

ENFERMIDADE PULMONAR GRAVE ASOCIADA A CIGARROS ELECTRÓNICOS (EPCE)

Introdución. O 10 de xullo de 2019 o Hospital infantil de Wisconsin notificoulle ao departamento de Saúde Pública do Estado que no último mes ocorreran 5 casos que presentaban dispnea progresiva, fatiga e hipoxemia. Dous destes casos precisaran de intubación e ventilación mecánica e catro presentaran na tomografía computerizada (TC) de tórax opacidades bilaterais en vidro esmerilado predominando en lóbulos inferiores. Neles descartáranse etioloxías de orixe infecciosa, reumatolóxica e oncolóxica e os síntomas parecían mellorar tras a administración de corticoides. Todos os casos presentaban historia de uso de cigarros electrónicos os días ou semanas previas ao comezo de síntomas¹.

Ante a gravidade do cadro, o 25 de xullo o departamento de Saúde Pública alertou aos clínicos sobre esta patoloxía, o que fixo que un médico do estado veciño de Illinois contactase co departamento de Saúde Pública de Wisconsin solicitando guías de tratamento para un dos seus pacientes. O 1 de agosto os departamentos de Saúde Pública de Wisconsin e Illinois comezaron unha investigación conxunta para a cal solicitaron aos CDC axuda na investigación epidemiolóxica. O 20 de agosto o equipo de traballo de campo dos CDC comezou a investigación.

A bibliografía publicada ata ese momento sobre lesión pulmonar asociada ao uso de cigarros electrónicos era moi escasa. Un caso en xullo de 2018 en Birmingham (Reino Unido)² e outro en maio 2019 en Honolulu apoiaban a hipótese do cigarro electrónico como antecedente epidemiolóxico³. Esta situación xunto coa notificación dunha serie de casos en Carolina do Norte e Utah fixeron que os CDC alertasen da necesidade dunha procura de casos activa en todos os Estados baixo a sospeita de intoxicación química asociada ao uso de cigarros electrónicos^{4,5}.

O 27 de agosto de 2019 notificáranse 217 casos probables en 25 Estados. O 30 de agosto os CDC publicaron recomendacións para os médicos clínicos e estableceron unha liña de comunicación directa entre eles e os CDC para a notificación e manexo de casos. Ademais, os CDC comezaron unha procura para identificar todos os casos confirmados ou probables ocorridos desde o 31 de marzo de 2019 a través da definición de caso⁶ que se reproduce no cadro 1. Como todas as deste tipo, trátase dunha definición para a vixilancia epidemiolóxica que non proporciona o diagnóstico clínico.

Os casos preséntanse con clínica inespecífica que pode ser de días ou semanas de evolución. A clínica consiste, nun 95% dos casos, en síntomas respiratorios (tose, dificultade respiratoria, dor torácica) e nun 77% presentan síntomas gastrointestinais como náuseas, vómitos ou dor abdominal. Nun 85% dos casos aos síntomas anteriores acompañanlle síntomas sistémicos como febre ou perda de peso. O 95% dos pacientes requiriron hospitalización e unha porcentaxe elevada destes fixérono en Unidades de Coidados Intensivos e precisaron ventilación mecánica.

Descartáronse os procesos infecciosos, reumatolóxicos e oncolóxicos polo que a principal sospeita era a exposición a algunha substancia química. Todos os casos tiñan historia de consumo de cigarros electrónicos ou produtos de vapeo nos 90 días previos ao comezo de síntomas e ningún mostra evidencias de infección respiratoria. A meirande parte deles presentaron leucocitose, elevación dos marcadores de inflamación e elevación moderada das transaminasas nas probas de laboratorio. As probas radiolóxicas mostraron achados inespecíficos como infiltrados bilaterais en radiografía de tórax e en TC opacidades bilaterais en vidro esmerilado predominantemente en lóbulos inferiores respectando o espazo subpleural. Os CDC advirten que os pacientes poderían comezar a clínica sen anormalidades nas probas radiolóxicas pero que estas poderían desenvolverse posteriormente⁷.

Desde o 30 de marzo ao 18 de febreiro de 2020, última actualización recollida neste informe, notificáranse 2.807 casos de lesión pulmonar e 68 mortes asociadas ao uso de cigarros electrónicos ou produtos de vapeo (EPCE ou EVALI, nas súas siglas en inglés) distribuídos en todos os Estados (o último en ter un caso foi Alaska en decembro), no Distrito de Columbia e en 2 territorios (Illas Virxinia e Porto Rico)⁸. Na Táboa 1 recóllese a evolución das notificacións.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

CADRO 1. DEFINIÇÃO DE CASO DE ENFERMIDADE PULMONAR GRAVE ASOCIADA A CIGARROS ELECTRÓNICOS

Definición de caso confirmado

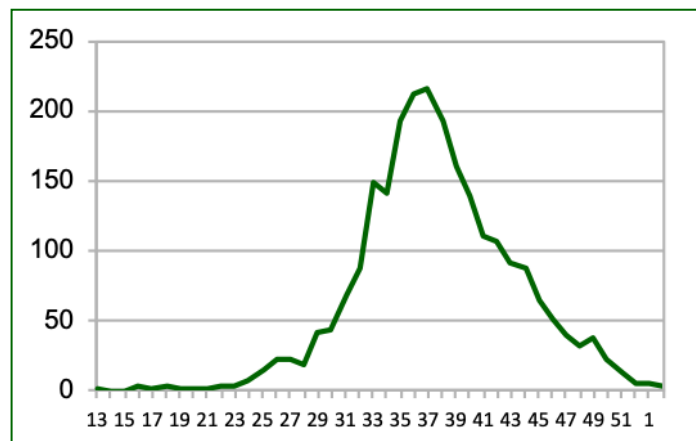
- Usar cigarro electrónico nos 90 días previos ao comezo dos síntomas **E**
- Infiltrado pulmonar en radiografía de tórax simple ou opacidades en vidro esmerilado en Tomografía computerizada (TC) pulmonar **E**
- Ausencia de infección pulmonar. Os criterios mínimos para descartar a infección pulmonar son: Bateria de virus respiratorios negativos, PCR para virus Influenza negativo (en tempada de gripe), resultado negativo para próbalas pertinentes de infección respiratoria (antixenuria, hemocultivos, lavado broncoalveolar...). **E**
- Non ter na súa historia clínica síntomas que poidan indicar un diagnóstico alternativo (proceso cardíaco, reumático ou neoplásico).

Definición de caso probable

- Usar cigarro electrónico nos 90 días previos ao comezo dos síntomas **E**
- Infiltrado pulmonar en radiografía de tórax simple ou opacidades en vidro esmerilado en TC pulmonar **E**
- Identificarse infección pulmonar por medio de PCR ou cultivo pero o equipo médico a cargo do paciente non considera que esta infección sexa a única causa da lesión pulmonar ou non cumpre os criterios mínimos para descartar a infección pulmonar (non se realizou as probas diagnósticas) e o equipo médico considera que unha infección non sería a única causa da lesión pulmonar **E**
- Non hai síntomas rexistrados na súa historia clínica que poidan indicar un diagnóstico alternativo (proceso cardíaco, reumático ou neoplásico)

Na semana do 07 de setembro declarouse o inicio de síntomas de 195 pacientes e o maior número de casos prodúcese na semana do 15 de setembro, coincidindo coa publicación da alerta a nivel estatal, e (Figura 1). A través da notificación de casos empézanse a coñecer os primeiros datos epidemiolóxicos sobre os pacientes (sexo, idade ou patróns de uso) que varían a medida que avanzan as notificacións. Con todo, as principais características epidemiolóxicas mantivéronse relativamente estables desde o comezo do abrocho. Aproximadamente un 70% dos afectados son homes; máis do 70% menores de 35 anos, situándose a mediana de idade nos 23-24 anos, cun rango de idade entre 13-85 anos. Os pacientes falecidos presentaban unha idade mediana entre os 49 e 53 anos. A evolución máis polo miúdo da idade dos casos notificados atópase na táboa 1. O 3 de decembro, co inicio da temporada da gripe os CDC solo notifican casos hospitalizados e falecidos. O 15 de novembro notificouse un caso en Asia, unha muller de Filipinas de 16 anos; e o 19 de novembro o primeiro un caso en Europa, un home de 18 anos de Bélxica^{9,10}.

Figura 1. Número de casos de EPC notificados ata 18-02-2020, pola semana de inicio dos síntomas



son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

Táboa 1: Evolución temporal do contido das notificacións aos CDC, do 19/09/19 ata o 18/02/2020.

Data de actualización	N.º de casos notificados	Nº de mortos	N.º Estados, territorios	Afectados en función da idade (en anos)				
				<18 (%)	18-35 (%)	>35 (%)	Mediana	Rango
19/09/19	530	7	38, 1	16	67	17		
26/09/19	805	12	46, 1	22	62	12	23	13-72
03/10/19	1080	18	48, 1	16	65	16		
10/10/19	1299	26	49-DC, 1	15	65	20	24	13-75
17/10/19	1479	32	49-DC, 1	15	64	21	24	13-75
24/10/19	1604	34	49-DC, 1					
31/10/19	1888	37	49-DC, 1					
7/11/19	2051	39	49-DC, 1	15	62	23	24	13-78
14/11/19	2172	42	49-DC, 2					
21/11/19	2290	47	49-DC, 2	15	62	23	24	13-78
3/12/19*	2291	48	50,DC,2t	16	62	22	24	13-77
17/12/20	2506	54	50,DC, 2t					
14/01/20	2668	60	50,DC, 2t	15	61	24	24	13-85
04/02/20	2758	64	50, DC, 2t					
18/02/20	2807	68	50, DC, 2t					

1t: 1 Territorio- Illas Virginia; 2t: 2 territorios- Illas Virginia e Puerto Rico; DC: Distrito de Columbia
*Notificación dos casos hospitalizados

A partir dos datos das enquisas epidemiolóxicas apuntouse ao tetrahidrocannabinol (THC) ou substancias derivadas consumidas a través dos cigarros electrónicos como substancias implicadas no abrocho, especialmente as obtidas a través de fontes informais. Segundo notifican os CDC o consumo de THC a través destes dispositivos declarárono máis do 75% dos doentes. Débese considerar que o abrocho ten lugar nun contexto no que o uso de cigarros electrónicos é moi variado, e os produtos de vapeo poden mesturarse e modificarse mesmo con substancias ilícitas, feito que dificulta identificar unha substancia especifica como causante dos casos. A Táboa 2 mostra como evolucionou a declaración de substancias consumidas a través dos cigarros electrónicos polos casos dende o comezo do abrocho. A partir de xaneiro empézase a dispor de datos sobre a orixe das substancias obtidas, e destaca que o 94% dos mozos de 15 a 17 anos con EVALI que consumira THC a través do cigarro electrónico conseguira dunha fonte informal. A principios de novembro, os CDC publicaron nova información sobre a evolución do abrocho, cando no seu laboratorio analizaran mostras de lavado broncoalveolar (BAL) de 29 pacientes de 10 Estados e atoparan nas 29 acetato de vitamina E.

Un estudo posterior analizando mostras de 51 pacientes con EVALI e de 99 persoas sanas (algunhas consumidoras de cigarros electrónicos), atopouse acetato de vitamina E en todas as mostras BAL dos pacientes con EVALI e en ningunha das mostras das persoas sanas; así, os CDC confirmaron a forte asociación do acetato de vitamina E co EVALI¹¹. Os CDC buscaron no BAL outros produtos químicos que se atopan nos cigarros electrónicos como aceites vexetais, destilados de petróleo e non atoparon ningún deles. De forma simultánea, a FDA analizou mostras dos produtos utilizados nos cigarros electrónicos¹². O 20 de novembro recibira 895 mostras relacionadas cos doentes e en 689 atopou THC, un 44% das mostras con THC contiñan acetato de vitamina E e un 24% triglicéridos de cadea media. A vitamina E atópase en moitos alimentos (aceites vexetais, cereais, carne, froitas e verduras). Tamén está dispoñible como un suplemento dietético e en varios produtos cosméticos. Ao 29 de xaneiro a FDA recibira máis de 1300 mostras, das cales 1070 estaban relacionadas cos doentes dalgún xeito. Das 820 mostras analizadas relacionadas con doentes sábese que o 62% contiñan THC, destas un 51% acetato de vitamina E e un 26% triglicéridos de cadea media.

Táboa A2: Evolución temporal do tipo de substancias vapeadas polos casos notificados, do 27/09/19 ata o 5/11/19.

Data	THC	Nicotina
27/09/2019 (datos de 514 casos)	77% 36% exclusivo	56% 16% exclusivo
11/10/2019 (datos de 573 casos)	76% 32% exclusivo	58% 13% exclusivo
17/10/2019 (datos de 849 casos)	78% 31% exclusivo	58% 10% exclusivo
24/10/2019 (datos de 867 casos)	86% 34% exclusivo	64% 11% exclusivo
5/11/2019 (datos de 1.184 casos)	83% 35% exclusivo	61% 13% exclusivo
3/12/2019 (datos de 1782 casos)	80% 35 % exclusivo	54% 13% exclusivo
14/01/2020 (datos de 2022 casos)	82% 35% exclusivo	57% 14% exclusivo
O 48% vapearon ambos produtos; o 4% nin THC nin nicotina		

En xeral, o acetato de vitamina E non é prexudicial cando se inxire como suplemento ou aplicado sobre a pel. Con todo, investigacións previas suxiren que a vitamina E inhalada pode intervir na función pulmonar. O acetato de vitamina E emprégase como aditivo na produción de cigarros electrónicos e tamén como espesante nos e-líquidos⁹.

Aínda que parece que o acetato de vitamina E está asociado coa EVALI, a evidencia, segundo os CDC, aínda non é abondo para descartar a contribución doutros produtos químicos. Polo tanto, a pesar destes achados, a investigación aínda non concluíu e as recomendacións do CDC pasan por evitar o uso de cigarros electrónicos e produtos que conteñan THC, especialmente aqueles adquiridos en puntos de venda que non son oficiais.

Por outra banda, os CDC elaboraron unha guía para a codificación dos casos a través da CIE-10¹³.

Contextualización do abrocho: Evolución do uso de cigarros electrónicos en Estados Unidos. A prevalencia de uso de cigarros electrónicos en Estados Unidos é máis alta que en Europa. Disponse de datos de uso destes dispositivos en estudantes desde o ano 2011 procedentes da Enquisa Nacional sobre consumo de Tabaco en mozos (National Youth Tobacco Survey) e en adultos desde o ano 2014 a través da Enquisa Nacional de Saúde (National Health Interview Survey). Nestas enquisas pregúntase sobre o uso actual de cigarros electrónicos, definido para mozos como o uso polo menos unha vez nos últimos 30 días e nos adultos como o uso diario ou algúns días¹⁴.

O uso destes dispositivos en mozos foi aumentando desde 2011, a medida que diminuíu o consumo de tabaco convencional, de tal xeito que os cigarros electrónicos son desde o 2014 os produtos para fumar máis populares entre os mozos estadounidenses.¹⁵ No ano 2011, o 1'5% dos estudantes de secundaria afirmaron que usaran cigarros electrónicos nunha ou máis ocasións nos últimos 30 días, en 2014 esta porcentaxe pasou a ser o 13'8% e no 2018 situouse no 20'8%¹⁶. En 2019 a prevalencia de uso nos

estudantes de último curso de secundaria era de 25'4%.¹⁷ No contexto destes datos, débese ter en conta que nos anos 2016 e 2017 observouse un descenso puntual no consumo dos produtos de tabaco, incluídos os cigarros electrónicos, nos estudantes de Estados Unidos. Con todo, do 2017 ao 2018 o uso do cigarro electrónico volveu experimentar un notable crecemento, pasando dun 11'7% a un 20'8%. Ademais, neste mesmo período aumentou tamén a proporción de estudantes que declaraban usar estes dispositivos en máis de 20 ocasións nos últimos 30 días¹⁶ postulándose como causa do aumento no uso a irrupción no mercado dos cigarros electrónicos con gran variedade de sabores, aparencia de USB e altas concentracións de nicotina como é o caso do dispositivos tipo JUUL. Cómpre destacar que hai unha baixa percepción de risco asociada ao uso dos cigarros electrónicos por parte dos mozos¹⁸, xa que a maioría dos usuarios non se consideran fumadores nin usuarios de cigarros electrónicos¹⁹⁻²¹. Nos estudantes de primaria o uso de cigarros electrónicos evolucionou do mesmo xeito ca nos de secundaria, se ben as prevalencias de uso son inferiores, e sitúanse no 0'6%, 3'9% e 4'9% en 2011, 2014 e 2018 respectivamente¹⁷.

O uso de cigarros electrónicos en poboación de 18 anos e máis tamén se incrementou nos últimos anos en Estados Unidos. O uso algunha vez na vida do cigarro electrónico en 2016 en comparación con 2014 aumentou, pasando do 12'6% (IC_{95%}: 12'0-13'2) ao 15'3% (IC_{95%}: 14'6-15'9), mentres que o uso actual mantívose estable pasando dun 3'7% (IC_{95%}: 3'3-4'1) a un 3'2% (IC_{95%}: 2'9-3'5).²¹ A medida que aumenta a idade da poboación adulta as prevalencias de uso, tanto algunha vez na vida como actual, diminúen. De tal maneira que para os grupos de idade de 18-44, 45-64 e >=65 anos as prevalencias de uso no ano 2016 foron do 4'4% (IC_{95%}: 3'8-4'9), 2'8% (IC_{95%}: 2'4-3'2) e 1'0% (IC_{95%}: 0'7-1'2), respectivamente. Esta tendencia observase en todos os grupos de idade, salvo para os adultos novos (18-24 anos). Neste grupo, viuse un aumento do uso actual de cigarros electrónicos do ano 2017 ao 2018 do 5'2% (IC_{95%}: 3'9-6'5) ao 7'6% (IC_{95%}: 6'9-9'1) que, do mesmo xeito que nos estudantes de primaria e secundaria, podería asociarse aos novos dispositivos JUUL.²³

En Estados Unidos os cigarros electrónicos tamén se empregan para consumir drogas, xeralmente un compoñente psicoactivo presente no cannabis, o THC. A bibliografía publicada ata o de agora indica que o consumo de cannabis vaporizado produce concentracións en sangue de THC superiores ás observadas tras a combustión, polo que o seu uso vapeado podería crear maior tolerancia e dependencia²⁴. A devandita Enquisa Nacional sobre consumo de Tabaco en Mozos estima que en 2016 o 8'9% (IC_{95%}: 8'1%-9'9%) dos estudantes de primaria e secundaria usaran os cigarros electrónicos para consumir cannabis nalgunha das súas formas (aceite de hachís tamén coñecido como hash oil, cera de THC ou THC wax ou follas secas)²⁵. Isto supón que un 30'6% (IC_{95%}: 28'3%-33'1%) dos estudantes de primaria e secundaria que usaran algunha vez cigarro electrónico fixéranlo nalgunha ocasión para consumir cannabis. Entre 2017 e 2018 a prevalencia de vapeo de cannabis nos últimos 30 días aumentou en todos os niveis de escolarización (estudantes de primaria, secundaria, universitarios e adultos novos). Así, no ano 2017 o 5'2% dos estudantes universitarios declararan que vapearan cannabis nos últimos 30 días, esta prevalencia en 2018 estimouse no 10'9%. Segundo o informe *Monitoring the Future*, este foi, en proporción, o maior incremento interanual que, nos últimos 40 anos, se observou no consumo para calquera substancia en Estados Unidos¹⁸.

En Europa hai poucos traballos publicados que traten sobre esta práctica de consumo. Con todo, existen varias publicacións que sen dar estimacións puntuais, parecen indicar o aumento de consumo de cannabis vapeado^{26,27}. Un estudo realizado en Reino Unido en poboación maior de 16 anos estimou que o 13'6% dos enquisados empregara algunha vez na vida un dispositivo electrónico para vapear drogas e un 9'4% empregábao actualmente²⁸. O cannabis foi a droga máis frecuentemente vapeada e o cigarro electrónico o dispositivo máis utilizado. Un 6'2% dos enquisados afirmaron que vapearan nalgunha ocasión un derivado de cannabis.

Referencias.

- 1 Layden JE et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin—preliminary report. *N Engl J Med* 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1911614
- 2 Viswam D et al. Respiratory failure caused by lipid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep* 2018: bcr-2018-224350.

- 3 Arter ZL et al. Acute eosinophilic pneumonia following electronic cigarette use. *Respir Med Case Rep* 2019; 27: 100825.
- 4 Davidson K et al. Outbreak of e-cigarette-associated acute lipid pneumonia—North Carolina, July–August 2019. *MMWR* 2019; vol 68, nº 36.
- 5 Maddock SD et al. Pulmonary Lipid-Laden Macrophages and Vaping. *N Engl J Med* 2019; 381: 1488-9.
- 6 Schier JG et al. Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette–Product Use — Interim Guidance. *MMWR* 2019; vol 68, nº 36.
- 7 CDC. Smoking and tobacco use. Outbreak of Lung Injury Associated with E-cigarette Use, or Vaping. Dispoñible en: [Ligazón](#).
- 8 CDC: Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products. Dispoñible en: [ligazón](#).
- 9 CCAES. Informe de detección de señales y alertas sanitarias. Informe del día 19/11/2019.
- 10 Department of Health. Republic of Philippines. DOH-FDA Receives first PH case report of e-cigarette vape-associated lung injury (EVALI). Dispoñible en: [ligazón](#).
- 11 Blount BC et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020; 382:697-705
- 12 Food and Drug Administration. Lung Illnesses Associated with Use of Vaping Products. Information for the Public, FDA Actions, and Recommendations. Dispoñible en: [ligazón](#).
- 13 ICD-10-CM Official Coding Guidelines - Supplement. Coding encounters related to E-cigarette, or Vaping, Product Use. 2019. Dispoñible en: [ligazón](#).
- 14 CDC. National Youth Tobacco Survey (NYTS) 2011. Questionnaire. Dispoñible en: [ligazón](#).
- 15 Arrazola RA, Singh T, Corey CG, et al. Tobacco use among middle and high school students - United States, 2011-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:381–5.
- 16 Cullen KA et al. Notes from the Field: Use of Electronic Cigarettes and Any Tobacco Product Among Middle and High School Students — United States, 2011–2018. *MMWR* 2018; vol 67, nº 45.
- 17 Miech R et al. Trends in Adolescent Vaping, 2017–2019. *N Engl J Med* 2019; 381: 1490-1.
- 18 Schulenberg J et al. Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975-2018: Volume II, college students and adults ages 19-60. University of Michigan. The National Institute on Drug Abuse at The National Institutes of Health. Published 2019.
- 19 Tarrazo M et al. Cambios en el consumo de tabaco: auge del tabaco de liar e introducción de los cigarrillos electrónicos. *Gac Sanit* 2017; 31: 204-9.
- 20 Agaku I et al. Self-Identified Tobacco Use and Harm Perceptions Among US Youth. *Pediatrics* 2018; 141: e20173523.
- 21 Miech R et al. What Are Kids Vaping? Results from a National Survey of U.S. Adolescents. *Tob Control* 2017; 26: 386–91.
- 22 Bao W et al. Changes in Electronic Cigarette Use Among Adults in the United States, 2014-2016. *JAMA* 2018; 319: 2039-41.
- 23 Dai H, Leventhal AM. Prevalence of e-Cigarette Use Among Adults in the United States, 2014-2018. *JAMA* 2019. doi: 10.1001/jama.2019.15331
- 24 Spindle TR et al. Acute Effects of Smoked and Vaporized Cannabis in Healthy Adults Who Infrequently Use Cannabis: A Crossover Trial. *JAMA Netw Open* 2018; 1:e184841.
- 25 Trivers KF et al. Prevalence of Cannabis Use in Electronic Cigarettes Among US Youth. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 1097-9.
- 26 Pourchez J, Forest V. E-cigarettes: rom nicotine to cannabinoids, the French Situation. *Lancet Respir Med* 2018; 6:e16.
- 27 Santacroce R et al. Smells like THC: is the trend of vaping cannabis about to hit Italy?. *Annali di Igiene* 2019; 31: 186-7.
- 28 Blundell D et al. A cloud on the horizon—a survey into the use of electronic vaping devices for recreational drug and new psychoactive substance (NPS) administration. *QJM* 2018; 111: 9-14.