



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**EVALUACIÓN FUNCIONAL POR OSCILOMETRÍA DE
IMPULSO DE LA VÍA AÉREA Y CARACTERIZACIÓN
TOMOGRÁFICA PULMONAR EN SUJETOS FUMADORES DE
MARIHUANA Y TABACO**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN
NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. DANIELA GONZÁLEZ PRIOR**

**TUTOR Y ASESORES:
DRA. IRERI ISADORA THIRION ROMERO
DR. ROBINSON ROBLES HERNÁNDEZ**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX
2022**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Agradecimientos.....	iii
Dedicatoria.....	iv
Resumen.....	1
Introducción.....	3
Planteamiento del problema.....	5
Marco Teórico.....	6
Epidemiología.....	6
Formas de consumo y composición.....	7
Fisiopatología y cambios en la función respiratoria.....	7
Características clínicas.....	10
Justificación.....	13
Pregunta de investigación.....	14
Hipótesis.....	14
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos.....	14
Objetivo secundario.....	14
Metodología.....	15
Criterios de selección.....	18
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de exclusión.....	18
Criterios de Eliminación.....	18
Análisis estadístico.....	19
Procedimientos realizados para estudio.....	19
Tamaño de muestra:.....	19
Procedimiento del estudio:.....	19
Definición de las variables.....	21
Consideraciones éticas.....	23
Resultados.....	25
Discusión.....	32
Conclusiones.....	35
Referencias:.....	36

Agradecimientos.

Agradezco a mi tutora de tesis la Dra. Ireri Isadora Thirion a quien presento mi admiración y respeto como persona y profesional de salud; gracias por bríndame su guía y apoyo para la realización de este proyecto de investigación del cual disfruté y aprendí mientras lo realizaba.

Agradezco a mi asesor de tesis el Dr. Robinson Robles a quien presento mi admiración y respeto, por apoyarme en la búsqueda del conocimiento, su paciencia para guiarme para la realización de este proyecto.

Agradezco a mi familia, en especial a mis padres Mariela Prior y José Federico González, mi hermana Jessica Mariela González y mi hermano Federico González por acompañarme y apoyarme durante mi formación, dándome palabras de aliento y motivación para continuar durante los momentos difíciles, siempre con amor, cariño, paciencia y responsabilidad.

Agradezco mi esposo Esteban, por ser mi fiel compañero desde mi formación en pregrado, motivándome y alentándome con amor y paciencia a superarme y ser mejor cada día para lograr mis objetivos. Nuestro lema durante los momentos difíciles: “Al final siempre sale”.

Dedicatoria.

Este trabajo está dedicado con mucho amor y cariño a mis padres, hermanos y mi esposo, los amo infinitamente.

“El futuro depende de lo que hagas hoy”. Gandhi

Resumen

Introducción. La marihuana es una de las drogas inhaladas más consumidas, con efectos pulmonares poco estudiados ⁽¹⁾⁽²⁾. La prevalencia a nivel mundial estimada de consumidores en 2011 fue de 180,6 millones que corresponde al 3,9% de la población adulta entre 15-64 años ⁽²⁾⁽³⁾. En México, la proporción aumentó en 2017 de 1,2 - 2,1 % con el consumo entre mujeres y adolescentes ⁽⁴⁾ estimulado por reformas legales que apuntan a despenalizar el uso recreativo en muchos países, incluido México ⁽⁵⁾. La combustión de marihuana produce liberación de sustancias nocivas, tales como: monóxido de carbono, benceno, cianidina e hidrocarburos aromáticos policíclicos ⁽²⁾⁽⁶⁾. Recientes metaanálisis han reportado un mayor riesgo de desarrollar bronquitis crónica, aumento de síntomas respiratorios, pero no claramente la generación de EPOC, enfisema, cáncer (de pulmón y bucal) o alguna enfermedad cardiovascular. Una de las complejidades de este análisis, es separar los efectos del tabaquismo de los de la marihuana, pues típicamente ambos coexisten en los mismos individuos ⁽³⁾⁽¹⁰⁾. El objetivo principal de nuestra investigación fue evaluar el impacto de la inhalación de humo de marihuana en el sistema respiratorio, incluidas las manifestaciones clínicas, la función pulmonar y caracterización por tomografía.

Métodos: El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación y Ética (código E10-15) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Ismael Cosío Villegas" en la Ciudad de México, fue diseñado y completado. El estudio fue elaborado y difundido en conjunto con los "Centros de Integración Juvenil (CIJ)". El estudio se realizó de junio de 2016 a junio de 2018 en el Laboratorio de Pruebas de Función Pulmonar de nuestra Institución INER. Los criterios de inclusión fueron: el consumo crónico de marihuana definido como el consumo de marihuana en los últimos 5 años, o el uso de marihuana más de 100 veces en los últimos 12 meses. Los sujetos reclutados se estratificaron en tres diferentes grupos para el análisis, 1) Sujetos con solo el antecedente de exposición a marihuana, 2) Sujetos con exposición a marihuana y tabaco, y 3) Sujetos con exposición a marihuana, tabaco y otras drogas inhaladas. A cada participante se le realizaron cuestionarios, espirometría pre y post broncodilatador, oscilometría de impulso, DLCO y una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR).

Resultados: Se reclutaron un total de 62 sujetos con antecedente de consumo crónico de marihuana, 4 de estos sujetos no completaron las evaluaciones, y finalmente fueron un total de 58 sujetos agrupados en 3 grupos distintos, 16 sujetos fumadores exclusivamente de Marihuana, 20 combinado (Marihuana y Tabaco) y 22 sujetos consumidores de marihuana, tabaco y otras drogas inhaladas. El rango de edad entre los 26 a 31 años, en su mayoría del sexo masculino (89.6%). Los sujetos refirieron un consumo diario mayor a 5 años (96%), y el síntoma más frecuente fue expectoración en los 3 grupos 33% para consumidores exclusivo de cannabis, 41% cannabis + tabaco y 25% para consumo múltiple de drogas ($p=0.73$); el grupo de consumo exclusivo de marihuana reportaban más

de 2 síntomas respiratorios 30% ($p=0.91$). En los sujetos que refirieron consumo de tabaco, la mediana de consumo de cigarrillos al día fue (p25-75 3- 7), la mediana de años fumados fue de 7 años (4- 12). En la espirometría no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos, la mayoría de los sujetos tuvieron un FEV₁ y FVC mayor al 100% del predicho. **Difusión de monóxido de carbono (DLCO)**, el 88% de los sujetos evaluados presentó una DLCO mayor a 120% del predicho sin ajustar por altitud y ajustada por altitud un 55% que representan a 32 sujetos. Ninguna de las mediciones presenta una diferencia estadísticamente significativa entre grupos. **Oscilometría** (41% de los sujetos) tuvieron un porcentaje del predicho para R5 mayor a 120%. 29% de los sujetos tuvieron un porcentaje de predicho para R5 mayor a 140%. Al utilizar como punto de corte de R5- R20 mayor a 0.07, se encontró que 31% de los sujetos estaban por arriba de este límite. Sin existir diferencias entre los grupos; Con respecto a los hallazgos de la tomografía de alta resolución, se identificó que (21%) tenían atrapamiento aéreo, sin diferencia entre los grupos $p= 0.97$. Se documentó 1 sujeto con neumomediastino que correspondía al grupo de marihuana y tabaco.

Conclusión:

No se encontró asociación entre las distintas variables de oscilometría de impulso que nos pueden traducir enfermedad de la vía aérea pequeña (R5- R20 mayor a 0.07, R5 mayor a 120% y R5 mayor a 140%), ajustado (edad, tabaquismo, años de fumar y síntomas respiratorios). Con respecto a los hallazgos de la tomografía de alta resolución, se identificó que 12 sujetos tenían atrapamiento aéreo, 1 sujeto con neumomediastino que correspondía al grupo de marihuana y tabaco. No se documentaron áreas de consolidación, derrame pleural, masas, quistes o bullas.

Se recomienda hacer estudios longitudinales que evalúen de manera prospectiva los efectos de la marihuana en la salud respiratoria de nuestra población

Introducción

La marihuana es la droga más usada y fumada en el mundo después del tabaco, con efectos pulmonares poco estudiados ⁽¹⁾⁽²⁾.

La prevalencia a nivel mundial estimada de consumidores de Marihuana en 2011 fue de 180,6 millones que corresponde al 3,9% de la población adulta entre 15-64 años y la prevalencia de consumo en adolescentes de 15 a 16 años en 2017 fue de 4,7% ⁽²⁾⁽³⁾.

Durante los últimos años, el consumo de marihuana se ha incrementado principalmente en América, Europa y Oceanía⁽²⁾.

En México, la proporción aumentó en 2017 de 1,2 - 2,1 % con el consumo entre mujeres y adolescentes⁽⁴⁾ estimulado por reformas legales que apuntan a despenalizar el uso recreativo en muchos países, incluido México, también la idea popular de que la marihuana es menos perjudicial que el tabaquismo y que no produce daños estructurales en la salud respiratoria ⁽⁵⁾.

Fumar es la principal forma de consumo de marihuana, mediante su combustión incompleta que produce sustancias nocivas similares a las que produce el humo del tabaco, tales como: monóxido de carbono, benceno, cianidina e hidrocarburos aromáticos policíclicos ⁽²⁾⁽⁶⁾

Su utilización requiere de una inhalación más profunda y prolongada, lo que puede conducir a una exposición importante a las toxinas y provocar anomalías en la función pulmonar, cambios estructurales y una diversidad de síntomas ⁽⁷⁾⁽⁸⁾. Además, los consumidores de marihuana comúnmente fuman tabaco y pueden estar expuestos a otras drogas inhaladas ⁽⁹⁾

En general, los efectos adversos informados de fumar marihuana en el tracto respiratorio han sido leves a pesar de la exposición al humo similar al del tabaco en muchos componentes, lo cual es desconcertante. Recientes revisiones sistemáticas o metaanálisis han localizado, por ejemplo, un mayor riesgo de desarrollar bronquitis crónica y otros

síntomas respiratorios, pero no claramente la generación de EPOC, enfisema, cáncer (de pulmón y bucal) o alguna enfermedad cardiovascular. Una de las complejidades de este análisis, es separar los efectos del tabaquismo de los de la marihuana, pues típicamente ambos coexisten en los mismos individuos ⁽³⁾⁽¹⁰⁾.

El objetivo principal de nuestra investigación fue evaluar el impacto de la inhalación de humo de marihuana en el sistema respiratorio, incluidas las manifestaciones clínicas, la función pulmonar o cambios en la estructurales.

Planteamiento del problema

A nivel mundial en 2011 se estimó una prevalencia de 180,6 millones que corresponde al 3,9% de la población adulta entre 15-64 años consumidores de Marihuana y la prevalencia de consumo en adolescentes de 15 a 16 años en 2017 fue de 4,7% ⁽²⁾.

Se estima que el 8.6% de los adultos entre 12 a 65 años de edad han consumido al menos una vez marihuana, y este porcentaje se duplicó entre 2011 y 2015, siendo entre las sustancias psicoactivas más consumidas en México, y a pesar de su consumo masivo, se cuenta con poca bibliografía entre la frecuencia de su consumo y el impacto a la función pulmonar ⁽⁴⁾.

Se han asociado efectos a corto y largo plazo sobre la función pulmonar, el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síntomas respiratorios como aumento de la tos, expectoración, sibilancias, respuesta inflamatoria e inmune, así como cáncer pulmonar y enfisema pulmonar es poco concluyente⁽¹¹⁾.

También se ha evidenciado que el consumo de marihuana causa en los usuarios efectos adversos como alteraciones de la función motora y cognitiva⁽¹²⁾.

Marco Teórico

Epidemiología

La marihuana es una de las drogas más utilizada en la población en general, ya que cuenta con un costo accesible ⁽¹⁾.

A nivel mundial en 2012 se estimó una prevalencia de 3.6%. Uno de los países que presentó mayor prevalencia es Estados Unidos, la cual se estimó entre un 10 a 12% entre 2008 - 2012. En Canadá la prevalencia fue de 10% en 2012⁽¹³⁾.

El panorama epidemiológico en nuestro país de acuerdo al ENDOCAT (Encuesta Nacional de consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016- 2017) reporta en la población en general de 12 a 65 años de edad que el 8.6% ha consumido marihuana alguna vez en la vida, 2.1% en el último año (1.8 millones) y 1.2 % en el último mes. La prevalencia alguna vez de marihuana paso de 6% a 8.6%, (de 10.6% a 14% en hombres y de 1.6% a 3.7% en mujeres). Su consumo en conjunto con tabaco y otras drogas inhaladas está íntimamente relacionado ⁽⁴⁾.

En México existe un aumento en el consumo de marihuana en los últimos años en adolescentes y adultos jóvenes (18 a 34 años) con predominio en varones de forma importante, por lo que definir los daños asociados a su consumo crónico para poder prevenir enfermedades que competen al sistema de salud público de nuestro país, e instaurar medidas de tratamiento se ha vuelto prioritario ⁽⁴⁾⁽⁷⁾.

Los efectos adversos relacionados al consumo de marihuana, abarcan aspectos psicosociales como accidentes de tráfico, alteraciones psiquiátricas (esquizofrénica), siendo estas causas de mortalidad en adultos jóvenes⁽¹³⁾.

Formas de consumo y composición.

Existen diferentes formas de consumo de marihuana tal es el caso de ungüentos, pipa, vaporizador, ingerida (hojas, tallo y resina), bebidas, cigarrillo, porro (forma más común), por sus características a diferencia del tabaco la marihuana requiere de una inhalación prolongada, mayor volumen, tiempo apnea, temperatura elevada para su combustión ⁽⁷⁾⁽¹⁴⁾.

Durante la combustión incompleta se han detectado distintas sustancias en su composición como hidrocarburos aromáticos, alquitrán, monóxido de carbono, nitrosaminas y fenoles asociados a riesgo para cáncer pulmonar, así como alrededor de 60 a 66 cannabinoides, de los cuales el THC (delta 9 tetrahidrocannabinol) es un antagonista del receptor de serotonina 5HT3A ^{(15) (16)} y modulador de los receptores de opioides⁽¹⁷⁾, sustancia lipofílica que se une a los receptores cannabinoides con rápida absorción en el epitelio pulmonar llegando a la circulación sistémica, siendo responsable de los efectos psicoactivos tales como euforia, anestesia⁽¹⁸⁾, estos efectos se presentan en cuestión de minutos y pueden durar de 2 a 3 horas.⁽¹⁾⁽¹⁹⁾

Fisiopatología y cambios en la función respiratoria.

En biopsias endobronquiales de fumadores crónicos de marihuana se evidenciaron alteraciones histopatológicas de la mucosa bronquial con cambios estructurales como hiperplasia de células caliciformes, pérdida del epitelio ciliado, metaplasia escamosa, bronquiolitis, aumento de macrófagos alveolares, hiperplasia de células alveolares con atipia y fibrosis.^{(20) (21)(22)}

Estas alteraciones en la mucosa bronquial ocasionan impactación de moco, con disminución de aclaramiento ciliar ocasionando colonización por bacterias, aumentando el riesgo de padecer infecciones⁽²³⁾.

En los pulmones, específicamente en el tejido bronquial se encuentran diversos receptores cannabinoides como el CB1 y CB2 los cuales pueden ser activados por THC ocasionando daño a nivel de la mitocondria en las células epiteliales y puede cambiar la expresión de algunos genes como PTGS2 Y IL1A que codifica para la ciclooxigenasa 2, interleucinas proinflamatorias y prostaglandina E2⁽²⁰⁾.

Se ha relacionado con diversas alteraciones de las células inmunes como expresión de células dendríticas, neutrófilos y macrófagos, que secretan óxido nítrico ocasionando dilatación vascular, factor de necrosis tumoral alfa y múltiples citocinas pro inflamatorias (IL 6, IL 8, IL10 E IL12) ocasionando predisposición para enfermedades infecciosas como micosis pulmonares (Aspergilosis), bacterianas (Legionella, tuberculosis) y neumonía eosinofílica entre otros⁽²⁴⁾⁽⁵⁾.

El uso crónico de la marihuana definido como más de 20 porros año se asocia a alteración en vía aérea pequeña ocasionando hiperinsuflación, broncodilatación, infecciones y cáncer pulmonar, algunos estudios han demostrado alteraciones a nivel histopatológico asociados a daño en el epitelio respiratorio con pérdida del epitelio ciliado y reemplazo con células caliciformes secretoras de moco (Roth et al. 1998; Fligiel et al. 1997). (Roth et al. 1998; Fligiel et al. 1997).⁽²⁵⁾

La marihuana puede ocasionar un efecto broncodilatador inicial con posterior inflamación en la vía aérea ocasionando broncoconstricción, bronquitis crónica, hiperplasia, enfermedad bullosa, neumomediastino, EPOC, enfisema e hiperinsuflación⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽⁸⁾⁽²⁸⁾.

En las pruebas de función respiratoria destaca aumento en los volúmenes pulmonares medidos por TLC, FRC, RV y VA así como un patrón obstructivo en la espirometría con disminución de la relación de FEV1/FVC ⁽²⁾⁽²⁹⁾.

En un estudio transversal que se realizó en estadounidenses de la cohorte del Estudio Nacional de Examen de Salud y Nutrición, Kempker ⁽³⁰⁾ no mostró ningún efecto sobre el FEV1/FVC con 20 años de consumo, pero en aquellos con más de 20 años hubo un riesgo

de 2,1 veces para la relación FEV1/FVC menor de 70 %, con aumento significativo en la FVC. Estos resultados sugieren que, si bien el FEV1/FVC disminuye en 1,5 % en la mayoría de los consumidores crónicos de marihuana, relacionándose con un aumento de la FVC⁽³¹⁾.

Dentro de las pruebas de función pulmonar la oscilometría de impulso permite determinar la mecánica pulmonar identificando la mayor resistencia al flujo aéreo, utilizando la aplicación de pequeños pulsos de presión (1 cmH₂O) generados por una bocina, que producen oscilaciones de flujo. Estos cambios son captados por el manómetro y neumotacógrafo permitiendo su análisis. Mostrando los parámetros funcionales con R 5,10,15,20,25 Hz⁽³²⁾. Siendo útil en la evaluación de afección de la vía aérea central y periférica, como un método que permite valorar la obstrucción al flujo aéreo, la cual se ve afectada en algunas enfermedades pulmonares crónicas como: displasia broncopulmonar, fibrosis quística, asma, EPOC⁽³²⁾.

Una respuesta significativa a broncodilatador por oscilometría en adultos se define como una disminución de 40% en Rrs5, + 50% en Xrs5 y -80% en AX⁽³³⁾.

En algunas investigaciones previas han encontrado relación entre el consumo crónico de marihuana se asocia a múltiples alteraciones en los parámetros como aumento en resistencias y reactancia de vías respiratorias periféricas, pero la información aun es poco concluyente⁽³⁴⁾.

La DLCO es utilizada para valorar la transferencia de oxígeno desde el espacio alveolar hasta los capilares pulmonares, mediante gases inertes Helio (He), Metano (CH₄) o neón (Ne) que sirve para calcular la VA (ventilación alveolar) y medir los volúmenes pulmonares (TLC y RV). Puede detectar cambios en la función pulmonar de hasta un 10%, encontrándose disminuida en pacientes con EPOC y enfermedad pulmonar intersticial difusa. Sus valores correlacionan con los niveles de enfisema, inflamación y fibrosis⁽³²⁾.

Con respecto a los estudios de imagen existen diversos estudios en los cuales se evidencio mediante un tomografía de alta resolución (TACAR) la presencia de datos sugestivos de hiperinsuflación, pero hasta el momento no existe suficiente evidencia de que el consumo de marihuana ocasione enfisema pulmonar⁽²⁾.

Características clínicas

Clínicamente los pacientes que fuman marihuana presentan broncodilatación aguda e inflamación de las vías respiratorias debido al THC⁽³⁵⁾ ocasionando tos, aumento en la secreción de esputo, sibilancias, empeoramiento de síntomas de asma, faringitis, ronquera⁽²⁸⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾. Dentro de los hallazgos broncoscopios en la mucosa bronquial se han descrito eritema y aumento de secreciones.⁽²¹⁾

Estos pacientes también pueden sufrir de resequedad en mucosas, ojo rojo, taquicardia, confusión, desinhibición, ansiedad, pánico, alucinaciones, euforia, relajación entre otras⁽¹²⁾.

Su consumo crónico puede desarrollar dependencia física en aquellos usuarios que la consumen de manera diaria o con cierta frecuencia, presentando síntomas de abstinencia característicos, como alteraciones en el apetito, irritabilidad, agitación y trastornos gastrointestinales, psiquiátricos y del sueño⁽³⁸⁾.

Por lo menos 1 de cada 10 individuos con antecedente de consumo crónico de Marihuana han experimentado un síndrome de dependencia, aumento en la concentración de carboxihemoglobina y acumulación de alquitrán en vía respiratoria pequeña⁽⁸⁾.

Revisión de Metaanálisis				
Nombre del artículo y autor.	Objetivo	Métodos	Resultados	Conclusión
Fumar cannabis y riesgo de cáncer de pulmón: una revisión sistemática y un metaanálisis Bouti Khalid. 2014⁽³⁹⁾	Determinar si el uso de cannabis es un factor de riesgo para el cáncer de pulmón.	Se realizaron búsquedas en MEDLINE (hasta septiembre de 2014) en busca de cohortes y estudios de casos y controles que evaluaran el riesgo de cáncer de pulmón asociado con el cannabis.	Un modelo de efectos fijos mostró que fumar cannabis determinó un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en el futuro (riesgo relativo 1,22, intervalo de confianza del 95% 0,999–1,5; p=0,05),	El uso de cannabis con o sin fumar tabaco se asocia con un mayor riesgo de cáncer de pulmón.
Efectos de fumar marihuana sobre la función pulmonar y complicaciones respiratorias: una revisión sistemática Jeanette M. Tetrault 2007.⁽⁴⁰⁾	Evaluar el efecto de fumar marihuana sobre la función pulmonar y las complicaciones respiratorias	Se realizó una búsqueda en MEDLINE, PsychINFO y EMBASE desde el 1 de enero de 1966 hasta el 28 de octubre de 2005. Los resultados del estudio se evaluaron críticamente en cuanto a la aplicabilidad clínica y los métodos de investigación.	Encontraron una asociación entre la administración de marihuana a corto plazo y la broncodilatación (p. ej., aumentos de 0,15 a 0,25 L en la espiración forzada). La marihuana a largo plazo provoca aumento de los síntomas respiratorios, como tos, flema y sibilancias (p. ej., razón de probabilidad, 2,00; intervalo de confianza del 95 %, 1,32–3,01, para la asociación entre la marihuana fumar y tos).	La exposición a corto plazo a la marihuana se asocia con broncodilatación. Los datos fisiológicos no fueron concluyentes con respecto a una asociación entre fumar marihuana a largo plazo y el flujo de aire

<p>Consumo de marihuana, síntomas respiratorios y función pulmonar</p> <p>Mehrnaz Ghasemiesfe 2018⁽⁴¹⁾</p>	<p>Examinar la asociación entre el consumo de marihuana y los síntomas respiratorios, la función pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva entre adolescentes y adultos.</p>	<p>PubMed, Embase, PsycINFO, MEDLINE y Cochrane Library del 1 de enero de 1973 al 30 de abril de 2018.</p>	<p>Se incluyeron 22 estudios. Mostró que el consumo de marihuana se asoció con un mayor riesgo de tos [RR], 2,04 [IC del 95 %, 1,02 a 4,06]) y producción de esputo (RR, 3,84 [IC, 1,62. a 9.07]), sibilancias (RR, 2,83 [IC, 1,89 a 4,23]), y disnea (RR, 1,56 [IC, 1,33 a 1,83]).</p> <p>Los datos sobre la función pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva fueron insuficientes.</p>	<p>Fumar marihuana se asocia con tos, producción de esputo y sibilancias. La evidencia sobre la asociación entre el consumo de marihuana y la enfermedad pulmonar obstructiva y la función pulmonar es insuficiente.</p>
<p>Asociación del consumo de cannabis en la adolescencia y el riesgo de depresión, ansiedad y tendencias suicidas en la edad adulta joven.</p> <p>Gabriella Gobbi 2017⁽³⁸⁾</p>	<p>Proporcionar una estimación de que el consumo de cannabis durante la adolescencia se asocia con el riesgo de desarrollar depresión mayor, ansiedad y comportamiento suicida posteriores.</p>	<p>En los estudios seleccionados, la depresión se diagnosticó según la tercera o cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales o utilizando escalas con puntos de corte predeterminados.</p>	<p>El OR de desarrollar depresión para los consumidores de cannabis en la edad adulta joven en comparación con los no consumidores fue de 1,37 (IC del 95 %, 1,16-1,62; I 2 = 0%).</p> <p>El OR combinado para la ansiedad fue no estadísticamente significativo: 1,18 (IC 95%, 0,84-1,67; I 2 = 42%).</p> <p>El OR combinado para ideación suicida fue 1,50 (IC 95 %, 1,11-2,03; I 2 = 0 %).</p>	<p>La alta prevalencia de adolescentes que consumen cannabis podría desarrollar depresión y tendencias suicidas.</p>

Justificación

En este estudio se plantea conocer y evaluar las alteraciones a nivel pulmonar asociado a consumo de marihuana y tabaco crónico en pacientes mayores de 18 años, utilizando diferentes pruebas de función respiratoria.

Existen conocimiento previo que el consumo crónico de marihuana y tabaco aumenta la expresión de múltiples citocinas proinflamatorias a nivel del epitelio respiratorio ocasionando inflamación crónica con el consecuente remodelado de la vía aérea, aumento en la producción de moco, broncoconstricción, así como aumento de síntomas respiratorios.

Uno de los principales confusores para valorar la afectación funcional y estructura es el uso concomitante de marihuana y tabaco, el dispositivo de utilización y tiempo de exposición.

El uso de marihuana se ha asociado a aumento en los volúmenes pulmonares, de la resistencia de la vía aérea es poco claro si hay alteración a nivel del intercambio de gases o un patrón característico en la espirometría así como hallazgos por tomografía de alta resolución (TACAR) en la vía aérea pequeña (< 2 mm); es por esto que en nuestro estudio se describirán las alteraciones de función respiratoria y tomográficas en vía aérea pequeña asociados al consumo crónico de marihuana y tabaco ya que en la literatura existe poca información al respecto de los efectos nocivos de estas dos sustancias.

Pregunta de investigación

¿Existe un incremento en R5-R20 en oscilometría de impulso y alteraciones estructurales por medio de tomografía de alta resolución en sujetos mayores de 18 años consumidores crónicos de marihuana y tabaco?

Hipótesis

Existe incremento en R5-R20 en oscilometría de impulso y afectación de vía aérea por medio de tomografía de alta resolución en sujetos mayores de 18 años consumidores crónicos de marihuana y tabaco.

Objetivo general

Valorar el incremento en R5-R20 en oscilometría de impulso y afectación de vía aérea por medio de tomografía de alta resolución en sujetos mayores de 18 años consumidores crónicos de marihuana y tabaco.

Objetivos específicos

Objetivo secundario

- Determinar si existen alteraciones en la espirometría en consumidores crónicos de marihuana.
- Determinar si existe alteración en la DLCO en consumidores crónicos de marihuana.

Metodología

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación y Ética (código E10-15) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) “Ismael Cosío Villegas” en la Ciudad de México, fue diseñado y completado.

El estudio fue elaborado y difundido en conjunto con los “Centros de Integración Juvenil (CIJ)”, un instituto público especializado en ayudar a los jóvenes consumidores de drogas.

Los participantes adultos firmaron un formulario de consentimiento informado.

El estudio se realizó de junio de 2016 a junio de 2018 en el Laboratorio de Pruebas de Función Pulmonar de nuestra Institución INER, un centro de referencia de tercer nivel para enfermedades respiratorias que atiende en su mayoría a pacientes que no cuenta con seguro de gastos médicos, ubicado en la Ciudad de México a 2240m sobre el nivel del mar.

Los sujetos elegibles eran adultos mayores de 18 años que asistieron al CIJ, acudieron para recibir tratamiento por consumo crónico de Marihuana.

Los criterios de inclusión fueron: el consumo crónico de marihuana. Los consumidores crónicos de marihuana se definieron como: el consumo de marihuana en los últimos 5 años, o el uso de marihuana más de 100 veces en los últimos 12 meses.

Hombres o mujeres residentes en la Ciudad de México o su área metropolitana (altitud 2.240 msnm). Como se ha descrito ampliamente, una proporción sustancial de los individuos fueron no solo los usuarios de marihuana, algunos de ellos informaron que usaban otras drogas inhaladas (cocaína, inhalaciones, éxtasis), y también incluimos un grupo de sujetos que refirieron ser fumadores de tabaco en la actualidad.

Para estas diferencias decidimos hacer tres diferentes grupos para el análisis, un grupo que solo tiene el antecedente de exposición a marihuana, otro grupo con exposición a

marihuana y tabaco, y un tercer grupo, el grupo que reportó exposición a marihuana, tabaco y otras drogas inhaladas.

Todos los participantes completaron un cuestionario que incluía síntomas respiratorios, exposición a diversos riesgos de enfermedad respiratoria, enfermedades respiratorias previas diagnosticadas por un médico, indicadores de calidad de vida relacionada con la salud, insomnio (cuestionario de ISI), manifestaciones de apnea del sueño con el Cuestionario de Berlín, Epworth⁽⁴²⁾. Ansiedad y depresión. (Cuestionario HADS) ⁽⁴³⁾⁽⁹⁾.

A cada participante se le realizó espirometría pre y post broncodilatador administrando 400 mcg de salbutamol en MDI, de acuerdo a los Estándares ATS / ERS de la Thoracic Society / European Respiratory Society⁽⁴⁴⁾

VARIABLES ANALIZADAS: *FVC* representa el máximo volumen que se puede exhalar, después de una inspiración máxima. *FEV₁* es el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la maniobra de *FVC* y la *FEV₁/FVC* la cual expresa la proporción de *FVC* exhalada en el primer segundo de la maniobra de *FVC*. La interpretación espirométrica se realizó de acuerdo a las ecuaciones de referencia *NHANES*⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾

Se definió como respuesta positiva a broncodilatador por espirometría un cambio de al menos 200 ml y 12% en *FEV₁* y/o *FVC*; al menos 15 minutos posterior de la administración de 400 mcg de salbutamol.

Se realizó oscilometría de impulso siguiendo las normas americanas. Estándares *ATS / ERS de la Thoracic Society / European Respiratory Society 2019* y la ecuación de Vogel/Smidt, las mediciones se realizaron con las diferentes variables cuantitativas R5 y R5-R20⁽⁴⁷⁾. Se repitieron los criterios de reversibilidad para IOS, pre y post broncodilatador con 400 microgramos de salbutamol⁽³³⁾

Se realizó DLCO siguiendo las normas americanas. *Estándares ATS / ERS de la Thoracic Society/ European Respiratory Society 2017*. Se repitieron los criterios de reversibilidad y aceptabilidad ⁽⁴⁸⁾. *Valores predichos Vázquez JC*. Valor de transferencia de CO₂: DLCO

normal: (80 a 120%). DLCO disminuida: (<80%). DLCO aumentada: (> 120%). Graduación de gravedad: Disminución DLCO, Leve: 60% al LIN, Moderada: 40 A 59% Grave: menor 40%.

La medición del volumen del espirómetro se verificó diariamente utilizando una jeringa de calibración de 3 litros con un máximo aceptable variabilidad del 3%.

Todo el equipo tenía ajuste automático de cálculos por presión barométrica y temperatura ambiente, medidas directamente por los equipos, se ajustaron siguiendo los estándares. Personal con Amplio entrenamiento y experiencia supervisó todas las maniobras. Asignaturas estaban durante la espirometría los pacientes se encontraban sentados y se colocó un clip nasal después de explicar y demostrando la técnica requerida.

Y finalmente, a los participantes se les realizó una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) con las siguientes características: grosor del corte axial (0.5 – 1.5 mm), algoritmo de reconstrucción con frecuencia de reconstrucción alta, con sistema de Tomografía SIEMENS SOMATON Definición AS 128); un médico radiólogo con especialidad médica y experiencia en enfermedades pulmonares evaluó la tomografía a través de escala cualitativa para los diferentes hallazgos en cada hemitórax.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años.
- Consumo crónico de marihuana
- Hombres y mujeres de la ciudad de México.
- Firma de consentimiento informado.
- Jóvenes admitidos en el centro de integración infantil.

Criterios de exclusión

- Antecedente de infarto agudo al miocardio en las últimas 4 semanas.
- Arritmia cardíaca no controlada.
- Aneurisma aórtico.
- Tuberculosis pulmonar.
- Enfermedades neuromusculares.
- Contraindicación/imposibilidad para realizar las pruebas de función pulmonar
- Neumotórax
- Hemoptisis
- Desprendimiento de retina
- Cirugía abdominal en la semana previa

Criterios de Eliminación

- No contar con los estudios de función pulmonar completos

Análisis estadístico

Procedimientos realizados para estudio.

Diseño retrospectivo, observacional, transversal y de investigación epidemiológica.

La captura de los datos se llevó a cabo en el programa Excel y el análisis estadístico se realizó en el programa STATA versión 13.0. Los resultados descriptivos se presentan en porcentajes, medidas de tendencia central se describen medianas, dispersión en p25 y 75 y frecuencia de acuerdo a la distribución de las variables.

En el análisis comparativo se utilizó, U Mann-Whitney y X² para las comparaciones univariadas; para la comparación entre los diferentes grupos (3 grupos) se utilizó Kruskal Wallis.

Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$

Tamaño de muestra:

Muestreo no probabilístico, tipo por conveniencia.

Procedimiento del estudio:

Se realizó el reclutamiento de sujetos en los CIJ con antecedente de consumo de marihuana de acuerdo a los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio, los cuales firmaron debidamente el consentimiento informado posterior a explicar la finalidad, riesgo y beneficios de su participación en el protocolo de investigación.

1. Medición de Espirometría simple y con broncodilatador: Se realizará en un equipo NDD EasyOne Pro LAB (nnd Medical Technologies, Zurich, Suiza), por medio de espirometría ultrasónica, siguiendo el procedimiento recomendado por el estándar unificado ATS/ERS 2005; se usarán las ecuaciones de referencia NHANES III.

2. Medición de Difusión de Monóxido de Carbono: Se realizará en un equipo NDD EasyOne Pro LAB (ndd Medical Technologies, Zurich, Suiza), siguiendo el procedimiento recomendado por el estándar unificado ATS/ERS 2017.
3. Medición de Oscilometría de impulso: Se realizará con equipo IOS Masterscreen Pneumo siguiendo la ecuación de Vogel/Smidt, se realizó la medición de las diferentes variables cuantitativas.

Se registraron las variables de cada sujeto, edad, sexo, IMC, años de consumo, comorbilidades, espirometría pre/ post, DLCO, Oscilometría pre/ post y hallazgos en TACAR (ventana para mediastino y pulmonar).

Definición de las variables

VARIABLES INDEPENDIENTES. VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido en años a partir de la fecha de nacimiento.	años	Cuantitativa Discreta	18- 100
Sexo	Fenotipo del humano con sus características físicas, biológicas y sociales que establecen diferencias entre el hombre y la mujer	NA	Cualitativa nominal Dicotómica	0: mujer 1: hombre
Índice de masa corporal (IMC).	razón matemática que asocia la <u>masa</u> y la <u>talla</u> de un individuo	(Kg/m ²)	Cualitativa	bajo peso por debajo de 18,5 kg/m ² , peso normal: 18,5 a 25, sobrepeso: 25 a 30, obesidad: más de 30
Espirometría pre y post broncodilatador	Prueba de función pulmonar que evalúa la mecánica respiratoria	FEV1/FVC FVC	Cuantitativa	Mayor a 70: leve Moderado:60 a 69

				<p>Moderadamente grave: 50 a 59</p> <p>Grave: 35 a 49</p> <p>Muy grave: mejor de 35.</p>
DLCO	Prueba de función pulmonar para valorar la difusión de oxígeno desde el espacio alveolar a los capilares pulmonares.	DLCO	Cuantitativa	<p>Normal: 80 a 120%</p> <p>Disminuida: menor a 80% (leve: 60%, moderada 40 A 59%, grave: menor a 40%)</p> <p>DLCO aumentada: mayor a 120.</p>
Oscilometría de impulso pre y post broncodilatador	Prueba que evalúa a la mecánica respiratoria a través de la aplicación de pequeños pulsos de presión (1 cmH ₂ o) generados por una bocina, que producen oscilaciones de flujo a una frecuencia determinada	R5 R20 AX	Cuantitativa	<p>Estudio normal</p> <p>Obstrucción de vía aérea distal</p> <p>Obstrucción de la vía aérea proximal</p> <p>Restricción.</p>

Consideraciones éticas

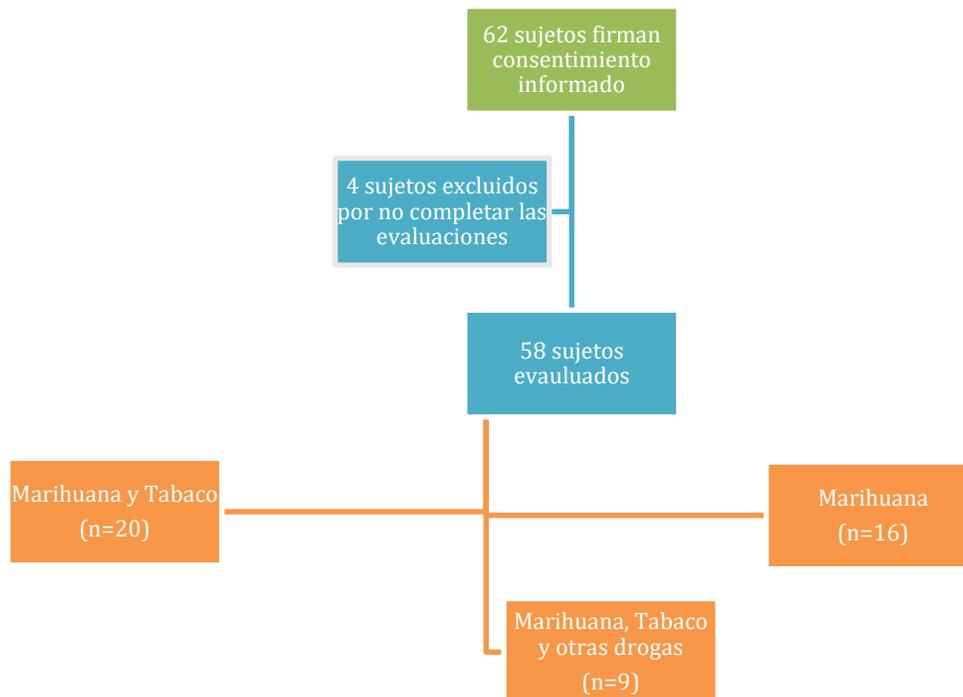
Fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación y Ética (código E10-15) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) “Ismael Cosío Villegas” en la Ciudad de México, fue diseñado y completado.

- A) La población contaba con exposición y antecedente de consumo de drogas, lo que significa que en ningún momento de este estudio se expuso al sujeto a ninguna intervención que implique el uso de drogas, específicamente de marihuana y tabaco.
- B) El INER no prescribió ningún tratamiento farmacológico u de otro tipo en estos individuos. Los responsables del tratamiento y seguimiento para las adicciones lo hacen los centros de integración juvenil, a. c.
- C) El diseño del estudio es de corte transversal, en el cual se evalúan simultáneamente la exposición y el desenlace; esto significa que se realizó una evaluación única de la función pulmonar y la aplicación de los cuestionarios en un solo día, de tal manera que el paciente pudo iniciar su tratamiento.
- D) Se obtuvo información importante referente a la función pulmonar de los usuarios de los centros juveniles que acuden en búsqueda de tratamiento y que será útil para el manejo de las adicciones a la marihuana y tabaco. Este estudio puede obtener resultados que cambien las normas nacionales y las guías de tratamiento.
- E) Se utilizó una carta de consentimiento informado ya que se trató de una investigación en humanos, aunque el estudio sea solo observacional, a todos los participantes del estudio se les solicitó que firmaran la carta de consentimiento una vez que fueron informados de manera clara acerca de este estudio.

- F) Este protocolo y la carta de consentimiento informado fueron sometidos para su evaluación del comité de bioética institucional que se maneja de acuerdo a los estatutos internacionales.
- G) Los estudios requeridos para el desarrollo del protocolo (pruebas de función pulmonar, así como las valoraciones de imagen (radiografía simple de tórax, tomografía simple de tórax), no tuvieron costo alguno para los pacientes durante su participación en el estudio.

Resultados

Entre 2016 y el 2017 en el Centro de Integración Juvenil se reclutaron un total de 62 sujetos con antecedente de consumo crónico de marihuana, los cuales fueron evaluados en el INER, 4 de estos sujetos no completaron las evaluaciones, y finalmente fueron un total de 58 sujetos agrupados en 3 grupos distintos, 16 sujetos fumadores exclusivamente de Marihuana, 20 combinado (Marihuana y Tabaco) y 22 sujetos consumidores de marihuana, tabaco y otras drogas inhaladas.



La tabla 1, describe las características demográficas de la población del estudio, con un rango de edad entre los 26 a 31 años, en su mayoría del sexo masculino (89.6%). Los sujetos refirieron al menos una comorbilidad (25.8%).

Tabla 1. Características basales de la población.

	Marihuana (n= 20)	Marihuana + Tabaco (n= 29)	Marihuana + Tabaco + Drogas inhaladas (n= 9)	Valor de P
Edad (años)	31 (26 -26)	25 (22-31)	25 (24-30)	0.36
Sexo H (%)	19 (95)	26 (90)	8 (89)	0.67
Peso (Kg)	64 (57-78)	69 (60-79)	67 (66-72)	0.44
Estatura (cm)	168 (160- 173)	168 (165-171)	166 (165-169)	0.31
IMC (Kg/m²)	24 (22-26)	25 (21-29)	24 (22-26)	0.67
Comorbilidades al menos una comorbilidad (%).	6 (30)	6 (21)	3(33)	0.65
Cardiovasculares Hipertensión arterial (%)	1 (5)	4 (14)	2 (22)	0.38
Enfermedades Pulmonares previas* (%)	4 (20)	3 (10)	0	0.28

Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal.

Las características de la población, son similares entre los tres grupos.

*Asma, bronquitis crónica, enfisema y tuberculosis pulmonar.

*Mediana y percentil 25 – 75%

La mayoría de los sujetos contaban con un antecedente de consumo de marihuana mayor a 5 a 10 años y mayor a 10 años (96% y 76% respectivamente), de manera diaria con (p

=0.058), y el síntoma más frecuente fue expectoración en los 3 grupos 33% para consumidores exclusivo de cannabis, 41% cannabis + tabaco y 25% para consumo múltiple de drogas ($p=0.73$), 30% de los sujetos del grupo de consumo único de marihuana; reportaban más de 2 síntomas respiratorios. En los sujetos que refirieron consumo de tabaco, la mediana de consumo diario de cigarrillos fue de 4 (3- 7), la mediana de años fumados fue de 7(4-12). Con una mediana de índice tabáquico de 2 paquetes año. (Tabla 2).

Tabla 2. Consumo de marihuana y síntomas.

	Marihuana (n= 20)	Marihuana + Tabaco (n= 29)	Marihuana + Tabaco + Drogas inhaladas (n= 9)	valor de P
Años de consumo (%)				
• < 5 años	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0.058
• 5 a 10 años	5 (25)	18(62)	5 (55.5)	
• > 10 años	13 (65)	11(27.9)	4(44.4)	
Frecuencia en el consumo en el último año				
• 1 semana	3 (15)	1(3.4)	1(11)	0.71
• 2 a 3 semanas	4(20)	6 (20.6)	2(22)	
• diario	13(65)	22 (75.8)	6(67)	
Síntomas respiratorios				
• Tos	2 (13)	6 (25)	0	0.25
• Expectoración	6 (33)	9 (41)	2(25)	0.73
• Sibilancias	5 (25)	5(17)	2(22)	0.79
• Disnea MMRC >2	3(15)	1(3)	0	0.20
≥ 2 síntomas respiratorios	6 (30)	8 (28)	2 (22)	0.91
Abreviaturas: MMRC modified medical research council dysnea scale.				

En las pruebas de función pulmonar se evaluó la **espirometría** de acuerdo a los criterios de ATS/ERS 2005, utilizando las ecuaciones de referencia NHANES.

En la espirometría no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos de sujetos, la mayor parte de los sujetos presentaron una relación FEV1/FVC pre y post mayor al 80%, FEV1 Y FVC mayor a 100% del predicho (Tabla 3.)

Tabla 3. Espirometría

	Marihuana (n= 20)	Marihuana + Tabaco (n= 29)	Marihuana + Tabaco + Drogas inhaladas (n= 9)	Valor de P
FEV1/FVC PRE (%)	80 (77-85)	80 (73- 85)	82 (74 - 83)	0.9
FEV1/ FVC POST (%)	83 (81-87)	82 (77- 88)	86 (83-88)	0.38
FEV1 pre (%)	3.9 (3.2- 4.5)	4.2 (3.8 - 4.7)	4.4 (3.9- 4.7)	0.45
FEV1 Pre (%)	103 (98-108)	107 (97- 112)	109 (105-114)	0.33
FVC (Lts)	4.9 (4-5.6)	5.3 (5-5.8)	5.5 (5.3- 5.7)	0.08
FVC (%)	102 (98- 113)	112 (100- 117)	115 (111- 117)	0.07
Reversibilidad (%)	5(1)	4 (1)	0	0.78

FEV1/FVC%: porcentaje del cociente de volumen espiratorio forzado en el 1 segundo y capacidad vital forzada expresado en porcentaje. FEV1/FVC% pre: pre broncodilatador. FEV1/FVC% post: post broncodilatador. FEV1: volumen espiratorio forzado en el 1 segundo. LTS: litros. FVC: capacidad vital forzada.

DLCO, se evaluó de acuerdo a los criterios de ATS/ERS 2017, utilizando los valores predichos Vázquez JC. El 88% de los sujetos evaluados presentó una DLCO mayor a 120% del predicho sin ajustar por altitud y ajustada por altitud un 55% que representan a 32 sujetos. Ninguna de las mediciones presenta una diferencia estadísticamente significativa entre grupos para medición de DLCO y VA (Tabla 4).

Tabla 4. DLCO

	Marihuana (20)	Marihuana+ Tabaco (29)	Marihuana + Tabaco + Drogas inhaladas (9)	Valor de P
DLCO (ml/min/mmHg)	46 (37-50)	42 (39-48)	43 (42-45)	0.67
DLCO Predicho (%)	149 (139-167)	137 (125 - 148)	132 (131- 150)	0.06
DLCO ajustado a altitud (%)	130 (121-145)	119 (109-129)	115 (114- 131)	0.06
VA (lts)	6.3 (5.3- 6.7)	6.5 (5.4- 7)	6.2 (6.1- 6.6)	0.81
Porcentaje de volumen alveolar	101 (95 a 112)	108 (95 - 113)	105 (99- 113)	0.76

Oscilometría con los criterios de ATS/ERS 2019 y utilizando la ecuación de Vogel/Smidt, se realizó la medición de las diferentes variables cuantitativas.

De los 58 sujetos estudiados 24 sujetos tuvieron un porcentaje del predicho para R5 mayor a 120% del predicho.

Al utilizar un punto de corte de 140% predicho, se encontró que 17 sujetos (29%) se encuentran por arriba de esta cifra para R5.

Al utilizar un punto de corte de R5- R20 mayor a 0.07, se encontró que 18 sujetos (31%) de los sujetos estaban por arriba de este límite, sin diferencia entre grupos $p= 0.089$. (Tabla 5)

Al analizar por porcentaje de predicho arriba de 120% para R5, encontramos que 24 (41%) sujetos están arriba de este límite, sin diferencia entre los distintos grupos $p=0.96$. (Tabla 5).

Tabla 5. Oscilometría de impulso 1

	Marihuana (20)	Marihuana + Tabaco (29)	Cannabis + Tabaco + Drogas inhaladas (9)	Valor de P
R5 PRE (kPa/(l/s))	0.26 (0.22-0.30)	0.28 (0.25-0.37)	0.25 (0.25-0.27)	0.38
R5 POST (kPa/(l/s))	0.22 (0.19- 0.28)	0.24 (0.19 - 0.34)	0.25 (0.18-0.27)	0.54
R5% predicho	111 (98- 136)	116 (102- 133)	107 (90- 129%)	0.70
R20 PRE (kPa/(l/s))	0.21 (0.20- 0.27)	0.23 (0.21-0.29)	0.23 (0.21-0.25)	0.43
R20 POST (kPa/(l/s))	0.19 (0.16- 0.24)	0.20 (0.18-0.28)	0.22 (0.15- 0.23)	0.51
R5-R20 pre (kPa/(l/s))	0.05 (0.02- .07)	.05 (0.03- 0.08)	0.04 (0.03- 0.05)	0.49
R5-R20 post (kPa/(l/s))	0.03 (0.01- 0.05)	0.03 (0.02-0.08)	0.02 (0.02-0.04)	0.43
AX pre (kPa/(l/s))	0.54 (0.23- 0.66)	0.42 (0.23-0.79)	0.46 (0.29- 0.67)	0.96
AX post (kPa/(l/s))	0.36 (0.16- 0.46)	0.32 (0.19-0.53)	0.25 (0.19- 0.41)	0.92
X5 pre (kPa/(l/s))	-0.09 (0.12- 0.07)	-0.1 (-0.12 – -0.08)	-0.01 (-0.1 – -0.07)	0.63
X5 post (kPa/(l/s))	-0.08 (-0.09 – -0.06)	-0.09 (-0.1 – - 0.07)	-0.08 (-0.09 – -0.06)	0.55

X5% pre dicho	121 (71- 132)	112 (91- 131)	111(109- 128)	0.21
Reversibilidad				
• R5(kPa/(l/s))	0	1	0	
• AX(kPa/(l/s))	0	1	0	
• X5(kPa/(l/s))	2	3	2	

Con respecto a los hallazgos de la tomografía de alta resolución, se identificó que 12 sujeto (21%) tenían atrapamiento aéreo, sin diferencia entre los grupos $p= 0.97$. Se documento 1 sujeto con neumomediastino que correspondía al grupo de marihuana y tabaco

No sé documentó áreas de consolidación, derrame pleural, masas, quistes o bullas. (Tabla 6).

Tabla 6. Hallazgos en tomografía de alta resolución de Tórax

Patrón radiológico	Marihuana (20)	Marihuana + Tabaco (29)	Cannabis + Tabaco + Drogas inhaladas (9)	Valor de P
Patrón en mosaico	1(5%)	1 (4%)	0 (0%)	0.77
Árbol en gemación	0	1(4%)	0	0.61
Atrapamiento aéreo	5(25%)	5(17%)	2(22%)	0.79
Enfisema	0	1 (4%)	0	0.57
Bronquiectasias	2 (11%)	0	0	0.11
Engrosamiento bronquial	1(6%)	1(4%)	0	0.75
Volumen pulmonar Aumentado	1 (6%)	5 (18%)	2 (22%)	0.39

En el análisis multivariado no se encontró asociación entre las distintas variables de oscilometría de impulso que nos pueden traducir enfermedad de la vía aérea pequeña (R5-R20 mayor a 0.07, R5 mayor a 120% y R5 mayor a 140%), ajustado por (edad, tabaquismo, años de fumar y síntomas respiratorios).

La edad fue la variable que se encontró asociada con la presencia de atrapamiento aéreo por medio del análisis cualitativo de la tomografía de tórax (OR 1.1 IC 1-1.17), ajustado por número de años de consumo de tabaco y marihuana, sexo y síntomas respiratorios.

Al realizar la concordancia entre atrapamiento aéreo por tomografía de alta resolución y la variable R5 con un % del predicho arriba de 120%, se encuentra un OR 1.09 (IC 0.25-4.8).

Discusión

En el presente estudio se encontró que entre el 30 y 40% de la población estudiada tiene datos compatibles con **enfermedad de vía aérea pequeña (EVAP)** a través R5 por porcentaje del predicho.

Al utilizar otro de los parámetros para valorar EVAP por el corte de R5-R20 mayor a 0.07 encontramos que 31% de los sujetos estaban por arriba de este límite, y al realizar un análisis por grupos, no existe diferencia en este parámetro ($p=0.089$), cuando se analiza por porcentaje del predicho mayor de 120% para R5, encontramos que 48% están arriba de este límite, sin diferencia entre los distintos grupos ($p=0.96$); sin embargo, existe evidencia de afección con EVAP en los pacientes consumidores de marihuana, si bien es cierto que no existen diferencias significativas entre grupos debido a que los tres grupos son similares, se encuentra EVAP por los diferentes parámetros mencionados, esto coincide con otros hallazgos encontrados por Hua Shin Tan en su publicación “Lifetime cannabis exposure and small airway function in a population-based cohort study”⁽³⁴⁾ y Robert J Hancox MD en “Differential Effects of Cannabis and Tobacco on Lung Function in Mid-Adult Life”⁽²⁹⁾ parece ser que la oscilometría puede mostrarnos la afección temprana a la vía aérea pequeña

El análisis cualitativo de la tomografía de tórax de alta resolución, mostró que el 21% de los sujetos presentaban datos sugestivos de EVAP con evidencia de atrapamiento aéreo y el patrón en mosaico son signos indirectos de afección bronquial. Mientras que los signos directos de enfermedad bronquial son el engrosamiento de la pared bronquial, dilatación de la luz del bronquio e impactación mucosa en el lumen bronquial⁽⁴⁹⁾. En nuestro estudio no se realizaron estas mediciones, sin embargo, es notable que 25% de los fumadores exclusivos de marihuana presenta atrapamiento aéreo y 11% bronquiectasias, lo que implica un remodelamiento de la vía aérea que puede conllevar cambios irreversibles como sucede con la EPOC⁽⁵⁰⁾.

Estudios previos que evaluaron la función pulmonar por oscilometría de impulso en pacientes con consumo crónico de marihuana se asoció con EVAP, demostrado por un aumento en las resistencias y reactancia ⁽²⁶⁾. En el presente nuestro estudio se observó de los 58 sujetos estudiados 24 sujetos tuvieron un porcentaje del predicho para R5 mayor a 120% del predicho, si se toma un punto de corte mayor o igual a 120% las resistencias de la vía aérea pequeña están aumentadas en estos sujetos.

Los síntomas respiratorios 28% de la población refería tener más de 2 síntomas respiratorios, lo que coincide con otros hallazgos, en donde un consumo de más de 1 porro semana al año se asocia con aumento de tos, aumento en expectoración y sibilancias⁽⁴¹⁾.

Es importante mencionar que el consumo de tabaco con una mediana de consumo diario de cigarros fue de 4(3- 7), la mediana de años fumados es de 7 (4- 12), índice tabáquico de 2 paquetes año (0.8- 4).

Uno de los problemas al estudiar el impacto respiratorio del consumo de marihuana es la falta de una forma estandarizada de medir la exposición, asociada con el tabaco y otras drogas inhaladas. Es importante recalcar que es complejo separar el efecto del tabaco y marihuana ya que es frecuente su consumo dual; en el presente estudio se ha analizado

las características clínicas y funcionales de al menos 20 sujetos fumadores exclusivos de marihuana.

Si bien la marihuana por sí sola, se demuestra relativamente inocua para el sistema respiratorio⁽⁴¹⁾, posee abundantes componentes tóxicos productos de biomasa, lo que supone un riesgo para desarrollar alteraciones a nivel del epitelio pulmonar y por ende enfermedades respiratorias.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio fue transversal con una población pequeña a conveniencia y uno de nuestros grupos (Marihuana, tabaco y otras drogas inhaladas) contó solamente 9 sujetos. Otra de nuestras limitaciones es que hasta el momento no contamos con una ecuación de referencia en oscilometría de impulso para nuestra población hispana. Con respecto a la tomografía de alta resolución hace falta realizar un análisis cuantitativo de lesión a nivel de vía aérea pequeña.

Las principales fortalezas son el análisis el estudio de sujetos que fumaban exclusivamente marihuana, el consumo combinado de tabaco y otras drogas; además, este es uno de los primeros estudios que ha buscado investigar la salud respiratoria en paciente con consumo crónico de marihuana en México, con especial impacto en concientizar al sistema de salud sobre la repercusión del consumo crónico de drogas inhaladas y generar nuevas leyes para protección de la población vulnerable. A pesar de ser una droga ilegal el poder convocar a estos sujetos a realizar las evaluaciones y los estudios para evaluar función pulmonar es un gran logro.

Conclusiones

No se encontró asociación entre las distintas variables de oscilometría de impulso que nos pueden traducir enfermedad de la vía aérea pequeña (R5- R20 mayor a 0.07, R5 mayor a 120% y R5 mayor a 140%), ajustado (edad, tabaquismo, años de fumar y síntomas respiratorios). Con respecto a los hallazgos de la tomografía de alta resolución, se identificó que 12 sujetos tenían atrapamiento aéreo, 1 sujeto con neumomediastino que correspondía al grupo de marihuana y tabaco. No se documentaron áreas de consolidación, derrame pleural, masas, quistes o bullas.

Se recomienda hacer estudios longitudinales que evalúen de manera prospectiva los efectos de la marihuana en la salud respiratoria de nuestra población.

Referencias:

1. Martinasek MP, Rrt MPH, Mcgrogan JB, Maysonet A. A Systematic Review of the Respiratory Effects of Inhalational Marijuana. 2016;1543–51.
2. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Marijuana and lung diseases. 2014;173–9.
3. Tashkin DP, Roth MD, Roth MD. Pulmonary effects of inhaled cannabis smoke. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. 2019;0(0):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/00952990.2019.1627366>
4. Fuente INR de la FM. ENDOCAT. Encuesta nacional del consumo de drogas. alcohol y tabaco. 2016 - 2017. Ciudad de México;
5. Croxford JL, Yamamura T. Cannabinoids and the immune system: Potential for the treatment of inflammatory diseases ? 2005;166:3–18.
6. Li Rita Zhang¹, Hal Morgenstern^{2, 3, 4}, Sander Greenland⁵, Shen-Chih Chang⁵ P, Lazarus⁶, M. Dawn Teare⁷, Penella J. Woll⁷, Irene Orlow⁸, Brian Cox⁹ on behalf of the Cannabis and Respiratory Disease Research Group of New Zealand YB, Geoffrey Liu¹⁰ and RJH. Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in international lung cancer consortium. 2016;136(4):894–903.
7. Gates PE, Jaffe ADAM, Copeland JAN. Cannabis smoking and respiratory health: Consideration of the literature. 2014;655–62.
8. Macleod J, Robertson R, Copeland L, Mckenzie J, Elton R, Reid P. Cannabis , tobacco smoking , and lung function: a cross-sectional observational study in a general practice population. 2015;(June 2014):89–95.
9. Singh T, Kennedy SM, Sharapova SS, Schauer GL, Rolle I V. Modes of ever marijuana use among adult tobacco users and non-tobacco users—Styles 2014. 2016;21(6):631–5.
10. Schauer GL, Berg CJ, Kegler MC, Donovan DM, Windle M. Addictive Behaviors Assessing the overlap between tobacco and marijuana: Trends in patterns of co-use of tobacco and marijuana in adults from 2003 – 2012. *Addict Behav* [Internet]. 2015;49:26–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.05.012>

11. Tashkin DP. Effects of Marijuana Smoking on the Lung. *Am Thorac Soc.* 2013;10(3):239–47.
12. Ros PP, Mae Y. HABLEMOS SOBRE EL ALCOHOL , TABACO Y OTRAS DROGAS.
13. Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, Cheng J, Popova S, Kurdyak P, et al. The burden of disease attributable to cannabis use in Canada in 2012. 2015;653–62.
14. Concern A, Health L, Biehl JR, Burnham EL. Cannabis Smoking in 2015. 2015;(September):596–606.
15. Urban BW, Go M, Bo H, Barann M, Molderings G, Bru M. Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT 3A receptors : probable involvement of an allosteric modulatory site. 2002;
16. Shi B, Yang R, Wang X, Liu H, Zou L. Inhibition of 5-HT 3 Receptors-activated Currents by Cannabinoids in Rat Trigeminal Ganglion Neurons *. 2012;32(2):265–71.
17. Kathmann M, Flau K, Redmer A, Tränkle C, Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. 2006;354–61.
18. Press P, Hebrew T, Weizmann T. The absolute configuration of tetrahydrocannabinol the mayor active constituent of hashish. 1967;(12):1109–11.
19. Miguel J, Zabert G, Zabert I, Chatkin G, Jiménez-ruiz CA, Granda-orive JI De, et al. Patología pulmonar asociada al consumo de marihuana. 2017;(xx).
20. Turcotte C, Blanchet M, Laviolette M, Flamand N. Impact of Cannabis , Cannabinoids , and Endocannabinoids in the Lungs IMPACT OF CANNABIS AND ITS CONSTITUENTS ON LUNG. 2016;7(September):1–9.
21. Lange P. Cannabis and the lung. 2006;
22. Fligiel SEG, Roth MD, Kleerup EC, Barskij SH, Simmons MS, Tashkin DP. Tracheobronchial Histopathology in Habitual Smokers of Cocaine , Marijuana , and / or Tobacco *. *Chest* [Internet]. 1997;112(2):319–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.112.2.319>
23. Tashkin DP, Baldwin GC, Sarafian T, Dubinett S, Roth MD. Respiratory and Immunologic Consequences of Marijuana Smoking. 2002;
24. Klein TW, Cabral GA. Cannabinoid-Induced Immune Suppression and Modulation of Antigen-Presenting Cells. 2006;50–64.

25. Yayan J, Rasche K. Damaging Effects of Cannabis Use on the Lungs. 2016;
26. Id AS, Aramini B, Id CB, Pellesi L, Casa G Della, Morandi U, et al. Secondary spontaneous pneumothorax and bullous lung disease in cannabis and tobacco smokers : A case-control study. 2020;1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230419>
27. Hii SW, Tam JDC, Thompson BR, Naughton MT. Bullous lung disease due to marijuana. 2008;122–7.
28. Johnson MK, Smith RP, Morrison D, Laszlo G, White RJ, Royal B. Large lung bullae in marijuana smokers. 2000;1(106):340–2.
29. Hancox RJ, Bcom ARG, Zhang X, Poulton R, Moffitt TE, Caspi A, et al. Differential Effects of Cannabis and Tobacco on Lung Function in Mid-Adult Life. :1–36.
30. Kempker JA, Honig EG, Martin GS. The Effects of Marijuana Exposure on Expiratory Air flow. :135–41.
31. Ribeiro LIG, Ind PW. Effect of cannabis smoking on lung function and respiratory symptoms : a structured literature review. 2016;(August).
32. De O, Gochicoa-rangel L, Cantú-gonzález G, Miguel-reyes JL, Rodríguez-moreno L, Torre-bouscoulet L. Recomendaciones y procedimiento. 2014;73(2):138–49.
33. King GG, Bates J, Berger KI, Calverley P, Melo L De, Dellacà RL, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. 2020;(April 2019):1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00753-2019>
34. Al HSTANET, Tan HS, Mcanally HM, Dummer J, Hancox RJ. Lifetime cannabis exposure and small airway function in a population-based cohort study. 2022;(March). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00688-2021>
35. Williams SJ, Hartley JPR, Graham JDP. Bronchodilator effect of 1-tetrahydrocannabinol administered by aerosol to asthmatic patients. 1976;720–3.
36. Care C, Medicine S, Douglas IS, Albertson TE, Folan P, Hanania NA, et al. Implications of Marijuana Decriminalization on the Practice of. 2015;12(11):1700–10.
37. Owen KP, Sutter ME, Albertson TE. Marijuana : Respiratory Tract Effects. 2013;
38. Ware M, Marmorstein N, Cipriani A, Dendukuri N, Mayo N. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood A

- Systematic Review and Meta-analysis. 2022;76(4):426–34.
39. Khalid^a B, Rajae B, Hicham F, Laila P. CANNABIS SMOKING AND RISK OF LUNG CANCER A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. 2014;1(2):3–9.
 40. Jeanette M. Tetrault, MD; Kristina Crothers, MD; Brent A. Moore P et al. Effects of Marijuana Smoking on Pulmonary Function and Respiratory Complications. 2009;167(3):221–8.
 41. Ghasemiesfe M, Ravi D, Vali M, Korenstein D, Arjomandi M, Frank J, et al. R EVIEW A Systematic Review and Meta-analysis Annals of Internal Medicine Marijuana Use , Respiratory Symptoms , and Pulmonary Function. 2018;169(2).
 42. Chiu H, Chen P, Chuang L, Chen N, Tu Y, Hsieh Y, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. Sleep Med Rev [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2016.10.004>
 43. Castresana CDELASC, Perez AG, Rivera JLGDE, Psiquiatría C De, Categoría F. " Hospital Anxiety and Depression Scale " y Psicopatología Afectiva. 1995;11:126–30.
 44. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. 2005;26(2):319–38.
 45. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U . S . Population. 1999;
 46. Menezes AMB, Perez-padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Elsevier. 2016;1875–81.
 47. Newbury W, Crockett A, Newbury J. TECHNICAL REPORT A pilot study to evaluate Australian predictive equations for the impulse oscillometry system. 2008;1070–5.
 48. Carlos J, García V, Rangel LG, Francisco R, Río D, Juárez SC, et al. Prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono con técnica de una sola respiración (DL,COsb). Recomendaciones y procedimiento. 2019;78.
 49. Franquet T. Técnicas de imagen en la exploración de la vía aérea pequeña : asma y EPOC. 2011;47(Supl 2):20–6.
 50. Franquet T, D NLMM, Ph D. Disorders of the Small Airways : High- Resolution Computed

Tomographic Features.