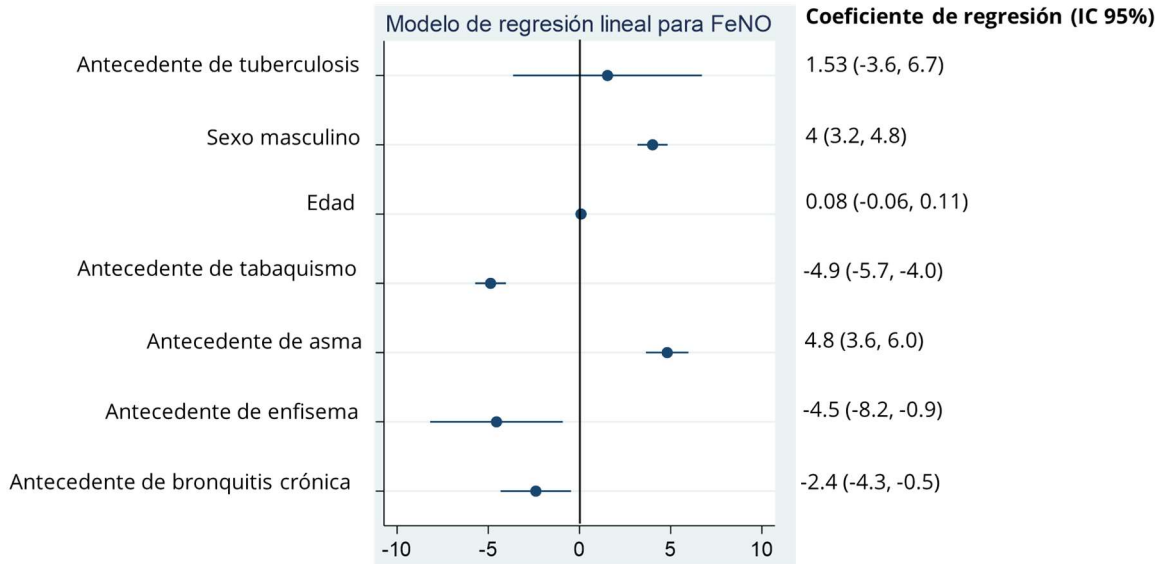


Figura 4. Modelo de regresión lineal para fracción exhalada de óxido nítrico

Los resultados de la regresión logística con la fracción exhalada de óxido nítrico como variable categórica se encuentran en la **Figura 5**. El antecedente de tuberculosis pulmonar no tuvo una asociación significativa con los niveles categorizada de fracción exhalada de óxido nítrico, Razón de momios de 1.44 (IC 95% 0.43-5).

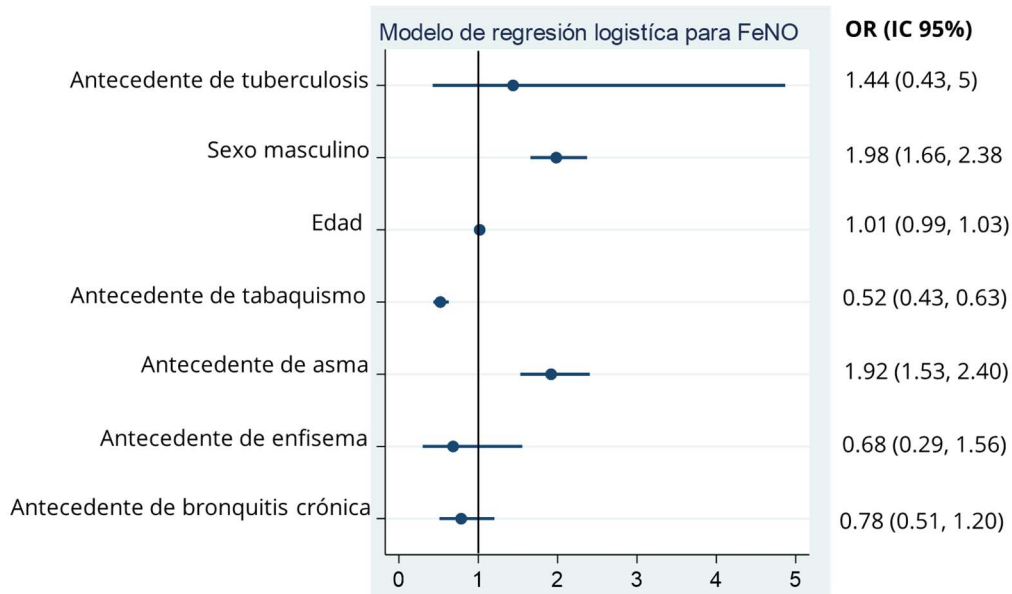


Figura 5. Modelo de regresión logística para la fracción exhalada de óxido nítrico

Los hallazgos de la espirometría se encuentran disponibles en la **Tabla 2**. Los pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar tenían una reducción estadísticamente significativa de la FEV1 (2374.5 vs 2675 ml), también presentaron una reducción estadísticamente significativa de la FVC (3105.5 vs 3348.5 ml). Al mismo tiempo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de FEF 25-75% (2185.5 vs 2873.5 ml/s). Sin embargo, no hubo diferencias en el cociente FEV1/FVC (77 vs 79 ml) ni en la proporción de pacientes con patrón obstructivo en la espirometría basal (23.07 vs 18.2 %).

Tabla 2. Hallazgos de espirometría y antecedente de tuberculosis pulmonar

Variable	Control (n=104)	Antecedente de tuberculosis pulmonar (n=26)	Valor de p
FEV1 (ml), Mediana (RIC)	2675 (1565)	2374.5 (847)	0.0357*
FVC (ml), Mediana (RIC)	3348.5 (1194)	3105.5 (1379.5)	0.017*
FEV1/FVC (%), Mediana (RIC)	79 (8)	77 (11)	0.248*
FEF 25-75% (mL/s), Mediana (RIC)	2554 (2120.5)	2185.5 (1101)	0.0127*
†Patrón obstructivo, n (%)	19 (18.2)	6 (23.07)	0.331°

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: Capacidad vital forzada; FEF: Flujo espiratorio forzado RIC: rango intercuartil

*U de Mann-Whitney

°Chi-cuadrada

†Relación FEV1/FVC por debajo del límite inferior de la normalidad y/o por debajo del 70%

CAPÍTULO VII

Discusión

Hasta donde sabemos este es el primer análisis que evalúa los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico en pacientes con antecedentes de tuberculosis pulmonar. En resumen, en este análisis secundario de un estudio transversal no se encontró una relación entre los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico tanto como variable lineal ni como variable categórica en el análisis univariado o multivariado. Por otra parte, si se encontró una diferencia en los niveles promedio de FEV1, FVC, y FEF 25-75% aunque no así en los niveles de FEV1/FVC ni en la proporción de pacientes con datos de obstrucción pulmonar.

La ausencia de diferencia de los niveles de fracción exhalada de óxido nítrico entre ambos grupos puede deberse a que desconocemos el tiempo desde el diagnóstico de antecedente pulmonar. Es posible que los niveles de óxido nítrico reflejan niveles elevados por la estimulación de la óxido nítrica sintasa durante la respuesta inmune pero que esta disminuye al pasar el tiempo.

En comparación con estudios previos donde si se encontró una diferencia de niveles de fracción exhalada de óxido nítrico en pacientes con tuberculosis pulmonar todos estos reclutaron participantes que en esos momentos se encontraban con tuberculosis pulmonar activa.

La disminución significativa del FEV1 y FVC sin cambios en el cociente estos se pueden explicar debido a que ambos parámetros se redujeron de manera proporcional en el grupo con antecedente de tuberculosis pulmonar de manera que se mantuvo la relación encontrada en el grupo control. Por otra parte, la

disminución de los niveles de FEF 25-75% son particularmente interesantes; este parámetro representa el flujo promedio de aire que sale de los pulmones durante el 25% al 75% de la FVC.²⁴ Los niveles de FEF 25-75% se han considerado como un marcador de obstrucción de vía aérea pequeña incluso en aquellos pacientes con FEV1 y FEV/FVC normal.²⁵ Además de esto, dos estudios previos han reportado disminución de los niveles de FEF 25-75% en pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar.^{9,26} Por lo que es posible que esta infección ocasione una obstrucción de vía aérea pequeña similar a la que sucede en otras enfermedades como el asma.

La principal limitación de este estudio corresponde a como se definieron el grupo control y de exposición el cual fue mediante autorreporte obtenido durante la entrevista. Esto pone el estudio en riesgo para sesgo de memoria y sesgo de información diferencial.

Al momento no parece que la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico tenga un papel en el diagnóstico, monitoreo del tratamiento o seguimiento de pacientes con tuberculosis pulmonar.

Es necesario realizar nuevos estudios primarios que ayuden a determinar si realmente existe una asociación entre la fracción exhalada de óxido nítrico y el antecedente de tuberculosis pulmonar.

CAPÍTULO VIII

Conclusión

Los niveles de fracción exhalada de oxido nítrico no tienen un rol en el monitoreo de pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar. La FEF 25-75% pudiera ser un marcador de daño temprano en estos pacientes, aunque no cuentan con otras alteraciones en la espirometría.

CAPÍTULO IX

Anexos

9.1 Consideraciones éticas

El protocolo de investigación de este estudio fue sometido para su evaluación al Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL y Hospital Universitario “José Eleuterio González”. Número de solicitud **PI24-00426**.

9.2 Confidencialidad

Los datos descargados desde la página de la CDC se encuentran anonimizados de tal manera que los participantes no pueden ser identificados ya que no se cuenta con información personal.

CAPÍTULO X

Bibliografía

1. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):16076.
2. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *The New England journal of medicine*. 2013;368(8):745-755.
3. Organization WH. Global tuberculosis report 2024. 2024.
4. Menzies NA, Quaife M, Allwood BW, et al. Lifetime burden of disease due to incident tuberculosis: a global reappraisal including post-tuberculosis sequelae. *The Lancet Global Health*. 2021;9(12):e1679-e1687.
5. Organization; PH. Health in the Americas Mexico - Country Profile. 2022.
6. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, Rachow A, van der Zalm MM, Schoch OD. Post-Tuberculosis Lung Disease: Clinical Review of an Under-Recognised Global Challenge. *Respiration*. 2021;100(8):751-763.
7. Cupido G, Günther G. Post tuberculosis lung disease and tuberculosis sequelae: A narrative review. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2024;71(1):64-72.
8. Manji M, Shayo G, Mamuya S, Mpembeni R, Jusabani A, Mugusi F. Lung functions among patients with pulmonary tuberculosis in Dar es Salaam – a cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016;16(1):58.
9. Pefura-Yone EW, Kengne AP, Tagne-Kamdem PE, Afane-Ze E. Clinical significance of low forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity following treated pulmonary tuberculosis: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005361.
10. Malefane L, Maarman G. Post-tuberculosis lung disease and inflammatory role players: can we characterise the myriad inflammatory pathways involved to gain a better understanding? *Chemico-Biological Interactions*. 2024;387:110817.
11. Maniscalco M, Fuschillo S, Mormile I, et al. Exhaled Nitric Oxide as Biomarker of Type 2 Diseases. *Cells*. 2023;12(21).
12. Escamilla-Gil JM, Fernandez-Nieto M, Acevedo N. Understanding the Cellular Sources of the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Its Role as a Biomarker of Type 2 Inflammation in Asthma. *BioMed Research International*. 2022;2022(1):5753524.
13. Choi HS, Rai PR, Chu HW, Cool C, Chan ED. Analysis of nitric oxide synthase and nitrotyrosine expression in human pulmonary tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(2):178-186.
14. Jamaati H, Mortaz E, Pajouhi Z, et al. Nitric Oxide in the Pathogenesis and Treatment of Tuberculosis. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:2008.
15. Wang CH, Liu CY, Lin HC, Yu CT, Chung KF, Kuo HP. Increased exhaled nitric oxide in active pulmonary tuberculosis due to inducible NO synthase upregulation in alveolar macrophages. *The European respiratory journal*. 1998;11(4):809-815.

16. Van Beek SC, Nhung NV, Sy DN, Sterk PJ, Tiemersma EW, Cobelens FG. Measurement of exhaled nitric oxide as a potential screening tool for pulmonary tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(2):185-192.
17. Ralph AP, Yeo TW, Salome CM, et al. Impaired Pulmonary Nitric Oxide Bioavailability in Pulmonary Tuberculosis: Association With Disease Severity and Delayed Mycobacterial Clearance With Treatment. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013;208(4):616-626.
18. Yhi JY, Park DW, Min JH, et al. Measurement of levels of fractional exhaled nitric oxide in patients with pulmonary tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2016;20(9):1174-1180.
19. López JW, Loader MI, Smith D, et al. Exhaled Nitric Oxide is Not a Biomarker for Pulmonary Tuberculosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2018;98(6):1637-1639.
20. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(8):e70-e88.
21. Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(11):1463-1472.
22. Moore VC. Spirometry: step by step.8(3):232-240.
23. Curtin LR, Mohadjer LK, Dohrmann SM, et al. The National Health and Nutrition Examination Survey: Sample Design, 1999-2006. *Vital and health statistics Series 2, Data evaluation and methods research*. 2012(155):1-39.
24. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal*. 2005;26(2):319-338.
25. Qin R, An J, Xie J, et al. FEF₂₅₋₇₅% Is a More Sensitive Measure Reflecting Airway Dysfunction in Patients with Asthma: A Comparison Study Using FEF₂₅₋₇₅% and FEV₁%. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(10):3649-3659.e3646.
26. Xing Z, Sun T, Janssens J-P, et al. Airflow obstruction and small airway dysfunction following pulmonary tuberculosis: a cross-sectional survey. *Thorax*. 2023;78(3):274.

CAPÍTULO XI

Resumen autobiográfico

Soy Jorge Alberto Zuñiga Hernandez de 32 años nací en Monterrey Nuevo León, pero viví casi los primeros 25 años de mi vida en San Nicolás de los Garza.

Ingresé en el 2009 a la Licenciatura de Médico Cirujano Partero en la Universidad Autónoma de Nuevo León obteniendo mi título en agosto de 2017. En ese mismo mes inicié la Maestría en Salud Pública con orientación en Métodos Cuantitativos en la Universidad de Harvard la cual concluí en mayo del 2018. Volví a Monterrey a trabajar en la Plataforma Invest (hoy Centro de Análisis Avanzado de Información Científica 360) de la Subdirección de Investigación de esta Facultad por un par de años. Después de diversos contratiempos logré entrar a la Especialidad de Medicina Interna en marzo de 2021. Desde enero de este año soy miembro nivel I del Sistema Nacional de Investigadores.