

III ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

DR. GERALD W. STATON, JR.

DR. ROLAND H. INGRAM, JR.

El signo común de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas es la limitación crónica de la circulación del aire durante la espiración, esto es, la disminución persistente de la velocidad a la que puede lograrse la espiración. Estas enfermedades se distinguen del asma en que las irregularidades que limitan la circulación del aire son irreversibles en su mayor parte. La bronquitis crónica y el enfisema son las causas más frecuentes de limitación crónica de la circulación del aire durante la espiración, aunque otras causas son las bronquiectasias y la bronquiolitis.

Bronquitis crónica y enfisema

DEFINICIONES

Bronquitis crónica

La bronquitis crónica es una enfermedad de las vías respiratorias. Aparece después de exposición prolongada del árbol traqueobronquial a irritantes inespecíficos y se caracteriza por hipersecreción de moco y cambios estructurales en los bronquios, como inflamación, metaplasia del epitelio y crecimiento de las glándulas mucosas. La inflamación de las vías respiratorias y la hipersecreción de moco suele causar tos y expectoración diarias, lo que ayuda a identificar a la enfermedad en forma clínica. Para propósitos epidemiológicos se acepta como evidencia de bronquitis crónica la presencia de tos y expectoración la mayor parte de los días durante al menos tres meses del año por un mínimo de dos años en forma sucesiva.

La bronquitis crónica difiere de la bronquitis aguda en que esta última es una enfermedad bronquial autolimitada causada por un agente infeccioso o por exposición aguda a un irritante específico (v.gr., amoníaco). Mientras que la bronquitis crónica suele ser causada por fumar cigarrillos durante por lo menos diez años, la bronquitis aguda se debe con mayor frecuencia a infecciones virales que se relacionan con una enfermedad de las vías respiratorias altas. Sin embargo, la bronquitis aguda puede ocurrir como una complicación transitoria de la bronquitis crónica.

Algunos fumadores de cigarrillos con tos productiva crónica (llamada tos del fumador) no tienen disnea y, de hecho, las pruebas de función respiratoria no muestran obstrucción detectable a la circulación del

aire en estos pacientes. Sin embargo, en otros fumadores aparece estrechamiento de las vías respiratorias que tiene importancia clínica. Debido a estos rasgos diferentes, muchos médicos utilizan el término hipersecreción crónica de moco o bronquitis crónica sin obstrucción de las vías respiratorias para identificar a la primera forma de presentación, y el término bronquitis obstructiva crónica o bronquitis crónica con obstrucción de las vías respiratorias para identificar a la segunda. El hecho de que las dos formas de bronquitis crónica tengan historias naturales diferentes apoya la validez de esta distinción (ver adelante).

Enfisema

El enfisema es un proceso destructivo que afecta al parénquima pulmonar. En términos patológicos se define con base en los hallazgos de ensanchamiento anormal permanente de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, que se acompaña por destrucción de las paredes alveolares. En la autopsia el patólogo puede encontrar algunas áreas de enfisema en los pulmones de la mayoría de las personas mayores de 60 años.

Obstrucción crónica de la circulación del aire

Los términos enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y obstrucción crónica de la circulación del aire (OCCA) son sinónimos que se utilizan para describir la obstrucción permanente o muy poco reversible de la circulación del aire durante la espiración que es secundaria a bronquitis crónica, a enfisema o ambos. La superposición de estos términos destaca el hecho de que la bronquitis crónica y el enfisema suelen ocurrir juntos como consecuencia de una etiología común (v.gr., tabaquismo). Otras causas de obstrucción crónica de las vías respiratorias, como bronquiolitis, bronquiectasias (v.gr., fibrosis quística) y asma, suelen considerarse como entidades separadas.

ETIOLOGIA

El humo del cigarro es una mezcla compleja de cientos de químicos en fases gaseosa y particulada. Las sustancias patógenas específicas del humo del cigarro no se han identificado con certeza, pero es probable que el tamaño de las partículas y la solubilidad del gas determinen qué sustancias nocivas se depositan en la tráquea y los bronquios de gran calibre, causando bronquitis, y cuáles se depositan en los bronquiolos y las unidades de intercambio de gas, ocasionando angostamiento de las vías aéreas pequeñas y enfisema.

El tabaquismo es un factor tan importante en la patogenia de la OCCA que resulta difícil identificar otros factores causales o que contribuyan además de la deficiencia de α_1 -antitripsina. La exposición prolongada a polvos respirables en el ambiente laboral se ha reconocido desde hace mucho como una causa de la llamada bronquitis industrial o laboral en los trabajadores no fumadores que laboran en minas de carbón u oro, fábricas textiles y fábricas de cemento y acero. Un análisis de los datos acumulados durante los últimos 25 años sugiere que estas exposiciones se asocian con el desarrollo de OCCA, con un mayor

riesgo para los mineros de oro que para los de carbón.¹ En adultos por lo demás sanos, el tabaquismo pasivo (i.e., exposición de no fumadores al humo del cigarro en espacios cerrados) y la contaminación del aire en el exterior pueden causar síntomas respiratorios inespecíficos como tos e inducir alteraciones sutiles en la función pulmonar, pero no se ha demostrado que con el tiempo provoquen el desarrollo de OCCA con reducción acelerada en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁).²

Un aspecto no conocido de la etiología de la OCCA es porqué se desarrolla obstrucción significativa de las vías respiratorias en solo el 10 a 15 porciento de los fumadores. En alguna ocasión se pensó que las infecciones recurrentes del tórax podían predisponer a algunos fumadores a una reducción más rápida de la función pulmonar, pero dos estudios longitudinales de ocho y 10 años de duración demostraron que no existe esta correlación.^{3,4} La hipótesis para la susceptibilidad especial de algunos fumadores para el desarrollo de obstrucción severa de las vías aéreas incluye (1) la presencia de hiperrespuesta previa de las vías respiratorias, (2) el menor crecimiento pulmonar durante la infancia por infección o contaminación de interiores, incluyendo tabaquismo pasivo, (3) el menor tamaño de los bronquiolos terminales, sea como resultado de la hipótesis 2 o por factores genéticos independientes, (4) los determinantes genéticos que favorecen una mayor actividad de la elastasa o menor función antiproteasa, y (5) la inhalación más profunda y más frecuente de humo.

EPIDEMIOLOGIA

Es difícil determinar la incidencia y prevalencia precisa de la bronquitis crónica y del enfisema porque con frecuencia estos padecimientos se definen con base en síntomas de tos persistente y producción de esputo, así como en datos de autopsias.

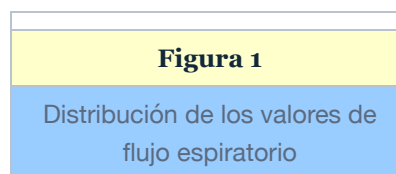
Se calcula que 14.6 millones de norteamericanos padecen bronquitis crónica, enfisema, o ambos⁵, y que estas enfermedades causan 79,500 muertes al año.⁶ La OCCA es la quinta causa de muerte en los Estados Unidos y es la segunda causa de incapacidad, después de la cardiopatía isquémica, que es compensada por la seguridad social.⁷ Del 80 al 90 porciento de los casos de OCCA pueden atribuirse al hábito de fumar cigarrillos. El riesgo de muerte por enfisema o bronquitis crónica es 30 veces mayor en los que fuman mucho (> 25 cigarrillos/día) que en los que no fuman.

Entre los fumadores, la prevalencia de bronquitis crónica aumenta con la edad (y de este modo la dosis total acumulada de humo de cigarrillos) y el número de cigarrillos que han fumado. Más del 50 porciento de los hombres de edad media que fuman cuando menos un paquete de cigarrillos al día refieren tos productiva crónica.⁸ Los fumadores de pipa y de puros, así como los que antes fumaban cigarrillos, tienen un índice de bronquitis crónica mayor que la población general, pero menor que los fumadores de cigarrillos. Aunque la exposición laboral se asocia también con el desarrollo de bronquitis crónica, el efecto del tabaquismo supera con mucho el efecto ocupacional.

Durante la autopsia puede encontrarse cierto grado de cambios enfisematosos en los pulmones del 65 porciento de los hombres y del 15 porciento de las mujeres. La afección severa, que conduce al

diagnóstico clínico de enfisema, ocurre en poco menos de uno por ciento de la población. Sin embargo, las estadísticas de prevalencia son más altas en los fumadores de cigarrillos, quienes constituyen la principal población con riesgo. En un estudio que incluyó más de 1,800 autopsias, la prevalencia de enfisema avanzado o muy avanzado fue de cero por ciento en no fumadores, 12 por ciento en fumadores de menos de un paquete de cigarrillos al día y 19 por ciento en los que consumían uno o más paquetes al día.⁹

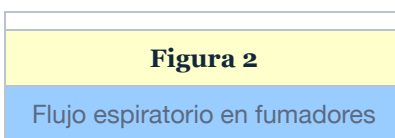
El VEF_1 puede utilizarse para determinar la prevalencia de obstrucción crónica a la circulación del aire. Si se define como anormal a un valor de menos de 65 por ciento del que se espera, se consideraría que cuatro a seis por ciento de los hombres y dos a tres por ciento de las mujeres en la población general adulta tienen enfermedad pulmonar obstructiva.⁶ Existe una distribución normal, o en forma de campana, de los valores de VEF, en la población que no fuma. En los fumadores de cigarrillos esta curva de distribución se desplaza hacia valores de VEF, más bajos, con una cola más larga, o una excavación, en el límite más bajo [*ver figura 1*]. La prevalencia de valores anormales aumenta al aumentar el número de años de fumar cigarrillos.¹⁰ Por ejemplo, después de 40 a 60 paquetes años de tabaquismo (número de paquetes años = paquetes de cigarrillos al día x número de años que la persona ha fumado), la mayoría de los fumadores tienen una ligera reducción del flujo espiratorio, y cerca de 10 por ciento manifiesta OCCA ($VEF_1 < 65$ por ciento de lo esperado).



HISTORIA NATURAL

La característica dominante de la historia natural de la bronquitis crónica y del enfisema es la aparición de obstrucción progresiva de la circulación del aire. La enfermedad pulmonar obstructiva se desarrolla en 10 a 15 por ciento de los fumadores de cigarrillos, y en estos pacientes la obstrucción de la circulación del aire empeora en forma inexorable a través del tiempo si se continúa con el hábito. En personas sanas no fumadoras el VEF_1 comienza a declinar alrededor de los 20 años de edad a una velocidad anual promedio de 0.02 a 0.04 L/año.³ En los fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva, el VEF_1 disminuye a una velocidad en promedio dos o tres veces mayor que lo normal^{3,11} [*ver figura 2*]. Una persona con un VEF_1 de 2.0 L (50 por ciento de lo normal) a la edad de 45 años y que continúa con el hábito de fumar mucho, podrá tener disnea con el ejercicio leve a la edad de 55 años, con la posibilidad de que su VEF_1 haya descendido a cerca de 1.2 L, o 30 por ciento de lo normal. A los 60 años de edad el paciente tendrá un VEF_1 de 0.8 (20 por ciento de lo normal). Es probable que sufra disnea en reposo o después de esfuerzos mínimos y que tenga riesgo de episodios redicivantes de insuficiencia respiratoria aguda. A la misma velocidad de pérdida de función pulmonar, no se espera que este paciente hipotético

viva más de 65 años.



Otros factores pueden modificar la historia natural de la obstrucción crónica a la circulación del aire. Además de la edad avanzada, las variables que parecen empeorar el pronóstico son: hipoxemia, hipercapnia, cor pulmonale, y quizá el aumento de la respuesta de las vías respiratorias y la eosinofilia (bronquitis asmática).¹² Se ha demostrado que las infecciones de las vías respiratorias no tienen influencia sobre la evolución general de la enfermedad.³ En las personas que dejan de fumar la velocidad de disminución del flujo espiratorio vuelve a ser igual a la que se observa en no fumadores, y los síntomas de tos y expectoración disminuyen también.¹³ Por tanto, aunque no ocurre mejoría de la función pulmonar, la velocidad de deterioro disminuye en forma importante al dejar de fumar. Por desgracia, cuando la obstrucción ya es grave la suspensión del tabaquismo puede no ser tan eficaz para detener el deterioro posterior de la función pulmonar.¹⁴ No es posible utilizar factores aislados, o un grupo de ellos, para predecir el pronóstico de un paciente específico, ya que existen importantes variaciones entre los individuos.

Patología y patogenia de la bronquitis crónica y del enfisema

CAMBIOS PATOLOGICOS INICIALES

Varios cambios son aparentes en los pulmones de los fumadores incluso antes de la aparición de la OCCA. Se observan rupturas en las paredes alveolares, que quizá representan un dato precursor de un enfisema más generalizado.¹⁵ Otra de las lesiones patológicas más tempranas en la OCCA es la inflamación de los bronquiolos. Los pulmones de los fumadores, aún en pacientes tan jóvenes como de 25 años de edad, pueden distinguirse de los pulmones de los no fumadores por el acúmulo anormal de macrófagos pigmentados en los bronquios respiratorios, que a menudo se acompaña de edema, hiperplasia epitelial y fibrosis de las paredes alveolares y bronquiolares adyacentes.¹⁶ La importancia de estos signos tempranos es triple. Primero, las vías respiratorias periféricas (bronquiolos y bronquios pequeños menores de 2 mm de diámetro) son un sitio importante de obstrucción de la circulación del aire, tanto en fumadores asintomáticos como en pacientes con OCCA avanzada. Segundo, los cambios patológicos que ocurren en pacientes con enfisema centrolobulillar (una forma de la enfermedad) se desarrollan primero en los bronquiolos respiratorios. Es probable que los macrófagos tengan un papel patógeno en este proceso. Tercero, las pruebas indican que las irregularidades iniciales que se observan en los fumadores son en su mayor parte reversibles al dejar de fumar. Cada uno de estos puntos se discute a continuación.

Estrechamiento periférico de las vías respiratorias en la OCCA

La circulación del aire a través de los pulmones sanos está limitada principalmente por la resistencia de las vías respiratorias centrales (i.e., tráquea y bronquios principales) y por las vías respiratorias superiores (i.e., laringe y faringe), pero también en cierto grado por la resistencia de las vías respiratorias pequeñas en la periferia del pulmón. Al empeorar la OCCA aumenta en forma importante la resistencia a la circulación aérea, y casi todo este incremento depende de las vías periféricas. El grado de estrechamiento patológico de los bronquiolos terminales correlaciona en forma directa con todos los índices fisiológicos de obstrucción a la circulación del aire, incluyendo la reducción de la VEFI.^{17,18} Las vías respiratorias pequeñas se angostan en forma directa por cambios inflamatorios o, como en el enfisema, pierden la capacidad limitante causada por el parénquima pulmonar circundante, que en condiciones normales limita su estrechamiento durante la espiración.

Los pulmones de los fumadores jóvenes asintomáticos muestran acúmulos de macrófagos dentro y alrededor de los bronquiolos respiratorios. Otras lesiones patológicas tempranas incluyen metaplasia epidermoide del epitelio, inflamación crónica de las paredes de las vías respiratorias, pequeños focos de fibrosis peribronquial e hipertrofia muscular en las paredes bronquiolares.¹⁹ Al progresar la enfermedad, el tejido conjuntivo mural, el pigmento y el músculo se vuelven más prominentes, y aparecen metaplasia de células caliciformes y ulceraciones de la mucosa.

Es probable que la bronquiolitis leve sea un hallazgo universal en los fumadores jóvenes. Sin embargo, el grado en que se angostan las vías respiratorias terminales por la inflamación es muy variable, y correlaciona en forma estrecha con la obstrucción, al medirla por espirometría. Una FEV₁ en límites bajos normales o ligeramente reducida en una gente joven puede indicar bronquiolos terminales más estrechos, y aumenta la posibilidad de OCCA sintomática si el paciente continúa exponiéndose al humo de cigarro durante los años o décadas subsecuentes. Por el contrario, si un fumador asintomático tiene una FEV₁ normal o más alta de lo normal a la edad de 40 años, casi es seguro que no desarrollará OCCA sintomática. Estos fumadores llamados 'no susceptibles' pueden nunca sufrir OCCA, pero por supuesto, pueden sufrir cáncer pulmonar o aterosclerosis temprana.

Deficiencia de α_1 -antitripsina y patogenia del enfisema

El hallazgo de mayor número de macrófagos en las paredes de los bronquiolos respiratorios de los fumadores jóvenes puede también tener relación con las etapas iniciales del desarrollo de enfisema. Los macrófagos pulmonares son capaces de secretar proteasas, metabolitos de oxígeno activados y potentes sustancias quimiotácticas para los neutrófilos. Una teoría actual de la patogenia del enfisema sostiene que la enfermedad puede desarrollarse debido a un desequilibrio entre las actividades de la proteasa y la antiproteasa en los pulmones.^{20,21} Los orígenes de esta teoría se remontan a 1963, cuando los investigadores escandinavos Laurell y Eriksson identificaron a un grupo de pacientes con deficiencia de α_1 -antitripsina (también denominada inhibidor de la α_1 -proteasa), una antiproteasa importante del suero.²² En un porcentaje muy alto de estos pacientes se desarrolló enfisema, de manera característica a

edades excepcionalmente jóvenes.

Aunque no se ha demostrado en forma concluyente la importancia del desequilibrio proteasa-antiproteasa para la gran mayoría de los fumadores de cigarrillos, existen muchas evidencias que apoyan esta hipótesis. La mayoría de los fumadores tienen concentraciones séricas normales de α_1 -antitripsina. De hecho, el hábito de fumar cigarrillos puede causar una pequeña elevación (de alrededor del 20 por ciento) en los niveles séricos de la antiproteasa. Además, pueden encontrarse cantidades aumentadas de α_1 -antitripsina por medio de lavado bronquial en los pulmones de fumadores de cigarrillos.

No obstante, la inhalación crónica del humo de cigarrillos tiene numerosos efectos que pueden provocar un exceso de actividad de la elastasa en el parénquima pulmonar [ver figura 3]. Primero, el humo de cigarrillos activa a los macrófagos alveolares para secretar más factores que atraen a los neutrófilos; estos u otros factores adicionales también estimulan a los neutrófilos para liberar una cantidad mayor que lo normal de elastasas. Por lo tanto, en el material de lavado que se obtiene de los espacios alveolares de los fumadores asintomáticos se encuentra aumento en el número de macrófagos y neutrófilos y aumento en la cantidad de elastasa de los neutrófilos. Segundo, el humo de cigarrillo inactiva a la α_1 -antitripsina y a otros inhibidores de proteasas. Varios oxidantes se encuentran en el humo o se generan de productos del humo de cigarrillo, como los óxidos de nitrógeno, que interactúan con el peróxido de hidrógeno que se libera de los neutrófilos y macrófagos alveolares activados. Tercero, las pruebas indican que el humo de cigarrillo puede inhibir ciertos procesos enzimáticos que juegan un papel importante en la síntesis de elastina, y de esta manera retarda la reparación de las fibras de elastina dañadas.

Figura 3
Posibles mecanismos de daño por tabaquismo

Por lo general se acepta que el daño pulmonar es en su mayor parte irreversible cuando se establece OCCA en los pacientes con bronquitis crónica y enfisema, y el VEF₁ es menor de los límites normales. Dejar de fumar en este momento sólo disminuye la velocidad de la pérdida ulterior de la función pulmonar. Sin embargo, parece ser que por lo menos algunos de los cambios inflamatorios tempranos al rededor de los bronquiolos terminales de los fumadores de cigarrillos jóvenes y asintomáticos pueden revertir en forma total si el paciente suspende el tabaquismo.

CAMBIOS PATOLOGICOS TARDIOS

Bronquitis crónica establecida

El signo patológico de la bronquitis crónica es el crecimiento de las glándulas mucosas en los bronquios

principales. El diámetro de las glándulas mucosas en relación con el grosor de la pared bronquial, relación que describió primero el Dr. Lynne Reid y que ahora se conoce como el índice de Reid, se encuentra aumentado de modo característico, de valores de 0.26 a 0.44 en personas sanas a 0.50 o más en pacientes con bronquitis crónica.²³

La presencia de exceso de moco en las vías respiratorias es un signo patológico común en pacientes con bronquitis crónica, y sólo tiene importancia fisiológica cuando obstruye la luz de las vías respiratorias pequeñas. No se sabe con certeza si la hiperplasia de las células caliciformes contribuye al exceso de moco en las vías respiratorias pequeñas. El pequeño número y la distribución irregular de estas células entre las células epiteliales que cubren las vías respiratorias hace difícil su cuantificación. Es posible que los tapones mucosos que se encuentran en las vías respiratorias pequeñas se originen en las vías respiratorias centrales en lugar de ser producidas en forma local. Los trastornos funcionales que pueden contribuir a la formación de tapones mucosos son la secreción de moco con alteración de sus propiedades viscoelásticas y el deterioro de los mecanismos de depuración ciliar.

No se ha determinado si existe aumento del volumen del músculo liso bronquial en los pacientes con bronquitis crónica, como ocurre en los que tiene asma. En un estudio se encontró hiperplasia del músculo liso en los bronquios principales y lobares sólo en los pacientes con bronquitis crónica que tenían ataques intermitentes de sibilancias.²⁴ Datos subsecuentes sugieren la presencia de infiltración de mononucleares y activación de linfocitos T en la mucosa bronquial, pero se desconoce el papel que tienen estas células en la patogenia de la enfermedad.²⁵

En la endoscopia se observa eritema generalizado, edema y friabilidad de la mucosa traqueobronquial. También se encuentran pequeños orificios en las glándulas mucosas, que son depresiones en la mucosa de 1 a 2 mm de diámetro y que representan el orificio de una o más glándulas mucosas. Con frecuencia el hallazgo más característico es el colapso dinámico durante la espiración de las vías respiratorias centrales; sin embargo, éste puede ser consecuencia de obstrucción de las vías respiratorias periféricas, más que la causa de la limitación a la circulación del aire durante la espiración.

Enfisema establecido

La terminología que suelen usar los patólogos para describir al enfisema pulmonar hace referencia a dos unidades distintas de la estructura pulmonar: el acino y el lobulillo. El acino es una subdivisión anatómica que de modo rutinario no se identifica como una unidad en el examen macroscópico o microscópico. Esta formado por un bronquiolo respiratorio junto con todos los conductos alveolares y los alveolos que parten de él [ver figura 5]. Un lobulillo se define como la porción más pequeña del pulmón que está rodeada por tabiques de tejido conjuntivo. El enfisema puede afectar al acino y al lobulillo de modo uniforme en un patrón llamado enfisema panacinar o panlobulillar. De otra manera, el enfisema puede afectar en primer lugar a los bronquiolos respiratorios; esta forma de enfermedad se conoce como centroacinar, centrollobulillar o, quizá en forma más correcta, enfisema acinar proximal.

Figura 5
Datos patológicos en el enfisema pulmonar

El enfisema panacinar es frecuente en pacientes con deficiencia de α_1 -antitripsina. El examen patológico muestra ensanchamiento de los conductos y de los sacos alveolares, con pérdida de los rasgos que los distinguen. En las paredes alveolares aparecen agujeros o perforaciones que aumentan de tamaño en forma progresiva. El proceso de destrucción final sólo deja fibras de tejido que contienen estructura de soporte como vasos, bronquios y tabiques. Los espacios enfisematosos se distribuyen en forma uniforme a lo largo del lobulillo, lo que conduce al término de enfisema panlobulillar. En forma característica, los lóbulos inferiores muestran mayor afección que los lóbulos superiores.

El enfisema centroacinar suele encontrarse en fumadores, y es raro en no fumadores. Esta forma de enfisema afecta en primer lugar a los bronquiolos respiratorios. Los bronquiolos respiratorios destruidos aumentan de tamaño y se unen, lo que forma espacios enfisematosos rodeados de conductos alveolares y alveolos relativamente normales. Los espacios enfisematosos se sitúan en la porción media del lobulillo, y están separados de los tabiques por tejido alveolar normal, lo que causa el término de enfisema centrolobulillar. Las vías respiratorias pequeñas que llegan a estos espacios enfisematosos muestran de modo característico signos de inflamación y a menudo son más estrechas. El enfisema centroacinar suele ser más extenso y severo en los lóbulos superiores.

El enfisema centroacinar puro no es un hallazgo frecuente en la autopsia. En la mayoría de los fumadores se desarrolla una mezcla de enfisema centroacinar y panacinar. Esta mezcla puede tomar la forma de enfisema centroacinar predominante en las zonas superiores de los pulmones y enfisema panacinar en las zonas inferiores, o de enfisema centroacinar que se extiende a los conductos alveolares y a los alveolos en grados variables. La distinción entre estas dos formas de enfisema a menudo es difícil en los casos avanzados y no tiene importancia clínica. Sin embargo, pueden existir diferencias sutiles en las alteraciones funcionales en ambas formas, quizá relacionadas a la mayor alteración de las vías aéreas pequeñas y mayor fibrosis en el enfisema centroacinar.²⁶

Otras irregularidades que se encuentran en la autopsia en pacientes con OCCA son atrofia del cartílago de las paredes de los bronquios segmentarios y subsegmentarios, obliteración de las vías respiratorias pequeñas (pérdida de los bronquiolos de 0.4 a 0.6 mm de diámetro), aumento del músculo liso longitudinal en la íntima de las arteriolas pulmonares y de las arterias pequeñas, así como dilatación de las arterias y de las venas bronquiales. Además, quizá como resultado de la inflamación de las vías respiratorias, los pacientes con enfisema centroacinar tienen aumento en la respuesta de las vías respiratorias.²⁷

Datos clínicos y diagnóstico de la bronquitis crónica y del enfisema

SINTOMAS

La tos crónica productiva y persistente y la limitación progresiva al ejercicio por disnea son los signos característicos de la OCCA. Aunque estos dos síntomas son inespecíficos, suelen orientar al diagnóstico correcto en el contexto del hábito prolongado de fumar. La tos con expectoración aparece 10 a 12 años después del inicio del tabaquismo.⁴ Este síntoma a menudo se menosprecia como simple tos de fumador. Sin embargo, las personas con bronquitis crónica establecida con frecuencia producen dos o más onzas de esputo mucoide al día. Suelen ocurrir periodos con cambio de coloración del esputo causado por presencia de pus, que a menudo se relacionan con infecciones de las vías respiratorias. Las personas con bronquitis crónica tienen aumento de la susceptibilidad a infecciones recurrentes de las vías respiratorias. La traqueobronquitis agregada puede acompañarse de hemoptisis leve.

Las sibilancias también son frecuentes en pacientes con bronquitis crónica. Suelen ocurrir en forma transitoria cuando se acumula moco en las vías respiratorias y desaparecen en forma súbita con la expectoración. Algunas personas con bronquitis crónica tienen ataques prolongados y severos de sibilancias que semejan a las del asma. Esta combinación de bronquitis crónica y broncoespasmo reversible con frecuencia se conoce como bronquitis asmática. La utilidad clínica de esta subcategoría diagnóstica se relaciona con el tratamiento.

Es más común que la disnea lleve al paciente a buscar atención médica, y no la tos. Aunque la disnea de esfuerzo en general se relaciona con el grado de obstrucción a la circulación del aire, las amplias variaciones individuales hacen que sea imposible predecir de manera precisa la extensión del daño respiratorio con base en un sólo valor o en un grupo de valores del flujo espiratorio. No obstante, como pauta general, sólo existe limitación mínima hasta que el valor del VEF₁ desciende por abajo de 65 por ciento de lo normal. A medida que empeora la obstrucción a la circulación del aire, la disnea aparece con niveles de esfuerzo menores. Cuando el VEF₁ cae por abajo de 35 a 40 por ciento de lo normal el paciente puede presentar disnea durante actividades de la vida diaria como bañarse o hacer la cama.

Con frecuencia existe ortopnea en pacientes con enfermedad avanzada de las vías respiratorias, en especial en casos en que el aumento de las secreciones de las vías respiratorias acompaña a una importante limitación de la circulación del aire. La ortopnea de la OCCA se distingue algunas veces de la ortopnea de la insuficiencia cardíaca congestiva con base en el tiempo de inicio de la disnea cuando el sujeto está en posición supina: se dice que la disnea aparece de inmediato en los pacientes con OCCA, pero que se retrasa hasta unas horas en aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, esta distinción no es muy clara, pues los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva bien establecida con frecuencia rehúsan adoptar la posición supina, aún por poco tiempo, mientras que los pacientes con OCCA pueden despertar después de varias horas de sueño con tos, disnea y congestión torácica que semeja a la disnea paroxística nocturna. Para complicar aún más las cosas, las dos enfermedades pueden coexistir.

EXAMEN FISICO

Los signos físicos varían de acuerdo a la gravedad de la enfermedad y a la contribución relativa de la bronquitis crónica y del enfisema. En etapas iniciales el examen físico puede ser normal. Cuando la enfermedad está más avanzada con frecuencia existe taquipnea y prolongación de la fase espiratoria del ciclo respiratorio. La sobredistensión enfisematosa de los pulmones puede causar hiperresonancia a la percusión y descenso de la posición del diafragma. Los ruidos respiratorios pueden estar apagados y se detectan sibilancias en el 40 por ciento de los pacientes, sobre todo si se les examina en posición supina. Algunos pacientes tienen estertores, sobre todo en las bases pulmonares posteriores, en ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva. Estos suelen escucharse durante toda la fase inspiratoria, y no sólo al final de la espiración, como es característico en la enfermedad pulmonar intersticial, como en la asbestosis o la fibrosis pulmonar idiopática. Los dedos en palillo de tambor no son una manifestación de la OCCA.

PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR

En el paciente disneico las pruebas de función pulmonar de rutina muestran el patrón característico de obstrucción de las vías respiratorias dependiente de volumen. La espirometría indica una reducción en la porción de la capacidad vital forzada (CVF) que puede espirarse en el primer segundo (VEF_1/CVF) y una disminución relativa aún mayor en el flujo expiratorio forzado entre 25 y 75 por ciento de la capacidad vital (FEF_{25-75}). A medida que la obstrucción de la circulación del aire empeora, ya no puede exhalarse un volumen normal de gas en el tiempo disponible y la capacidad vital también desciende.

La medición de los volúmenes pulmonares muestra de manera uniforme un aumento del volumen residual (VR) y una capacidad funcional residual (CFR) normal o aumentada. El VR puede ser de dos a cuatro veces mayor que el normal debido a disminución de la velocidad del flujo expiratorio y a atrapamiento del aire por atrás de las vías respiratorias que se han cerrado en forma prematura. La CFR aumenta por medio de dos mecanismos: sobredistensión dinámica y activación de los músculos inspiratorios durante la espiración. Como resultado, la respiración periódica se lleva a cabo a volúmenes tan altos como 1 a 2 L por encima de los valores normales. La ventaja del aumento de la CFR para el paciente con obstrucción importante de la circulación del aire es el aumento del diámetro de las vías respiratorias con mayor soporte radial (lo que significa menor resistencia de las vías respiratorias) y aumento de la presión impulsora (i.e., retroceso elástico) para la espiración. La desventaja para el paciente es el mayor trabajo respiratorio que tiene que realizar a ese volumen pulmonar más alto. La capacidad pulmonar total (CPT) es normal o está aumentada en la OCCA. Como puede predecirse, existe una correlación entre el grado de destrucción pulmonar enfisematosa que se encuentra en el examen de necropsia y la CPT. Sin embargo, la correlación no es estrecha, por lo que sólo puede usarse una CPT muy aumentada para predecir la severidad del enfisema.

En pacientes con OCCA, las pruebas de función pulmonar son útiles para confirmar las alteraciones obstructivas, para cuantificar la severidad del defecto, para evaluar la reversibilidad de la obstrucción de

la circulación del aire en respuesta al tratamiento, y para registrar la evolución de la enfermedad. Una relación VEF_1/CVF baja y la disminución en la velocidad de los flujos espiratorios demuestra la obstrucción, pero la mejor medición para establecer la gravedad de la misma es la VEF_1 . La realización de curvas de flujo-volumen puede ser útil si existe la posibilidad diagnóstica de obstrucción de las vías respiratorias altas.

IMAGEN DEL TORAX

Las anomalías radiográficas pueden ser mínimas, aún en casos de enfermedad pulmonar obstructiva avanzada. En un estudio de muchos pacientes, en quienes se hicieron correlaciones radiográfico-patológicas, los resultados de las radiografías de tórax indicaron el diagnóstico de enfisema en menos de la mitad de los casos, aún en aquellos que tenían el mayor número de signos de enfisema en el estudio patológico.²⁸

Son tres los tipos de irregularidades radiográficas que, si se relacionan con la historia clínica apropiada, pueden señalar el diagnóstico de enfisema. El primero es la deficiencia arterial en la periferia pulmonar: la estrechez o la falta de vasos se acompaña de aumento de la radiolucidez de los pulmones, por lo general con una distribución bilateral simétrica. La segunda irregularidad se relaciona con la sobredistensión pulmonar e indica que las radiografías posteroanterior y lateral de tórax han sido obtenidas a la CPT; los signos de sobredistensión son la posición baja del diafragma (a la altura del séptimo arco costal anterior o más abajo), el aumento en la profundidad del espacio de aire retroesternal, así como la orientación vertical y la estrechez de la silueta cardíaca. En relación a este punto, quizá sea más útil el aplanamiento del contorno diafragmático con pérdida del aspecto normal de cúpula, en especial en la placa lateral. La tercera irregularidad es la enfermedad bulosa. Una bula que se acompaña de cualquiera de los signos radiográficos antes mencionados es diagnóstica de enfisema, aunque sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con enfisema tienen bulas.

La bronquitis crónica rara vez se identifica en la radiografía del tórax. En ocasiones, cuando se observan las paredes bronquiales engrosadas, puede sospecharse el diagnóstico, en especial cuando se ve la parte distal de un bronquio parahiliar. En otros pacientes puede estar acentuada la trama vascular en las bases pulmonares, aunque los contornos no se ven con claridad; a este patrón se le ha apodado el tórax sucio de la bronquitis crónica. Un aspecto radiográfico similar se conoce como el patrón de trama aumentada del enfisema, en especial cuando se observa el aumento de la trama vascular que acompaña a la hipertensión pulmonar y al cor pulmonale. Aún no se conoce la correlación patológica precisa de esta imagen radiográfica.

La tomografía computada del tórax puede ser útil en el diagnóstico del enfisema.²⁹ Los pacientes pueden tener enfisema extenso de los lóbulos superiores que se demuestra por TC sin alteraciones de la función pulmonar.³⁰ En ocasiones los fumadores con flujo de aire normal en la espirometría pero capacidad de difusión de monóxido de carbono disminuida pueden tener enfisema que se detecta solo en la TC de alta resolución.³¹

ALTERACIONES EN EL INTERCAMBIO DE GASES

Durante mucho tiempo se ha reconocido que el patrón de alteraciones del intercambio de gases en la OCCA puede variar mucho entre los pacientes con obstrucción de la circulación del aire de la misma severidad. Al inicio de la enfermedad, cuando el flujo espiratorio sólo está un poco reducido, la hipoxemia leve puede ser la única irregularidad de los gases arteriales. Sin embargo, en etapas avanzadas de la OCCA surgen dos patrones distintos [ver tabla 1 y figura 6]. Un grupo de pacientes (tipo A) tiene disnea con hipoxemia que sólo es leve o moderada (los niveles de PaO_2 suelen ser $> 65 \text{ mm Hg}$) y conservan tensiones de bióxido de carbono arterial normales y hasta un poco reducidas. Algunas veces se les llama sopladores rosados y tienden a ser delgados, con hiperinflación a la capacidad pulmonar total y sin signos de insuficiencia cardíaca derecha. Por lo general los sopladores rosados tienen enfisema severo. El otro grupo clínico (tipo B) se caracteriza por hipoxemia marcada y edema periférico que se debe a insuficiencia cardíaca derecha. Estos pacientes, algunas veces llamados abotagados azules, de modo característico tienen tos y producción de expectoración, infecciones frecuentes de las vías respiratorias, retención crónica de bióxido de carbono ($\text{P}_a\text{CO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$) y episodios recidivantes de cor pulmonale. El abotagado azul también puede tener evidencia patológica de enfisema severo, pero además tiene inflamación de las vías respiratorias grandes y pequeñas, así como posibles defectos en el control ventilatorio.

Figura 6a Soplador rosado y abotagado azul	Figura 6b Soplador rosado y abotagado azul
--	--

Tabla 1 Diagnóstico diferencial en la obstrucción crónica avanzada a la circulación del aire

Características	Tipo A (soplador rosado)	Tipo B (abotagado azul)
<i>Síntomas y signos</i>	Disnea (síntoma inicial y predominante), los pacientes suelen ser delgados, la pérdida de peso es frecuente, la tos es mínima o no existe, sobredistensión de los campos pulmonares, no hay signos de cor pulmonale	Tos, expectoración con infecciones torácicas frecuentes, constitución gruesa, signos persistentes o recurrentes de insuficiencia cardíaca derecha
<i>Estudios de laboratorio habituales</i>		
Radiografía de tórax	Sobredistensión pulmonar, disminución de la trama vascular	Trama vascular normal o aumentada en las bases pulmonares (denominada apariencia sucia del tórax)
Gases arteriales	Disminución leve de la PaO_2 , PaCO_2 , normal o disminuida	Reducción notable de la PaO_2 , PaCO_2 aumentada Normal o ligeramente aumentada
Capacidad pulmonar total	Aumentada	Normal
D_{LCO}	Disminuida	Aumentado
Hematocrito	Normal	
<i>Estudios de laboratorio especializados</i>		
Resistencia inspiratoria	Normal	Aumentada
Adaptabilidad pulmonar	Aumentada	Normal
Distribución de la ventilación-perfusión	Aumento del $\text{V}_\text{D}/\text{V}_\text{T}$	Aumento en las regiones con baja $\text{V}_\text{A}/\text{Q}$
Hemodinamia	Gasto cardíaco normal o disminuido Hipertensión pulmonar leve	Gasto cardíaco normal Hipertensión pulmonar importante
<i>Función ventilatoria y de intercambio gaseoso durante el ejercicio</i>	Aumento en el equivalente ventilatorio $\text{V}_\text{E}/\text{VO}_2$ La D_{LCO} no puede aumentar en forma normal Reducción en la PaO_2 , aumento leve en la PaCO_2	Disminución en el $\text{V}_\text{E}/\text{VO}_2$ La D_{LCO} aumenta en forma normal La PaO_2 puede aumentar, elevación moderada de la PaCO_2
<i>Intercambio gaseoso durante el sueño</i>	Grado moderado de desaturación de oxígeno	Periodos frecuentes de desaturación de oxígeno considerable

Es importante recordar que el denominador común en los dos patrones es el tabaquismo crónico, y que muchos fumadores crónicos tienen rasgos de ambos tipos, lo que da origen a presentaciones clínicas mixtas e intermedias.

Se han propuesto varias explicaciones para esta respuesta diferente a la obstrucción severa de las vías aéreas, como las diferencias en la mecánica pulmonar, en el control central de la ventilación y en los trastornos respiratorios durante el sueño.

Por ejemplo, en relación a las diferencias en la mecánica pulmonar, en forma clínica se ha observado que los pacientes tipo A parecen tener enfisema avanzado con poca evidencia relativa de enfermedad intrínseca de las vías respiratorias. Estos pacientes tienen pulmones anormales distensibles, y la obstrucción a la circulación del aire se relaciona en primer lugar con la pérdida del retroceso elástico pulmonar. Por el contrario, de modo característico, los pacientes tipo B tienen enfermedad intrínseca de las vías respiratorias que se manifiesta en forma clínica como tos y producción de expectoración (i.e., bronquitis crónica), y en forma fisiológica como aumento de la resistencia a la circulación del aire tanto en la espiración como en la inspiración (la resistencia a la circulación del aire durante la inspiración no es tan notable en pacientes con enfisema como lo es la pérdida del retroceso elástico pulmonar). Para compensar el aumento del trabajo respiratorio impuesto por esta carga inspiratoria de resistencia, los pacientes tipo B limitan su cantidad total de ventilación, lo que causa elevación de los niveles de PaCO_2 . Los pacientes que tienen reducción del retroceso elástico, así como aumento de la resistencia inspiratoria (presentación clínica de tipo mixto), tienen hipercapnia crónica, como es de esperarse.

También es posible que los pacientes con OCCA severa, en los que finalmente se presenta hipercapnia, tengan defectos intrínsecos que causen depresión relativa de las respuestas ventilatorias a la elevación aguda de los niveles de PaCO_2 , al descenso de los niveles de PaO_2 , o a ambos. Esta hipótesis es apoyada por el hallazgo de que los familiares sanos en primer grado de los pacientes con OCCA y retención crónica de bióxido de carbono, tienen respuestas ventilatorias anormales a la hipercapnia y a la hipoxia, en comparación con los familiares en primer grado de los pacientes con OCCA sin hipercapnia crónica.³²

A su vez, las respuestas de despertar durante el sueño pueden estar muy deprimidas en los pacientes tipo B. La incapacidad para despertar y continuar la ventilación normal puede ser responsable de que durante el sueño los pacientes tipo B tengan descensos en los niveles de PaO_2 y elevaciones en los niveles de PaCO_2 más severos y prolongados que lo normal, o que los pacientes tipo A. Con el paso del tiempo los periodos repetidos de hipercapnia durante el sueño pueden disminuir la ventilación, lo que tarde o temprano provoca la retención fija de bióxido de carbono.³³

La hipoxemia más profunda que se observa en los pacientes tipo B en comparación con los pacientes tipo A se debe en parte a hipoventilación alveolar general. Además, la desproporción ventilación-perfusión en los pacientes tipo B implica un mayor número de alveolos que reciben niveles bajos de ventilación para la

cantidad de sangre que llega a ellos (unidades con V_A/Q baja). Más aún, como ya se mencionó, en los pacientes tipo B ocurre importante desaturación arterial de oxígeno durante una gran parte del tiempo que permanecen dormidos.

Independientemente de los mecanismos que ocasionan estos dos patrones diferentes de alteraciones en el intercambio de gases, los dos tienen consecuencias diferentes para el sistema cardiovascular en sujetos con OCCA avanzada. En pacientes tipo B tanto la hipoxia alveolar como la acidosis (secundaria a la hipercapnia crónica) inducen vasoconstricción arterial pulmonar, y la hipoxemia causa eritrocitosis. El aumento de la resistencia vascular pulmonar, el aumento del volumen de la sangre pulmonar, y posiblemente el aumento de la viscosidad sanguínea (que es consecuencia de la eritrocitosis secundaria) contribuyen entre todos a la hipertensión arterial pulmonar. En respuesta a la hipertensión pulmonar de larga evolución por lo general aparece cor pulmonale: el ventrículo derecho se hipertrofia, y los aumentos en el gasto cardíaco se llevan a cabo por medio de presiones muy altas de llenado del ventrículo derecho. Las cargas hemodinámicas añadidas pueden causar insuficiencia del ventrículo derecho, con el consiguiente desarrollo de hipertensión venosa sistémica, que se manifiesta por distensión de las venas yugulares, edema periférico, congestión hepática pasiva y, algunas veces, ascitis. (El edema pleural no es una manifestación de cor pulmonale cuando no existe insuficiencia cardíaca izquierda.) Los signos electrocardiográficos del cor pulmonale se han correlacionado con el incremento en el peso del ventrículo derecho en el examen de necropsia [ver tabla 2].³⁴

Tabla 2 Datos de hipertrofia ventricular derecha en el ECG secundarios a obstrucción crónica de la circulación del aire

Interpretación convencional

- Onda P alta (≥ 2.5 mm)
- Onda R alta en las derivaciones V1 ó V2 (≥ 6 mm)
- Onda S profunda en las derivaciones V5 ó V6 (≥ 10 mm)
- Desviación del eje hacia la derecha (eje de QRS de $+ 90^\circ$ a $+ 180^\circ$)

Interpretación vectorial³⁴

- Vector de la onda P hacia la derecha ($\geq 70^\circ$)
- Onda P alta en las derivaciones II, III o a_F (≥ 2.5 mm)
- Vectores de QRS hacia la derecha inicial ($> 60^\circ$), terminal ($> 60^\circ$) y medio ($> 70^\circ$)
- Vector de QRS horizontal dirigido hacia la parte posterior ($\geq 300^\circ$)

Es de esperarse que la destrucción pulmonar enfisematosa característica de los pacientes tipo A cause restricción del lecho vascular debido a la pérdida de capilares pulmonares de las paredes alveolares destruidas. Esta predicción es cierta, y se manifiesta en la reducción de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (D_{LCO}) que se observa en los pacientes tipo A, pero no en los tipo B. Sin embargo, debido a que en los pacientes tipo A los niveles de PaO_2 sólo están deprimidos en forma leve, la vasoconstricción pulmonar es mínima y no se desarrolla eritrocitosis secundaria. El gasto cardíaco puede estar un poco reducido. Como resultado, la hipertensión pulmonar en los pacientes tipo A es más leve que en los pacientes tipo B, y el cor pulmonale aparece con poca frecuencia, a menudo sólo en la fase terminal de la enfermedad.

Las diferentes capacidades en el intercambio de gases durante el ejercicio también distinguen a los dos tipos clínicos. Los pacientes tipo A tienen niveles de ventilación que son anormalmente altos para una carga de trabajo dada (expresada en términos de consumo de oxígeno, VO_2). Sin embargo, la presión de oxígeno en la sangre arterial desciende con el ejercicio. La D_{LCO} en pacientes tipo A se eleva muy poco y permanece baja durante el ejercicio, lo que indica que el área de la superficie alveolo-capilar disponible para el intercambio de gases es inadecuada.³⁵ Puede esperarse que los pacientes con OCCA que tienen niveles de D_{LCO} menores que el 55 por ciento de lo normal tengan desaturación de oxígeno con el ejercicio.³⁶ En contraste, los pacientes tipo B tienen aumentos subnormales de la ventilación para un nivel de trabajo dado (V_E/VO_2 disminuida) y una elevación mayor de los niveles de $PaCO_2$ con el ejercicio que los pacientes tipo A, y aún así, los niveles de PaO_2 pueden aumentar durante el ejercicio. Este aumento en los niveles de PaO_2 debe ser una manifestación de mejoría en la relación ventilación-perfusión durante el ejercicio.

Tratamiento de la bronquitis crónica y del enfisema

De las medidas terapéuticas disponibles para los pacientes con bronquitis crónica y con enfisema, sólo la interrupción del hábito de fumar y la administración a largo plazo de oxígeno suplementario a los pacientes con hipoxemia crónica han demostrado que pueden alterar favorablemente la historia natural de la enfermedad. Es probable que la intervención más favorable consista en ayudar al enfermo a dejar de fumar: existen métodos eficaces como la goma de mascar con nicotina, los grupos de apoyo, la modificación del comportamiento y la hipnosis. La interrupción del hábito de fumar por lo general causa que los síntomas de la bronquitis crónica disminuyan o desaparezcan por completo, y elimina la pérdida acelerada de función pulmonar que se observa en los fumadores que continúan con el hábito.

Varios tipos de tratamiento ofrecen alivio potencial de los síntomas en las personas con OCCA, incluyendo el uso de broncodilatadores, la administración de antibióticos durante las exacerbaciones infecciosas agudas, los programas de rehabilitación pulmonar como el ejercicio físico y el entrenamiento de los músculos respiratorios, así como el uso de diuréticos y en algunos casos de vasodilatadores. Sin embargo, no se ha demostrado que ninguno de estos tratamientos prolongue la supervivencia.

La prevención de la morbimortalidad en pacientes con OCCA puede conseguirse con vacunaciones anuales contra la influenza. Los autores también están a favor de la administración de la vacuna neumocócica, aunque su eficacia no está muy bien demostrada en esta población de pacientes. Es posible que en el futuro se recomiende la vacunación contra *Hemophilus influenzae*.³⁷

BRONCODILATADORES

La bronquitis crónica y el enfisema por lo general se consideran como enfermedades con obstrucción permanente de la circulación del aire, a diferencia del asma. No obstante, la mayoría de las personas con bronquitis crónica y con enfisema a quienes se les administraron broncodilatadores suficientemente potentes mostrarán al menos un aumento del 10 por ciento en el flujo espiratorio máximo. A los pacientes disneicos debe dárseles una prueba con broncodilatadores, a pesar de que las pruebas de función pulmonar muestren que no se produce broncodilatación importante, debido a que la respuesta a los broncodilatadores puede variar con el transcurso del tiempo. Por otro lado, no existen pruebas que indiquen que el tratamiento broncodilatador diario sea benéfico para los pacientes asintomáticos con obstrucción crónica de la circulación del aire en etapas iniciales o para los pacientes disneicos que no obtienen beneficio sintomático en la prueba con broncodilatadores. Como en el caso del asma, el uso de estos medicamentos por razón necesaria es preferible a su uso continuo.³⁸

Los broncodilatadores que se usan para tratar la OCCA son los mismos que se utilizan en el tratamiento del asma, con la excepción de que el tratamiento anticolinérgico parece ser más efectivo en el tratamiento de la bronquitis crónica y del enfisema. Los derivados inhalados de la atropina (v.gr., bromuro de ipratropio) tienen aproximadamente la misma potencia que los beta agonistas inhalados, y las dos clases de medicamentos tienen efectos aditivos en el cuadro agudo cuando se administran combinados en dosis convencionales.³⁹

ESTEROIDES

Debido a la fisiopatología del enfisema, es de esperarse que los esteroides proporcionen poco beneficio debido a que el mecanismo básico de la enfermedad es la destrucción tisular. En contraste, en la bronquitis crónica, en especial en la bronquitis asmática, se espera que los esteroides alivien la obstrucción de la circulación del aire al reducir la inflamación de las vías respiratorias, la hipersecreción de moco y la reactividad bronquial. No es sorprendente que las pruebas clínicas con administración de corticosteroides a los pacientes con OCCA estable de todos los tipos hayan tenido resultados mixtos.⁴⁰

Sólo algunos pacientes obtienen beneficio importante con los esteroides. En forma clínica puede identificarse a estos pacientes con base en los accesos recurrentes de sibilancias, y es probable que tengan una respuesta aguda de cierta importancia a los broncodilatadores inhalados (aumento > 20 por ciento en el VEF₁).⁴¹ Debido a la naturaleza crónica de estas enfermedades y a las consecuencias adversas serias de la administración de esteroides a largo plazo, éstos deben reservarse para las

exacerbaciones agudas de la enfermedad, o administrarse a la dosis más baja posible, de preferencia en días alternos, si se necesitan para tratamiento continuo. La adición de esteroides inhalados puede permitir la reducción en la dosis del medicamento administrado por vía oral, y puede causar efectos benéficos importantes en la inflamación de las vías respiratorias, en especial en los pacientes con bronquitis crónica.⁴²

La principal preocupación respecto al tratamiento esteroideo en los pacientes con OCCA es, como en cualquier tratamiento, cómo lograr el máximo beneficio con la mínima toxicidad. Si se administran dosis prolongadas y altas de esteroides a pacientes que no muestran una mejoría objetiva en la función pulmonar, es probable que el efecto neto del tratamiento sea negativo. Entre las complicaciones del tratamiento esteroideo prolongado con dosis altas se incluyen aumento de peso, osteoporosis, hipertensión, diabetes, cataratas y miopatía. Pueden también facilitarse infecciones pulmonares graves, como la aspergilosis local invasora.⁴³ Los pacientes con OCCA tienen mayor riesgo que los enfermos con asma porque presentan alteraciones estructurales pulmonares y defectos de la función mucociliar, y ambos factores predisponen a infecciones con organismos poco virulentos.

En un estudio clínico controlado de pacientes con OCCA que fueron ingresados a un hospital por insuficiencia respiratoria aguda, se comparó el uso de placebo con esteroides junto con broncodilatadores y, en caso adecuado, antibióticos. La administración de metilprednisolona, administrada por vía I.V. en dosis de 0.5 mg/kg de peso corporal cada seis horas, aumentó la velocidad de mejoría de la función pulmonar durante las primeras 72 horas de tratamiento.⁴⁴ Por lo tanto, en casi todos los pacientes con OCCA e insuficiencia respiratoria aguda que no responden de modo satisfactorio al tratamiento broncodilatador intensivo está justificado administrar tratamiento esteroideo.

ANTIBIOTICOS

En las décadas de 1950 a 1960, los ensayos clínicos que usaban antibióticos todos los días en pacientes con OCCA demostraron que ni el grado de incapacidad ni la velocidad de avance de la enfermedad se modificaban en forma importante con este tratamiento.^{45,46} Sólo los pacientes con exacerbaciones infecciosas muy frecuentes (con bronquitis crónica purulenta) presentaban cierta mejoría sintomática con el uso regular de antibióticos.

Por otro lado, la administración intermitente de antibióticos está indicada en los episodios agudos de empeoramiento clínico señalados por aumento de la disnea, producción excesiva de expectoración y purulencia de la misma. La duración de los síntomas y el riesgo de deterioro severo de la función pulmonar pueden reducirse con un tratamiento de siete a 10 días de duración con antibióticos de amplio espectro, lo que puede deberse a que un número importante de estas exacerbaciones son causadas por una traqueobronquitis bacteriana agregada. En general, si no existe neumonía, el tratamiento empírico con eritromicina, ampicilina, tetraciclina, trimetoprim-sulfametoxazol o una cefalosporina oral es satisfactorio y no se necesita identificación microbiológica específica del organismo causal por medio de tinción de Gram o cultivo de la expectoración. En áreas en donde muchas de las cepas aisladas de H.

influenzae y *Moraxella (branhame) catarrhalis* son productores de b-lactamasa, debe emplearse una combinación de un b-lactámico-inhibidor de la b-lactamasa o una cefalosporina de segunda generación por vía oral.

DIURETICOS, VASODILADORES Y FLEBOTOMIA

En los pacientes con OCCA muy avanzada que tienen cor pulmonale e insuficiencia cardiaca derecha, el tratamiento a menudo se dirige en forma específica a las consecuencias hemodinámicas de la enfermedad. Los diuréticos se administran para el alivio sintomático del edema periférico, y también pueden reducir la presión arterial pulmonar al disminuir el volumen sanguíneo intrapulmonar. Debe tenerse cuidado para evitar la pérdida de cloro causada por el uso prolongado de diuréticos debido a que la alcalosis metabólica hipoclorémica resultante deprime el impulso respiratorio y puede empeorar la retención de CO₂. La digoxina y la aminofilina sólo son estimulantes inotrópicos débiles del ventrículo derecho. Los aumentos en el gasto ventricular derecho que producen estos medicamentos no tienen significado clínico.

Se han utilizado diversos vasodilatadores arteriales, como hidralacina y nifedipina, en un intento para reducir la hipertensión arterial pulmonar secundaria a la OCCA severa. Un número limitado de estudios han demostrado que la administración de vasodilatadores a largo plazo (de seis a 12 meses) produce reducción persistente de la presión arterial pulmonar, pero no existe evidencia de que ese tratamiento produzca mejoría sintomática sostenida ni que prolongue la supervivencia.^{47,48} El riesgo potencial del tratamiento vasodilatador, en especial en el paciente con hipertensión pulmonar fija (i.e., anatómica) es el desarrollo de hipotensión sistémica e hiperfusión renal. En general, el alivio de la hipoxemia con la administración prolongada de oxígeno suplementario ha demostrado ser más eficaz en la reducción de la resistencia arterial pulmonar que la administración de medicamentos.

REHABILITACION PULMONAR

Se han empleado varios métodos en un intento por mejorar la función mecánica de los pulmones muy dañados por la OCCA. Los métodos para mejorar la distribución de la ventilación dentro de los pulmones incluyen el uso de los aparatos de presión positiva intermitente (PPI) y la enseñanza de patrones especiales de respiración (llamada nuevo entrenamiento para la respiración), que suelen dar énfasis a los movimientos abdominales durante la inspiración (i.e., movimiento hacia afuera de la pared abdominal). Estos métodos han sido abandonados en su mayor parte debido a que los resultados satisfactorios, cuando podían demostrarse, no se mantenían más allá del periodo durante el cual se practicaban estas técnicas.

Varios estudios han demostrado que los programas de entrenamiento físico, como caminar en la banda sin fin, pueden aumentar de modo importante la capacidad para el ejercicio de los pacientes, aún la de los que tienen bronquitis crónica y enfisema muy avanzados.⁴⁹ Se han logrado estos resultados a pesar del hecho de que la función pulmonar, manifestada en mediciones como la capacidad vital y el VEF₁ no

se afecta, y a que en general no se alcanza la frecuencia cardiaca máxima durante las sesiones de entrenamiento.

Se ha puesto mucho interés en la posibilidad de que los ejercicios de resistencia que tienen como fin fortalecer los músculos inspiratorios puedan aumentar la fuerza y la resistencia de los músculos respiratorios, y de este modo mejorar la capacidad para el ejercicio, al menos en los casos en que la fatiga de estos músculos contribuye a la limitación del ejercicio. Por ejemplo, se ha demostrado que los pacientes con obstrucción crónica severa que respiraban a través de una resistencia inspiratoria (con ajuste cuidadoso para cada paciente de la cantidad de carga de resistencia) en sesiones de 15 minutos dos veces al día durante un mes obtuvieron muchos beneficios. Este régimen no sólo aumenta la resistencia de los músculos inspiratorios, sino que permite que los pacientes caminen mayores distancias durante un periodo de tiempo determinado y aumenta su tiempo de resistencia durante el ejercicio submáximo en bicicleta.⁵⁰ Sin embargo, no está claro si el beneficio que se obtiene con el entrenamiento de los músculos respiratorios es mayor que el que se alcanza con el acondicionamiento físico general. Igual que con otras formas de entrenamiento físico, la pérdida del condicionamiento ocurre unas pocas semanas después de la interrupción del programa de ejercicio.

Se ha utilizado la aplicación intermitente de ventilación con presión negativa en el tratamiento de pacientes con hipercapnia crónica causada por bronquitis y enfisema crónicos avanzados.⁵¹ Durante los periodos de ventilación mecánica los músculos respiratorios descansan y el intercambio de gases mejora. En un número limitado de pacientes los resultados indican que esta nueva aplicación de una antigua modalidad de tratamiento proporciona beneficios. Los síntomas diurnos, los niveles de gases arteriales y la práctica de ejercicio mejoraron cuando se aplicaron sólo unas pocas horas de ventilación con presión negativa cada noche o aún con menor frecuencia.

ADMINISTRACION DE OXIGENO A LARGO PLAZO

Es probable que el logro más importante en los últimos años en el tratamiento de la obstrucción crónica avanzada sea el extenso uso casero del oxígeno suplementario. La hipoxemia crónica causa eritrocitosis secundaria y contribuye a la limitación del ejercicio, a la hipertensión pulmonar con insuficiencia cardiaca derecha y a la alteración de la función neuropsiquiátrica. Cada una de estas consecuencias de la hipoxemia crónica pueden disminuirse o aún corregirse por medio de la administración de oxígeno a niveles suficientes para mantener la saturación de oxígeno arterial en valores aproximados superiores al 90 por ciento. Este valor, que corresponde a un nivel de P_{AO_2} de 60 a 80 mm Hg, puede a menudo conseguirse con suplemento de oxígeno administrado a razón de 2 L/min por cánulas nasales, pero debe ajustarse la cantidad de oxígeno administrada a las necesidades de cada paciente, de acuerdo a las mediciones de gases arteriales que se practican cuando el individuo respira oxígeno suplementario.

La administración de oxígeno durante un mínimo de 15 h/día puede ser suficiente para disminuir algunas de las consecuencias adversas de la hipoxia tisular crónica, en particular la eritrocitosis secundaria y la hipertensión pulmonar.⁵² Sin embargo, la supervivencia mejora de modo importante

cuando se administra oxígeno durante todo el día. En un estudio clínico multicéntrico al azar, patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud de los EUA, la supervivencia a dos años fue de 59 por ciento en el grupo que recibía oxígeno en un promedio de 12 h/día (i.e., oxígeno nocturno) comparada con 78 por ciento en el grupo que recibía oxígeno en un promedio de 18 h/día (i.e., oxígeno continuo).⁵³ Un estudio británico similar comparó pacientes que recibían oxígeno 15 h/día con un grupo de control seleccionado al azar que no recibía oxígeno suplementario, y encontró que la supervivencia aumentaba de modo importante con la administración de oxígeno: después de cinco años, 55 por ciento de los pacientes tratados con oxígeno aún estaban vivos, en comparación con 33 por ciento del grupo control.⁵²

En general, los pacientes deben recibir suplemento de oxígeno en casa en forma prolongada si los niveles de PaO_2 son iguales a 55 mm Hg o menores, o si los niveles de PaO_2 son iguales a 59 mm Hg o menores y existe una o más de las siguientes situaciones: edema periférico (signo de cor pulmonale), un hematocrito de 55 por ciento o mayor, o evidencia de P pulmonar en el electrocardiograma. La PaO_2 en reposo debe evaluarse cuando el paciente no tiene exacerbaciones y ha recibido tratamiento broncodilatador intensivo. Si la oxigenoterapia es adecuada, rara vez se requiere de flebotomía por policitemia (i.e., hematocrito > 50 por ciento).

El oxígeno para uso casero puede almacenarse en cilindros como gas comprimido o como oxígeno líquido, o puede ser generado a partir del aire ambiente por máquinas llamadas concentradores de oxígeno que son del tamaño de una mesita de noche. Los tanques de oxígeno portátiles, que pueden llenarse a partir de un tanque de abastecimiento de oxígeno líquido, pueden proveer oxígeno suplementario para varias horas de uso fuera del hogar. Métodos más nuevos para conservar el consumo de oxígeno y prolongar el tiempo que proveen los tanques de oxígeno portátiles son los dispositivos que liberan oxígeno sólo durante la fase inspiratoria del ciclo respiratorio y la administración transtraqueal directa del oxígeno por medio de un catéter traqueal.⁵⁴

CIRUGIA

El interés en el tratamiento quirúrgico del enfisema difuso ha renacido por los adelantos en las técnicas quirúrgicas. Es posible eliminar el tejido pulmonar enfisematoso usando varios enfoques y técnicas.⁵⁵ La justificación para ello consiste en que al extirpar las regiones enfisematosas sobredistendidas y con mala función, se permite la expansión de las regiones normales o menos afectadas. Se ha demostrado reducción en la CPT, aumento en la presión de retroceso elástico y alargamiento de los músculos inspiratorios, que se relacionan en forma directa con la mejoría funcional.⁵⁶ Puede realizarse este tipo de cirugía en muchos pacientes que no son candidatos para trasplante de pulmón,⁵⁷ aunque aún no se ha determinado la duración de la mejoría en la función respiratoria.

En pacientes jóvenes con OCCA avanzada el trasplante de pulmón es una opción terapéutica. En los pacientes con enfisema puro se ha realizado con éxito trasplante de un solo pulmón, a pesar de la preocupación de que el pulmón enfisematoso remanente comprima al pulmón trasplantado.⁵⁸ En

enfermos con bronquitis crónica y cualquier evidencia de bronquiectasias concomitantes, se realiza en muchas instituciones el trasplante pulmonar bilateral para eliminar el riesgo potencial de infección persistente en el pulmón remanente. No se requiere de trasplante de corazón-pulmón ni siquiera en los pacientes con cor pulmonale, porque el ventrículo derecho se recupera con rapidez cuando se reduce la resistencia vascular pulmonar.

Deficiencia de α_1 -antitripsina

La degradación de las fibras intersticiales de elastina por acción de la enzima elastasa es un proceso patológico central en el desarrollo del enfisema. La defensa principal del tejido pulmonar normal en contra de esta destrucción enzimática es la α_1 -antitripsina, que inactiva a la elastasa al formar un complejo estable con ella. La α_1 -antitripsina se sintetiza de modo predominante en el hígado, y en menor grado en los macrófagos alveolares. El análisis de inmunodifusión muestra que está presente en el suero de las personas normales en concentraciones de 85 a 213 mg/ dl. Las técnicas de tinción modernas más importantes muestran que la α_1 -antitripsina se encuentra en su supuesto sitio de acción, la pared alveolar, y puede recobrase de los espacios alveolares por medio de lavado broncoalveolar. La α_1 -antitripsina es un reactante de fase aguda: los niveles séricos se duplican o se triplican en respuesta a infecciones bacterianas, tumores, quemaduras, embarazo o al uso de anticonceptivos.

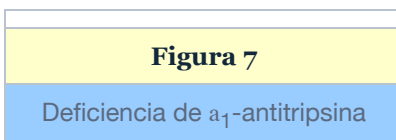
El modelo genético que describe la herencia de los genes de α_1 -antitripsina invoca a múltiples alelos autosómicos codominantes en un solo locus. Al locus se le ha llamado P_i , por el sistema inhibidor de proteasas, y se han identificado más de 30 alelos por medio del reconocimiento de los productos de los genes (moléculas protéicas de α_1 -antitripsina) de distinta movilidad electroforética. El alelo más prevalente de α_1 -antitripsina, que se encuentra con una frecuencia de 0.95 entre los americanos caucásicos, es el π^M , marcado por el índice medio (M) de movilidad electroforética de la proteína de α_1 -antitripsina (PIM) a la que codifica. Las moléculas variantes de α_1 -antitripsina con carga neta más negativa emigran más rápido en el campo electroforético y se denotan con letras que preceden a la M en el alfabeto (v.gr., π^F); lo contrario es verdadero para las moléculas variantes de α_1 -antitripsina con movilidad reducida. La variante de molécula proteica con la menor carga negativa neta y la tasa más baja de movilidad electroforética es la π^Z .

La mayoría de los diversos fenotipos P_i se relacionan con cantidades normales de α_1 -antitripsina sérica. Sin embargo, en personas homocigotas para el alelo π^Z , las concentraciones séricas de α_1 -antitripsina son sólo 10 a 15 por ciento de lo normal. En los Estados Unidos la prevalencia de α_1 -antitripsina causada por un fenotipo homocigoto π^Z es de una en 1,000 personas, pero menos común en población afroamericana. Parece ser que la sustitución de un sólo aminoácido en la proteína normal M α_1 -antitripsina hace que la variante Z sea incapaz de formar cadenas laterales normales de carbohidratos. Quizá por esta razón esté deteriorada la liberación de la proteína Z de los hepatocitos hacia la circulación. La proteína se acumula en el retículo endoplásmico de los hepatocitos y aparece como inclusiones

citoplásmicas granulares en el hígado de los pacientes heterocigotos u homocigotos para Pi^Z . La α_1 -antitripsina Pi^Z es también un inhibidor menos potente de la elastasa de neutrófilos que la Pi^M .⁵⁹ Una causa más rara de deficiencia de α_1 -antitripsina es un gen nulo, Pi^- ; los pacientes homocigotos para este gen no tienen α_1 -antitripsina en el suero.

Como resultado de la α_1 -antitripsina deficiente y menos potente, las proteasas endógenas no se inhiben de modo eficaz, lo que parece causar ruptura de la elastina y desarrollo de enfisema. Esta hipótesis es apoyada por estudios que encontraron evidencia de actividad no inhibida de la elastasa en pacientes con deficiencia de α_1 -antitripsina.⁶⁰ Otros datos sugieren que la elastasa no inhibida puede estimular a los macrófagos para liberar leucotrieno B_4 , que es un factor de quimioatracción para los neutrófilos, que perpetúan la inflamación local y aumentan las cantidades de elastasa de los neutrófilos.⁶¹

El enfisema se desarrolla al menos en 80 por ciento de los pacientes con deficiencia homocigota de α_1 -antitripsina Pi^Z . La edad promedio de inicio de la disnea es de 45 a 50 años en los no fumadores y 10 años más temprano en los fumadores. El cuadro patológico típico es de enfisema panacinar (ver adelante), pero hasta el 25 a 30 por ciento de los pacientes no fumadores y 60 por ciento de los fumadores refieren también síntomas de bronquitis crónica. La tomografía de alta resolución ha detectado también una incidencia significativa de bronquiectasias.⁶² Suele predominar la afección de los lóbulos inferiores, quizá debido a aumento de la circulación de los neutrófilos y a la liberación de elastasas de los neutrófilos en los campos pulmonares inferiores. La manifestación radiográfica más común de este fenómeno es la atenuación de la vasculatura pulmonar en los lóbulos inferiores; en casos más avanzados pueden observarse bulas basales [ver figura 7]



De este modo, los datos que sugieren deficiencia de α_1 -antitripsina como causa del enfisema de un paciente en particular son: historia familiar de enfisema (sobre todo en los no fumadores), inicio de los síntomas en pacientes de 30 a 50 años de edad, desarrollo de enfisema importante en una persona que no fuma, y predominio basal de las alteraciones radiográficas. En el cinco a 10 por ciento de los adultos con deficiencia de α_1 -antitripsina ocurre enfermedad hepática grave, por lo general en forma de cirrosis, y esto puede proporcionar una clave de deficiencia subyacente de la enzima. La enfermedad hepática sintomática es más frecuente en niños, quienes pueden presentar hepatitis neonatal. Muchos lactantes y niños se recuperan, pero en el 10 a 20 por ciento la hepatitis progresa a cirrosis y a insuficiencia hepática durante la niñez o la juventud. No se sabe con certeza por qué algunos pacientes Pi^Z tienen enfermedad hepática sintomática durante la infancia, mientras que otros no la tienen y sufren enfisema en etapas más tardías de la vida.

Es notorio que algunos pacientes no fumadores con deficiencia homocigota de α_1 -antitripsina Pi^Z nunca manifiestan síntomas de enfisema.⁶³ Sin embargo, no existe escapatoria para los fumadores con esta deficiencia, todos tendrán obstrucción sintomática a la circulación del aire a temprana edad.

Las personas heterocigotas para la variante Z (Pi^{MZ}) tienen concentraciones séricas de α_1 -antitripsina de alrededor del 50 por ciento de lo normal. Existe gran controversia en relación a si estos niveles intermedios de la enzima son suficientes para inhibir la actividad de la elastasa en los pulmones, o si el estado heterocigoto predispone al desarrollo de OCCA. Un gran estudio multicéntrico patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud de los EUA no encontró aumento del riesgo de síntomas respiratorios o de obstrucción de la circulación del aire en los sujetos con el fenotipo Pi^{MZ} en comparación con los sujetos control Pi^M correspondientes.⁶⁴ Por el contrario, un estudio de 10 años en 28 pacientes Pi^{MZ} encontró deterioro en la función y mecánica pulmonar comparado con 28 pacientes Pi^{MM} similares.⁶⁵ Los diferentes resultados entre los estudios pueden explicarse por diversos grados de deficiencia en los niveles de antiproteasas. Se cree que los niveles de α_1 -antitripsina mayores de 40 por ciento de lo normal confieren protección en contra del desarrollo de enfisema.

Los pacientes con deficiencia homocigota Pi^Z , que no tienen la protección de la antiproteasa, tienen mayor predisposición al enfisema. En estos pacientes debe considerarse la administración de α_1 -antitripsina purificada, que en la actualidad existe ya en el comercio para el tratamiento sustitutivo. Las infusiones semanales de 60 mg/kg pueden aumentar la concentración sérica de la proteasa por arriba del nivel protector mínimo hipotético (80 mg/dl) durante toda la semana. Otra alternativa consiste en administrar una dosis mayor (250 mg/kg) cada cuatro semanas. Los estudios clínicos apoyan la eficacia de la administración mensual⁶⁶ pero, a diferencia de la infusión semanal, este esquema no ha sido aprobado por el fabricante del producto. Los estudios en relación con ambos esquemas usando lavado broncoalveolar han demostrado que se alcanzan concentraciones adecuadas de α_1 -antitripsina no sólo en suero, sino también en el pulmón, donde la antiproteasa es indispensable. Aún más, los datos preliminares sugieren reducción en la ruptura de la elastina en pacientes con tratamiento sustitutivo.⁶⁷

Existen muchas preguntas aún no resueltas acerca del tratamiento sustitutivo con antiproteasa. La más importante es si realmente retrasa la progresión del enfisema. En la actualidad las decisiones de tratamiento individual se realizan con escasa información, sopesando el costo y los riesgos potenciales contra el posible beneficio. Es probable que el tratamiento sustitutivo no esté indicado en pacientes con función pulmonar normal, la vigilancia cuidadosa puede ser suficiente en esos casos. Los enfermos con obstrucción leve o moderada a la circulación aérea pueden mejorar con el tratamiento sustitutivo. Los fumadores con OCCA con grados similares de obstrucción mejorarán en este periodo de la enfermedad si se reduce la cantidad de proteasa suspendiendo el tabaquismo. Los pacientes con obstrucción a la circulación aérea muy severa ($FEV_1 < 1\text{ L}$) pueden haber pasado el límite en que la evolución natural de la enfermedad podría ser modificada en forma favorable por el tratamiento sustitutivo, al igual que los fumadores con obstrucción severa y cuya evolución ya no se modifica si suspenden el tabaquismo por la

escasa función pulmonar que se logra conservar. En el futuro podrá ser factible administrar tratamiento antiproteasa⁶⁸ o génico para recuperar la producción normal de α_1 -antitripsina.⁶⁹

Para los pacientes homocigotos PiZ con obstrucción a la circulación aérea muy severa el trasplante de un pulmón constituye la única esperanza de mejorar la función respiratoria y prolongar su supervivencia. El trasplante es costoso y se asocia con una morbilidad importante debida principalmente a rechazo e infección. En vista de la escasez de donadores de órganos, este tratamiento no es accesible para todos los pacientes que lo requieren.

Enfermedad pulmonar bulosa

En patología una bula se define como un espacio enfisematoso mayor de 1 cm de diámetro, y se reconoce en la radiografía como un área radiolúcida del pulmón limitada por un borde delgado y curvo. La formación de bulas puede complicar al enfisema panacinar o al centroacinar. En una serie de pacientes que asistían a una clínica de bronquitis, hasta un tercio de los pacientes con evidencia radiográfica de enfisema tenían bulas que podían observarse en la radiografía de tórax,⁷⁰ aunque las bulas grandes y de importancia clínica sólo se desarrollan en un pequeño porcentaje de estos pacientes.

Las bulas también pueden formarse cuando el tejido pulmonar circunvecino es normal. El cuadro patológico en esta circunstancia se describe con mayor frecuencia como enfisema paraseptal o periacinar. Esta situación consiste en ensanchamiento destructivo de los conductos acinares y de los alveolos en forma predominante, y afecta en primer lugar a la periferia del lobulillo adyacente a los tabiques circunvecinos. Estas bulas subpleurales pueden producir la llamada apariencia de burbuja de jabón a lo largo del margen del pulmón o pueden unirse para formar una o múltiples bulas grandes, sobre todo en los ápices pulmonares. El perímetro de las bulas está formado por tejido fibroso y parénquima pulmonar adyacente colapsado. En contraste, la pared de los quistes pulmonares congénitos (i.e., quistes broncogénicos) está formada por epitelio bronquial.

En su mayor parte las bulas se comportan como lesiones pulmonares que ocupan espacio. Aunque están llenas de gas, participan muy poco en la ventilación general. La ausencia virtual de ventilación de las bulas in vivo puede demostrarse por (1) la falta de cambio de tamaño de una bula en la radiografía espiratoria de tórax, (2) la gran discrepancia entre la capacidad pulmonar total medida por pletismografía corporal y las medidas por dilución de helio y (3) la disminución o falta de ventilación que se observa en los gammagramas pulmonares que utilizan xenón-133. Los gammagramas perfusorios muestran que las bulas también tienen poca perfusión o no la tienen, y la angiografía demuestra que no existen vasos pulmonares grandes dentro de las bulas. Por lo tanto, si una bula contribuye a la hipoxemia en un paciente, esto suele deberse a desequilibrio de la relación ventilación-perfusión (reducción en la V/Q) en el tejido pulmonar atelectásico circunvecino.

Las bulas que están rodeadas por tejido pulmonar normal a menudo son asintomáticas. No aparecen cambios de importancia clínica en la capacidad vital hasta que más de un tercio del volumen radiográfico

de un pulmón se encuentra ocupado por una bula.⁷¹ Puede aparecer disnea si la bula crece en forma masiva o el paciente puede buscar atención médica por complicaciones como neumotórax o infección. Aunque una bula puede permanecer con un tamaño estable durante muchos años, el patrón característico es el crecimiento con el tiempo.⁷² La resección quirúrgica de una bula grande y sintomática puede aumentar en forma marcada la capacidad vital y la tensión de O₂ arterial al permitir que el pulmón normal circunvecino se expanda en forma completa.

En pacientes con enfisema generalizado pulmonar con comitante existe una decisión más difícil en relación al tratamiento de la enfermedad bulosa. En estos pacientes las bulas sólo representan una exageración local de un proceso diseminado, y es poco probable que la función mejore después de la resección de una porción del tejido que está destruido en forma difusa. No obstante, algunos pacientes con enfisema leve o moderado obtienen beneficios con la cirugía. Sin embargo, la brevedad de la mejoría puede ser decepcionante debido a que las bulas tienden a recidivar.

Las pruebas que pueden ser útiles para determinar la severidad del enfisema asociado en pacientes con bulas son los gamagramas pulmonares con radioisótopos, la medición de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono, las radiografías de tórax en espiración y las curvas estáticas de presión-volumen de los pulmones. Sin embargo, no existen pautas establecidas para el tratamiento de la enfermedad pulmonar bulosa en pacientes con enfisema, y la decisión de operar una bula gigante se basa al final en varios factores subjetivos.

Bronquiectasias

La bronquiectasia es una lesión supurativa crónica de las vías respiratorias que si se encuentra suficientemente diseminada es capaz de ocasionar OCCA. Antes de la era de los antibióticos era una secuela frecuente de infecciones pulmonares en la niñez que de modo característico causaba incapacidad respiratoria crónica y muerte alrededor de los 40 años. En la práctica moderna las bronquiectasias son mucho menos frecuentes y tienen un pronóstico menos malo. No obstante, siguen siendo una causa importante de tos productiva crónica con expectoración purulenta y son responsables de un importante porcentaje de casos de hemoptisis masiva.

DEFINICION, PATOLOGIA Y PATOGENIA

La bronquiectasia puede definirse como una dilatación bronquial localizada e irreversible (ectasia se refiere a dilatación o distensión) causada por un proceso inflamatorio destructivo que afecta a las paredes bronquiales. Se cree que la infección bacteriana necrosante o micobacteriana es responsable de la mayoría de los casos de bronquiectasias. El antecedente característico es el de una infección respiratoria de la niñez, como tosferina o superinfección bacteriana que complica a una neumonía viral, seguida por los llamados resfriados 'de pecho' persistentes o recidivantes.

La aparición de bronquiectasias en el adulto puede ocurrir como resultado de una bronconeumonía

causada por organismos virulentos como estafilococos o bacilos gram negativos, la cual no ha sido tratada o lo ha sido de modo inadecuado. La infección micobacteriana con mucha frecuencia causa bronquiectasias, pero debido a que la reactivación de la tuberculosis suele afectar a los lóbulos pulmonares superiores, las consecuencias clínicas difieren mucho de otras formas de bronquiectasia, las cuales suelen afectar al lóbulo medio derecho, a la lingula o a los lóbulos inferiores.

Se han descrito tres tipos de bronquiectasias, con base en los datos broncrográficos y patológicos: cilíndrica, varicosa y quística. La diferenciación entre estos tres tipos de bronquiectasia no tiene utilidad clínica, debido a que las manifestaciones y el curso de las bronquiectasias no tienen correlación con el patrón broncográfico.

Las bronquiectasias son resultado de la destrucción de las vías respiratorias. La progresión con el tiempo parece ser consecuencia de una infección persistente, con frecuencia causada por organismos destructivos como *Pseudomas aeruginosa*,⁷³ y por la presencia continua de citocinas que son quimiotácticas para los neutrófilos.⁷⁴ Estos neutrófilos liberan en forma local enzimas proteolíticas como elastasa,⁷⁵ que puede dañar más las vías respiratorias y el parénquima y que tiene también un efecto estimulador sobre la secreción de moco.⁷⁶

CARACTERISTICAS CLINICAS Y DIAGNOSTICO

La consecuencia más importante de la lesión bronquiectásica en una porción de las vías respiratorias es el aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas persistentes o recidivantes. Los mecanismos de defensa normales contra la infección están alterados: la función ciliar está disminuida por metaplasia escamosa o por ulceración de las células de la capa epitelial, existe secreción excesiva de moco que se almacena en los espacios dilatados, además de que la tos puede volverse menos eficaz para eliminar el moco de los segmentos bronquiales dilatados. Una vez que la infección bacteriana agregada se ha establecido es casi imposible erradicarla, y el resultado final en casos avanzados es la producción de expectoración purulenta todos los días. En las bronquiectasias de los lóbulos superiores el drenaje gravitacional evita la estasis de moco y da como resultado la bronquiectasia seca de la tuberculosis, en la que no suele haber tos ni expectoración, pero puede ocurrir hemoptisis.

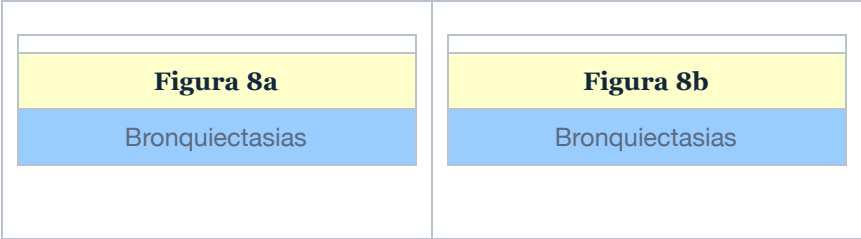
En la mayoría de los casos el cuadro clínico y la radiografía del tórax son suficientes para hacer el diagnóstico probable de bronquiectasias. Los antecedentes en la historia clínica como tos crónica y expectoración purulenta, a menudo en la niñez, sugieren el diagnóstico. Además, con mucha frecuencia la sinusitis crónica acompaña a las bronquiectasias, y su presencia debe hacer sospechar una infección crónica concomitante de las vías respiratorias bajas.

En otros pacientes el cuadro clínico es el de infecciones frecuentes de las vías respiratorias bajas que se limitan a la misma zona o zonas de los pulmones. Es posible que los síntomas, signos e irregularidades de la radiografía de tórax no desaparezcan en su totalidad entre cada episodio de neumonía. Algunos pacientes tienen expectoración mucosa que se infecta de modo intermitente, lo que semeja el curso de la

bronquitis crónica con exacerbaciones infecciosas episódicas. En este caso los signos locales en el examen del tórax y en la radiografía suelen señalar el diagnóstico de bronquiectasias.

Ocurre hipocratismo digital en la mayoría de los pacientes con bronquiectasias importantes y es una clave diagnóstica valiosa. La auscultación del tórax suele indicar signos localizados. Son característicos los estertores crepitantes inspiratorios que se escuchan sobre la región afectada, y también puede haber sibilancias variables, de tono bajo si existen secreciones en las vías respiratorias.

Las bronquiectasias pueden manifestarse en la radiografía de tórax en varios patrones diferentes. La bronquiectasia quística puede reconocerse con mayor facilidad debido a la apariencia distintiva de una colección de espacios quísticos de paredes delgadas, que algunas veces se acompañan de niveles hidroaéreos que tienen una distribución segmentaria [ver figura 8]. Un aumento localizado de las marcas intersticiales que siguen la orientación general de los haces broncovasculares puede indicar grados más leves de ectasia. En ocasiones pueden verse las paredes engrosadas de un bronquio dilatado cuando el eje longitudinal de éste es perpendicular a los rayos X. El grosor de estas líneas paralelas es cercano a 1 mm y se les llama líneas de la trama. La atelectasia a menudo acompaña a la bronquiectasia extensa, en cuyo caso la apariencia radiográfica puede semejar a una neumonía posobstrucciona. La radiografía del tórax es totalmente normal en cerca de siete por ciento de los pacientes con bronquiectasias.



La generación actual de aparatos para tomografía axial computarizada provee excelentes imágenes amplificadas de las vías respiratorias bronquiectásicas.⁷⁷ Los estudios de TC pueden utilizarse para confirmar la sospecha clínica de bronquiectasias y para evaluar la extensión de la enfermedad. Aunque la TC no es tan sensible como la broncografía, la ha sustituido, debido a que esta última tiene efectos secundarios desagradables y un riesgo mayor de complicaciones.

El examen del esputo purulento de un sujeto con bronquiectasias puede señalar el diagnóstico en dos formas: si se colecta el esputo en un recipiente durante varias horas hasta que se obtenga un volumen suficiente, el esputo puede disponerse en un patrón característico de tres capas: espumoso en la de arriba, purulento en la de enmedio y líquido en la de abajo. En ocasiones se observa este mismo patrón en el esputo de los pacientes con bronquitis crónica o con absceso pulmonar supurativo. Segunda, el cultivo bacteriano habitual del esputo puede desarrollar *Pseudomonas*.⁷⁸ En un huésped inmunocompetente, casi nunca se aíslan del esputo especies de *Pseudomonas*, excepto en pacientes con bronquiectasias, enfermos que reciben antibióticos de amplio espectro, que tienen traqueotomía durante

mucho tiempo o que se encuentran en una unidad de cuidados intensivos. *Staphylococcus aureus* y otros bacilos gram negativos además de *Pseudomonas* (sobre todo *H. influenzae*) y *Mycobacterium avium intracellulare*,⁷⁹ también pueden infectar las vías respiratorias de los pacientes con bronquiectasias. Las bronquiectasias son también una característica de la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Las pruebas de función pulmonar pueden permanecer normales si sólo existe afección de una pequeña porción del árbol traqueobronquial. La bronquiectasia extensa causa obstrucción crónica de la circulación del aire durante la espiración y puede también causar un déficit restrictivo si se acompaña de atelectasia suficiente o de afección del parénquima pulmonar por el problema infeccioso. Sin embargo, la obstrucción de la circulación del aire es, en general, la alteración principal.

Pueden desarrollarse bronquiectasias generalizadas cuando los mecanismos de defensa sistémicos o pulmonares están dañados en tal forma que predisponen a infecciones bacterianas crónicas o recidivantes de las vías respiratorias. Las irregularidades congénitas poco frecuentes de la estructura pulmonar, como la deficiencia de cartílago bronquial (síndrome de Williams-Campbell) o la traqueobronquiomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn), pueden causar bronquiectasias generalizadas, así como las deficiencias hereditarias de inmunoglobulinas, la alteración de la fagocitosis, las deficiencias de complemento y la deficiencia de α_1 -antitripsina.⁶² En adultos, las bronquiectasias generalizadas ocurren en relación con deficiencias adquiridas de gamaglobulinas (como las que complican a la leucemia linfocítica crónica), con fibrosis quística y con el síndrome del cilio inmóvil.

VARIANTES CLINICAS

Fibrosis quística

Aunque la fibrosis quística es una enfermedad hereditaria que suele manifestarse por sí misma en la niñez temprana, vale la pena su discusión en el campo de la medicina general del adulto por dos razones. Primera, en la actualidad es mayor el número de niños con fibrosis quística que sobrevive hasta el inicio de la edad adulta: la edad promedio de supervivencia ya es mayor de 20 años.⁸¹ Segunda, algunos pacientes tienen una variante de la enfermedad en la que los síntomas aparecen durante la adolescencia o en la vida adulta.

Se han identificado varios defectos genéticos responsables de la fibrosis quística. El locus del gen de la fibrosis quística se localiza en el brazo largo del cromosoma 7, y contiene la región que codifica un polipéptido de 1,480 aminoácidos. La proteína resultante ha sido llamada regulador transmembrana de la fibrosis quística.^{82,83} En el 70 por ciento de los pacientes con esta enfermedad se ha perdido el aminoácido 508 de esta secuencia. La proteína anormal que se forma no está glucosilada, es retenida en el aparato de Golgi y no se transfiere a la membrana celular. Como resultado, la membrana es defectuosa, con menor conductancia apical para el cloro y mayor absorción de sodio. La deshidratación excesiva de las secreciones respiratorias puede alterar las características de la fase sol, en la que los cilios se mueven con condiciones normales, haciéndola más espesa y viscosa. Los pacientes homocigotos para la mutación

ÆF508 tienen una forma más severa de la enfermedad que los que son heterocigotos.⁸⁴ Se han identificado también otros defectos asociados con enfermedad pulmonar leve y concentraciones de cloro en sudor incluso normales. Como resultado, los pacientes pueden iniciar sus manifestaciones a edad más avanzada y ser difíciles de diagnosticar.

Es posible que la alteración en la eliminación traqueobronquial de estas secreciones anormales conduzca a la formación extensa de tapones mucosos en las vías respiratorias, con infección bacteriana secundaria y con la consiguiente bronquiectasia generalizada. La flora bacteriana de las vías respiratorias no tiene muchas variaciones: al inicio de la enfermedad se encuentra *S. aureus* en el esputo; después pueden aislarse cepas de *P. aeruginosa* (llamadas cepas mucoides por la sustancia viscosa que secretan las colonias de microorganismos que se desarrollan en el medio de cultivo). A pesar de la presencia de estos microorganismos patógenos tan virulentos en las vías respiratorias bajas, la infección permanece confinada a las vías respiratorias. Aunque el absceso pulmonar y el empiema son complicaciones frecuentes de la neumonía por *Staphylococcus* o por *Pseudomonas*, pocas veces ocurren en pacientes con fibrosis quística.

Se encuentra OCCA en casi todos los adultos con fibrosis quística, que tiene un curso progresivo e inexorable. Por lo tanto, los síntomas cardinales de la fibrosis quística son tos, producción crónica de esputo purulento y disnea de esfuerzo. El 20 a 25 por ciento de los individuos con esta enfermedad tienen hiperreactividad de las vías respiratorias. En este subgrupo los episodios de sibilancias pueden ser una manifestación prominente y sugerir el diagnóstico erróneo de asma. La poliposis nasal y la sinusitis crónica son signos de alteración de las vías respiratorias altas frecuentes en pacientes con fibrosis quística y pueden confundirse con signos de enfermedades alérgicas. Incluso en algunos pacientes se encuentran datos compatibles con aspergilosis broncopulmonar alérgica.⁸⁹ La hemoptisis y el neumotórax son dos complicaciones importantes de la enfermedad de las vías respiratorias bajas en los pacientes con fibrosis quística. Ocurre hemoptisis leve de modo intermitente en la mayoría de los pacientes. La ruptura de las arterias bronquiales dilatadas causa hemoptisis masiva y potencialmente fatal en cerca del siete por ciento de los pacientes adultos. El neumotórax puede complicar el curso de la enfermedad pulmonar obstructiva avanzada en alrededor de un sexto de los pacientes adultos, y suele ser recurrente.

La radiografía de tórax puede indicar de modo firme el diagnóstico de fibrosis quística. Las bronquiectasias generalizadas se manifiestan por sí mismas como un aumento difuso en las líneas intersticiales, y a menudo pueden observarse quistes bronquiectásicos pequeños; es característico el predominio de la afección de los lóbulos superiores. La sobredistensión pulmonar es el signo característico que señala la naturaleza obstructiva de la enfermedad. La combinación de aumento difuso de las líneas intersticiales con espacios quísticos, predominio de los lóbulos superiores y sobredistensión, es muy característica de fibrosis quística; entre los raros diagnósticos diferenciales se encuentran el granuloma eosinofílico y la linfangiomatosis. En etapas avanzadas de la enfermedad aparecen en la radiografía del tórax cardiomegalia y signos de hipertensión arterial pulmonar, al presentarse cor pulmonale.

Las manifestaciones extrapulmonares también pueden sugerir el diagnóstico de fibrosis quística. Entre estos datos sobresalen la insuficiencia pancreática que ocasiona esteatorrea, la obstrucción intestinal parcial recurrente causada por acúmulo fecal anormal (considerado como equivalente del íleo meconial), la postración por calor, la cirrosis hepática y la aspermia en hombres.

La prueba del sudor con iontoforesis de pilocarpina, que se practica en laboratorios especializados, es muy sensible y específica para fibrosis quística. En el 98 por ciento de los pacientes con fibrosis quística se encuentran concentraciones de cloro en el sudor mayores de 60 mEq/L. Aunque las concentraciones de cloro en el sudor aumentan con la edad, no se encuentran valores mayores de 80 mEq/L en personas normales o en pacientes con otras enfermedades respiratorias.

Por tanto, debe sospecharse el diagnóstico de fibrosis quística en el adolescente o adulto joven que tiene bronquiectasias extensas e infección de las vías respiratorias por *Staphylococcus* o *Pseudomonas*. También debe tenerse en cuenta este diagnóstico en el paciente joven con la llamada asma refractaria, sobre todo si los síntomas del asma se acompañan de dedos en palillo de tambor, esputo crónico purulento, persistencia de irregularidades en la radiografía del tórax o síntomas de insuficiencia pancreática. Puede establecerse el diagnóstico al obtener resultados anormales en una prueba del sudor practicada en un laboratorio calificado: en personas menores de 20 años, una concentración de cloro en el sudor mayor de 60 mEq/L confirma el diagnóstico; en personas de 20 años de edad o mayores se requiere una cifra mayor de 80 mEq/L para el diagnóstico.

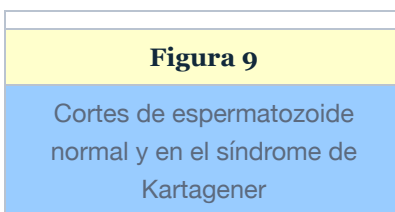
El tratamiento de la fibrosis quística incluye el de las infecciones y el uso de técnicas de apoyo respiratorio diseñadas para movilizar secreciones, incluyendo la percusión rutinaria y el drenaje postural.⁹⁰ Se ha aconsejado utilizar un chaleco neumónico de drenaje bronquial que facilita la vibración del tórax para incrementar la eliminación de las secreciones espesas.⁹¹ Los antibióticos en aerosol, como la tobramicina, pueden servir para disminuir la infección en los pacientes con infecciones crónicas por *P. aeruginosa*.⁹² Debido a que la viscosidad del moco en la fibrosis quística está causada en forma parcial por el ADN liberado de las células, se está analizando la utilidad de la ADNasa recombinante humana administrada por inhalación, y los primeros resultados parecen optimistas.^{93,94} También se evalúan estrategias para disminuir la inflamación de las vías respiratorias y disminuir la acción de las proteasas de los neutrófilos.⁹⁵⁻⁹⁷ El cuidado de la nutrición, de la condición física y de la salud emocional, deben ser parte del plan integral de tratamiento. El apoyo ventilatorio mecánico durante la noche usando técnicas no invasoras puede ser útil en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.⁹⁸ En la actualidad se emplea el trasplante pulmonar en los pacientes con fibrosis quística y VEF₁ menor del 30 por ciento del valor esperado,⁹⁹ con buenos resultados.¹⁰⁰

El descubrimiento de un defecto genético específico crea la posibilidad de un tratamiento más específico y quizá más eficaz. Este podrá ser farmacológico, dirigido a modificar el transporte de canales iónicos afectados o no, o genético, dirigido a reponer el regulador transmembrana de la fibrosis quística. Entre los agentes terapéuticos potenciales se incluye el amiloride, un bloqueador de los canales de sodio que ha

sido administrado por inhalación en estudios piloto y que produce mejorías objetivas en las características de la expectoración. En el futuro estarán disponibles otros bloqueadores de los canales del sodio que son más potentes y de acción más duradera. Los trifosfatos de nucleóticos (trifosfato de adenosina y trifosfato de uridina) parecen ser secretagogos de cloruro eficaces in vivo, pero no se ha probado su uso a largo plazo.¹⁰¹ Las estrategias para corregir el defecto genético se encuentran en una etapa menos avanzada. Se ha demostrado que plásmidos que contienen el ADN que codifica el regulador transmembrana de la fibrosis quística restablecen la conductancia normal del cloro en cultivos de células de fibrosis quística.¹⁰² En un trabajo reciente y promisorio, un adenovirus modificado (incapaz de replicarse) se ha usado en un modelo con ratas para introducir el gen de la fibrosis quística al tejido pulmonar.¹⁰³ El gen permanece activo en el tejido por lo menos durante seis semanas. Sin embargo, deben definirse algunos aspectos de seguridad antes de poder realizar experimentos similares de transferencia genética en humanos. Por ejemplo, debe determinarse si el adenovirus inactivado puede recuperar su capacidad para replicarse, y si el primer tratamiento podría iniciar una respuesta inmunológica contra las proteínas virales que cause inflamación pulmonar al administrar las dosis subsecuentes.¹⁰⁴

Síndrome del cilio inmóvil

En 1933 el Dr. Manes Kartagener identificó a un grupo de pacientes con bronquiectasias, sinusitis crónica y situs inversus.¹⁰⁵ Esta triada de signos se conoce ahora como síndrome de Kartagener. Cuarenta años más tarde se reconoció que la infertilidad masculina se relacionaba con este síndrome: se encontró que los hombres con síndrome de Kartagener tenían espermatozoides vivos con movilidad ineficaz o nula. Las colas de los espermatozoides y los cilios de las células epiteliales de las vías respiratorias tienen una ultraestructura similar, y en 1975 se reconoció que una irregularidad hereditaria en esa ultraestructura (la falta de los brazos de dineína que contienen ATPasa en los dobletes microtubulares externos) produce cilios no funcionales de las vías respiratorias y espermatozoides inmóviles [*ver figura 9*].¹⁰⁶



Las consecuencias del problema congénito que se caracteriza por cilios no funcionales en las vías respiratorias altas y bajas son sinusitis crónica, otitis media secretora y tos productiva diaria desde el nacimiento o la niñez; las bronquiectasias aparecen durante la niñez en la mayoría de los pacientes. En relación al situs inversus, se cree que la posición asimétrica normal de los órganos del cuerpo depende de la función ciliar anormal en el epitelio embrionario. Cuando la función ciliar no es normal, la colocación de los órganos a la derecha o a la izquierda se efectúa al azar, y como puede esperarse, cerca de la mitad

de los pacientes con este problema congénito tienen situs inversus.¹⁰⁷ Por tanto, el síndrome del cilio inmóvil incluye a todos los pacientes con sinusitis crónica y bronquiectasias secundarias a irregularidades ultraestructurales de los cilios.¹⁰⁸ Además de disminuir en los hombres, la fertilidad también se reduce en las mujeres con este síndrome debido a que las trompas de Falopio y las fimbrias poseen epitelio ciliado.

Actualmente se reconoce que varias alteraciones, además de la falta o diferencia de los brazos de dineína, pueden alterar la estructura y la función de los cilios y de las colas de los espermatozoides.¹⁰⁸ Muchas de estas anomalías incluyen un desarreglo de la configuración normal de los microtúbulos. En los estudios microscópicos in vitro de la movilidad ciliar se ha demostrado, en cada uno de los casos, un patrón de disminución, falta de coordinación o ineficacia de los movimientos ciliares. Debido a que en la mayoría de los casos se observa al menos cierto movimiento de los cilios, se cree que el nombre de discinesiailiar primaria describe a este trastorno de modo más preciso que el de síndrome del cilio inmóvil.¹⁰⁹ La transmisión hereditaria parece ser autosómica recesiva. Cualquier alteración ultraestructural determinada se encuentra de modo uniforme en los cilios de las vías respiratorias altas y bajas (así como en las colas de los espermatozoides), y todos los miembros afectados de la misma familia tienen el mismo defecto. El síndrome clínico que resulta de esta alteración es una consecuencia de la anomalía en la movilidad ciliar, independientemente del defecto ultraestructural específico.

El diagnóstico de discinesiailiar primaria puede hacerse con bases clínicas en todos los pacientes con síndrome de Kartagener. También puede hacerse un diagnóstico clínico en pacientes con antecedentes de sinusitis crónica y tos productiva desde la niñez, quienes además tienen espermatozoides vivos pero inmóviles o un hermano no gemelo con síndrome de Kartagener. En los pacientes que han tenido sinusitis crónica y tos productiva desde la niñez, pero que no tienen ninguno de los otros dos requisitos, pueden emplearse tres tipos de estudios especializados de laboratorio para apoyar el diagnóstico de discinesiailiar primaria: (1) examen de la cola de los espermatozoides o de los cilios de las biopsias nasales o bronquiales por medio del microscopio electrónico, (2) examen in vitro de la movilidad de los cilios por medio del microscopio de luz o (3) medición de la eliminación mucociliar en la nariz o en el árbol traqueobronquial. Un ejemplo de la última técnica es la inhalación de un aerosol con partículas marcadas con material radioactivo, seguida de rastreo externo sobre el tórax durante al menos dos horas. Se han establecido ya los valores normales para los estudios estructurales y funcionales de los cilios.¹¹⁰ Estos estudios deben realizarse durante periodos de estabilidad clínica debido a que la inflamación aguda puede alterar en forma reversible la función ciliar.¹¹¹

La enfermedad respiratoria relacionada con la discinesiailiar primaria es diferente a la asociada con fibrosis quística. En la fibrosis quística sin exacerbaciones infecciosas agudas la función ciliar es normal, y el transporte mucociliar sólo se encuentra un poco disminuido. Por el contrario, en la discinesiailiar primaria prácticamente no existe transporte mucociliar a lo largo de la mucosa nasal o traqueobronquial. No obstante, la enfermedad de las vías respiratorias bajas suele ser más leve en pacientes con discinesiailiar primaria que en aquellos con fibrosis quística. En la discinesiailiar primaria las bronquiectasias suelen afectar las zonas pulmonares bajas o las de enmedio, y es menos extensa que en la fibrosis

quística. Además, en la discinesia ciliar primaria la infección bacteriana de las vías respiratorias es causada con mayor frecuencia por *Hemophilus*, *Neisseria* o *Streptococcus* que por *Staphylococcus* o *Pseudomonas*, y las neumonías agudas son relativamente raras. Por último, la obstrucción de la circulación del aire suele ser leve en la discinesia ciliar primaria, y el avance de la enfermedad hacia el cor pulmonale es poco frecuente. Por lo general, los pacientes con discinesia ciliar primaria conservan toda su actividad y pueden llegar hasta edades avanzadas.

Estas observaciones resaltan la importancia de la función ciliar para eliminar el moco de las vías respiratorias y de los otros mecanismos, sobre todo la tos, en la defensa contra las enfermedades. La disfunción ciliar en las vías respiratorias bajas provoca la retención de secreciones, infecciones bacterianas agregadas y bronquiectasias. Otros mecanismos protectores parecen evitar las secuelas más graves, como las neumonías agudas y la obstrucción progresiva de la circulación del aire

TRATAMIENTO DE LAS BRONQUIECTASIAS

Las bases del tratamiento de las bronquiectasias (incluyendo la fibrosis quística y el síndrome de los cilios inmóviles), como para cualquier otra enfermedad supurativa crónica, son la administración de antibióticos y el drenaje de las secreciones.

El uso de los antibióticos en el tratamiento de las bronquiectasias no ha sido objeto de investigaciones científicas cuidadosas, y no se ha demostrado que ningún método de administración sea mejor en la experiencia clínica. Es importante cultivar el esputo en forma periódica porque pueden seleccionarse los antibióticos con espectros de acción adecuados para los pacientes en quienes se ha aislado en forma repetida *S. aureus* o *H. influenzae*. Los antibióticos orales con actividad antipseudomónica efectiva, como la quinolona ciprofloxacina, parecen ser prometedores; sin embargo, no deben utilizarse como medicamentos únicos debido a la posibilidad de aparición de cepas resistentes de *Pseudomonas*. Aunque *Pseudomonas* sea el único microorganismo patógeno en el esputo, muchos pacientes obtienen beneficio con el tratamiento de supresión que utiliza antibióticos de amplio espectro por vía oral, a pesar de que las pruebas de sensibilidad in vitro indiquen que los antibióticos carecen de actividad contra *Pseudomonas*. Puede administrarse de modo continuo trimetoprim-sulfametoxazol (una tableta de doble dosis dos veces al día) a los pacientes que tienen producción de esputo purulento todos los días y que no son alérgicos a las sulfonamidas. En forma alternativa pueden administrarse antibióticos de modo intermitente, o por medio de rotación de diferentes antibióticos.

El drenaje de las secreciones se logra en forma parcial por medio de la tos y la expectoración. Sin embargo, debido a que las vías respiratorias enfermas se colapsan durante la tos y la espiración, y ya que existe acúmulo de secreciones en la porción distal de las zonas de colapso, resulta muy útil incluir el drenaje postural como parte del tratamiento de las bronquiectasias. Los broncodilatadores pueden favorecer la eliminación de secreciones de las vías respiratorias y mejorar de modo importante la función pulmonar en pacientes con enfermedad extensa, sobre todo si se administran antes de cada sesión de drenaje postural. A menudo se utiliza la fisioterapia torácica (percusión y vibración del tórax) para

ayudar al drenaje broncopulmonar, aunque es difícil demostrar que ésta proporcione beneficios adicionales a los que se obtienen con el drenaje postural sólo.

Si el tratamiento con antibióticos por vía oral ha fracasado, las complicaciones infecciosas severas, como la fiebre persistente con áreas nuevas de infiltrados en la radiografía del tórax o la aparición de dolor torácico de tipo pleurítico, pueden tratarse mejor con antibióticos por vía intravenosa durante 10 a 14 días. En el tratamiento de la infección por *Pseudomonas* deben utilizarse dos antibióticos con actividad sinérgica demostrada in vitro. Asimismo, suele ser posible controlar la hemoptisis importante por medio de los antibióticos apropiados. En el pasado, el tratamiento de la hemoptisis masiva (> 200 ml de sangre durante un periodo de 24 horas) que ocurría como complicación de las bronquiectasias, consistía en la resección quirúrgica del pulmón afectado. Sin embargo, en la actualidad la hemoptisis masiva causada por bronquiectasias puede tratarse de modo eficaz mediante embolización de las arterias bronquiales, procedimiento radiológico invasor en el que se practica cateterismo de las arterias bronquiales.¹¹² Las arterias bronquiales dilatadas que irrigan las vías respiratorias son muy adecuadas para la aplicación de esta técnica. No obstante, este procedimiento requiere de la habilidad técnica de un angiógrafo con experiencia.

En la era moderna de los antibióticos la cirugía tiene cada vez menos indicaciones en el tratamiento de las bronquiectasias. En los pacientes con enfermedad bilateral extensa el tejido pulmonar dañado está mejor capacitado para el intercambio gaseoso que la falta de tejido pulmonar. En los pacientes con enfermedad limitada y localizada, los síntomas pueden ser bien controlados con las medidas terapéuticas descritas. Además, la experiencia indica que después de practicar resecciones lobares para el tratamiento de bronquiectasias localizadas son frecuentes los datos clínicos de recurrencia de la enfermedad en zonas de los pulmones que antes no estaban afectadas. En el caso raro del paciente joven cuyos síntomas severos o complicaciones recurrentes han llevado a tener en cuenta la resección, primero debe demostrarse por medios radiográficos la naturaleza localizada de la bronquiectasia (i.e., con TC, y si ésta no comprueba la existencia de enfermedad contralateral, con broncografía). Si la bronquiectasia es distal a una lesión bronquial obstructiva, está indicada la cirugía para remover la obstrucción junto con el tejido pulmonar lesionado. Los esteroides son el tratamiento de elección para las bronquiectasias secundarias a aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Bronquiolitis obliterante

La bronquiolitis suele ser considerada como una enfermedad de la niñez. Una forma de la enfermedad, que es la bronquiolitis aguda que ocurre en niños pequeños, se manifiesta por sí misma en forma clínica como una enfermedad aguda que se acompaña de tos, disnea y sibilancias, y a menudo es secundaria a infección por virus sincicial respiratorio. La infección por adenovirus puede causar una forma más grave de bronquiolitis necrosante en niños, y en algunos de ellos el proceso de curación se caracteriza por inflamación intensa y fibrosis que obliteran la luz bronquiolar. Si sólo existe afección de un pulmón la enfermedad obstructiva puede observarse en las radiografías como un aumento de la radiolucidez pulmonar unilateral, debido a la sobredistensión alveolar distal (i.e., atrapamiento de aire) y a la

disminución de la vascularidad en el pulmón afectado. Este síndrome de aumento de la radiolucidez pulmonar unilateral con bronquiolitis obliterante tiene dos epónimos: síndrome de Swyer-James, llamado así por dos médicos que describieron primero la enfermedad en niños, y síndrome de Macleod, en honor del médico que informó del primer caso en adultos.¹¹³

La bronquiolitis obliterante es una causa poco frecuente de OCCA en adultos. Hasta hace poco tiempo la lista de causas de bronquiolitis obliterante en adultos era breve. Se había informado de bronquiolitis obliterante como lesión patológica única o predominante después de una neumonía viral (v.gr., neumonía causada por virus del sarampión, de la influenza o por adenovirus), después de la inhalación de gases tóxicos (v.gr., bióxido de nitrógeno) o como un fenómeno idiopático. En fechas recientes se ha encontrado bronquiolitis obliterante como una complicación de enfermedades del tejido conjuntivo, sobre todo artritis reumatoide, y como una secuela del trasplante de médula ósea en casos de enfermedad injerto contra huésped. También se ha señalado una posible relación con el medicamento penicilamina.¹¹³

La enfermedad de los trabajadores de forraje es un ejemplo de bronquiolitis obliterante secundaria a inhalación de gases tóxicos.¹¹³ En los primeros siete a 10 días después de que se llena el silo los óxidos de nitrógeno se acumulan en grandes concentraciones sobre el forraje fresco. Si estos gases, sobre todo el bióxido de nitrógeno, se respiran aún por pocos minutos, pueden causar una enfermedad respiratoria severa. Puede ocurrir edema pulmonar agudo no cardiogénico debido a lesión de la membrana alveolo capilar. Sin embargo, pueden aparecer síntomas como fiebre, tos no productiva y disnea de dos a cuatro semanas después de la exposición, a menudo después de un intervalo asintomático. El examen del tórax muestra de modo característico estertores crepitantes inspiratorios de tono alto, y pueden escucharse sibilancias. El signo característico en la radiografía del tórax es un patrón de densidades difusas, algunas veces con nódulos finos semejantes a los de la tuberculosis miliar. Al examen macroscópico se observa que los pulmones están llenos de nódulos pequeños, y por microscopía se comprueba que éstas son las lesiones de la bronquiolitis obliterante. Un exudado en vías de organización o una masa polipoide de tejido de granulación ocluyen la luz bronquilar. La proliferación del tejido conjuntivo puede extenderse hacia los conductos alveolares y los alveolos, y diversos grados de inflamación intersticial y neumonía en vías de organización pueden afectar al parénquima pulmonar que rodea a los bronquiolos lesionados. En algunos pacientes la enfermedad progresa hacia obstrucción grave de las vías respiratorias, insuficiencia respiratoria y muerte. En otros, la inflamación cede y la radiografía de tórax y las pruebas de función pulmonar regresan a la normalidad.

Aunque los signos mencionados en relación a la enfermedad de los trabajadores de forraje son característicos de la bronquiolitis obliterante, puede existir una gran variedad de presentaciones clínicas. En las radiografías la sobredistensión pulmonar y la disminución de la vascularidad pueden ser los únicos datos, simulando los del enfisema, o pueden existir placas de infiltrados no homogéneos dispersos. La TC de alta resolución de tórax, en especial si se realiza en inspiración y espiración, puede mostrar lesiones nodulares, áreas de atenuación o en vidrio de reloj, infiltrados broncocéntricos y pequeñas áreas de radiolucidez, que indican obstrucción y atrapamiento aéreo a nivel de las vías aéreas

pequeñas.¹¹⁴ Si predominan la inflamación intersticial asociada y la neumonía organizada, podrán observarse zonas de consolidación segmentaria o lobar en la radiografía del tórax. Se ha utilizado la denominación de neumonía organizada de la bronquiolitis obliterante para describir a esta enfermedad idiopática.^{113,115} Su fisiopatología es la de una enfermedad pulmonar restrictiva, similar a otras formas de neumonitis intersticial.

En raras ocasiones se practica biopsia pulmonar a cielo abierto para determinar la etiología en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva avanzada, sobre todo si los infiltrados parenquimatosos son mínimos o nulos. Con mayor frecuencia, el diagnóstico presuntivo de bronquiolitis obliterante se basa en el cuadro clínico. Los datos clínicos que plantean el diagnóstico son la obstrucción considerable de la circulación del aire en el paciente sin antecedente de tabaquismo, la obstrucción relacionada con producción de esputo mínima o sin ella, así como la irreversibilidad o poca reversibilidad de la obstrucción en respuesta a los broncodilatadores. Durante la auscultación del tórax puede escucharse una sibilancia muy característica a la mitad de la inspiración. Existe seguridad en el diagnóstico si la enfermedad evoluciona en unos meses y si se acompaña de una enfermedad viral, exposición a gases tóxicos, artritis reumatoide, uso de penicilamina o enfermedad injerto contra huésped después del trasplante de médula ósea. Es posible que no se realice el diagnóstico en las formas leves de la enfermedad y en los casos que ocurren en fumadores.

El tratamiento de la bronquiolitis obliterante suele ser ineficaz, aunque con mucha frecuencia se utilizan los esteroides. Al inicio se utilizan dosis altas de esteroides (v.gr., prednisona, en dosis de 1 mg/kg/día por vía oral) en un intento para suprimir la reacción inflamatoria dentro y alrededor de los bronquiolos. Aunque a menudo los esteroides son benéficos en la neumonía organizada de la bronquiolitis obliterante, rara vez son útiles para otras formas de la enfermedad. Los broncodilatadores pueden proporcionar cierta mejoría de los síntomas, y el oxígeno suplementario está indicado en el paciente con hipoxemia crónica.

Reconocimientos

Figura 1 Al Miller. Modificada de 'Quantitative Relationships between Cigarette Smoking and Ventilatory Function', por B. Burrows, R.J. Knudson, M.G. Cline, y cols, en *American Review of Respiratory Disease* 115: 195, 1977. Utilizada con autorización.

Figura 2 Al Miller. Modificada de 'The Natural History of Chronic Airflow Obstruction', por C. Fletcher y R. Peto, en *British Medical Journal* 1: 1645, 1977. Utilizada con autorización.

Figuras 3 a 5 Dana Burns-Pizer. Las microfotografías del enfisema centriacinar y panacinar de la Figura 5 fueron tomadas de *Chronic Airflow Obstruction in Lung Disease*, por W.M. Thurlbeck. WB Saunders Co, Philadelphia, 1976, p 102. Utilizada con autorización.

Figura 9 Andrew Christie. Micrografías electrónicas de 'Cystic Fibrosis en Adults: 75 Cases and a Review of 232 Cases in the Literature', por P.A. di Sant'Agnese y P.B. Davis, en *American Journal of Medicine* 66: 121, 1979. © 1977 American Association for the Advancement of Science.

Bibliografía

1. Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS, et al: Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 148:38,1993
2. Weiss ST, Tager IB, Schenker M, et al: The health effects of involuntary smoking. *Am Rev Respir Dis* 128:933, 1983
3. Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1:1645,1977
4. Bates DV: The fate of the chronic bronchitic: a report of the ten-year follow-up in the Canadian Department of Veteran's Affairs coordinated study of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 108:1043,1973
5. National Center for Health Statistics: Current estimates from the National Health Interview Survey, 1990. *Vital and Health Statistics* 10(181):95,1991
6. National Center for Health Statistics: Advance report of final mortality statistics, 1989. *Monthly Vital Statistics Report* 40(8-suppl2):27 , 1992
7. U.S. Public Health Service: Task Force Report: Epidemiology of Respiratory Diseases, 1980. NIH Publication No 81-2019
8. Lebowitz MD, Burrows B: Quantitative relationships between cigarette smoking and chronic productive cough. *Int J Epidemiol* 6:107,1977
9. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L, et al: Relation of smoking and age to emphysema: whole-lung section study. *N Engl J Med* 286:853, 1972

10. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, et al: Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 115:195,1977
11. Speizer FE, Tager IB: Epidemiology of chronic mucus hypersecretion and obstructive airways disease. *Epidemiol Rev* 1:124, 1979
12. Lebowitz MD, Postma DS, Burrows B: Adverse effects of eosinophilia and smoking on the natural history of newly diagnosed chronic bronchitis. *Chest* 108:55, 1995
13. Brown CA, Crombie IK, Smith WCS, et al: The impact of quitting smoking on symptoms of chronic bronchitis: results of the Scottish Heart Health Study. *Thorax* 46:112, 1991
14. Burrows B, Earle RH: Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. *N Engl J Med* 280:397, 1969
15. Eidelman DH, Ghezzo H, Kim WD, et al: The destructive index and early lung destruction in smokers. *Am Rev Respir Dis* 144:156,1991
16. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB: Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 291:755,1974
17. Niewoehner DE, Kleinerman J: Morphologic basis of pulmonary resistance in the human lung and effects of aging. *J Appl Physiol* 36:412,1974
18. Niewoehner DE, Knake JD, Kleinerman J: Peripheral airways as a determinant of ventilatory function in the human lung. *J Clin Invest* 60:139,1977
19. Adesina AM, Vallyathan V, McQuillen EN, et al: Bronchiolar inflammation and fibrosis associated with smoking: a morphologic cross-sectional population analysis. *Am Rev Respir Dis* 143:144,1991

20. Snider GL: Emphysema: the first two centuries-and beyond: a historical overview, with suggestions for future research (pt 2). *A.m Rew RespirDis* 146:1615,1992
21. Tetley TD: Proteinase imbalance: its role in lung disease. *Thorax* 48:560, 1993
22. Laurell CB, Eriksson S: The electrophoretic ??-globulin pattern of serum in ??-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 15:132,1963
23. Reid L: Pathology of chronic bronchitis. *Lancet* 1:275, 1954
24. Takizawa T, Thurlbeck WM: Muscle and mucous gland size in the major bronchi of patients with chronic bronchitis, asthma, and asthmatic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 104:331,1971
25. Di Stefano A, Turato G, Maestrelli P, et al: Airflow limitation in chronic bronchitis is associated with T-lymphocyte and macrophage infiltration of the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 153:629,1996
26. Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL, et al: Centrilobular and panlobular emphysema in smokers: two distinct morphologic and functional tentities. *Am Rev Respir Dis* 144:1385,1991
27. 27.Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, et al: Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1666,1995
28. Thurlbeck WM, simon G: Radiographic appearance of the chest in emphysema. *AJR Am J Roentgenol* 130:429 , 1978
29. Miniati M, Filippi E, Falaschi F, et al: Radiologic evaluation of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease: chest radiography versus high resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1359,1995

30. Gurney JW ,Jones KK, Robbins RA, et al: Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology* 183:457,1992
31. Klein Js, Gamsu G, Webb WR, et al: High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity .*Radiology* 182:817, 1992
32. Mountain R; Zwillich C, Weil J: Hypoventilation in obstructive lung disease: the role of familial factors *N Engl J Med* 298:521,1978
33. Phillipson EA, Goldstein RS: Breathing during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 85(suppl6):24S, 1984
34. Mitchell RS, stanford RE, silvers GW, et al: The right ventricle in chronic airway obstruction: a clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis* 114:147,1976
35. Marcus JH, McLean RL, Duffell GM, et al: Exercise performance in relation to the pathophysiologic type of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 49:14, 1970
36. Owens GR, Rogers RM, Pennock BE, et al: The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 310:1218,1984
37. Lehmann D, Coakley KJ, Coakley CA, et al: Reduction in the incidence of acute bronchitis by an oral *Haemophilus influenzae* vaccine in patients with chronic bronchitis in the highlands of Papua New Guinea. *Am Rev Respir Dis* 144:324,1991
38. Van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CLA, et al: Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. *BMJ* 303:1426, 1991
39. Lefcoe NM, Toogood JH, Blennerhassett G, et al: The addition of an aerosol anticholinergic to an oral beta agonist plus theophylline in asthma and bronchitis: a double-blind single dose study. *Chest* 82:300,1982

40. Sahn SA: Corticosteroids in chronic bronchitis and pulmonary emphysema. *Chest* 73:389,1978
41. Mendella LA, Manfreda J, Warren CPW, et al: steroid response in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 96:17,1982
42. Thompson AB, Mueller MB, Heires AJ, et al: Aerosolized beclomethasone in chronic bronchitis: improved pulmonary function and diminished airway inflammation. *Am Rev Respir Dis* 146:389, 1992
43. Wiest PM, Flanigan TM, Salata RA, et al: Serious infectious complications of corticosteroid therapy for COPD. *Chest* 95:1180,1989
44. Albert RK, Martin TR, Lewis SW: Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 92:753,1980
45. Medical Research Council: Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. *Br Med J* 1:1317,1966
46. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al: Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 4:265, 1969
47. Corriveau ML, Minh V-D, Dolan GF: Long-term effects of hydralazine on ventilation and blood gas values in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Med* 83:886, 1987
48. Rubin LJ: Vasodilators and pulmonary hypertension: where do we go from here? (editorial). *Am Rev Respir Dis* 135:287,1987
49. Shephard RJ: Exercise and chronic obstructive lung disease. *Exerc Sport Sci Rev* 4:263,1976
50. Pardy RL, Rivington RN, Despas PJ, et al: The effects of inspiratory muscle training on exercise performance in chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 123:426, 1981

51. Braun NMT, Marino WD: Effect of daily intermittent rest of respiratory muscles in patients with severe chronic airflow limitation (CAL). Chest 85 (suppl):59S, 1984
52. Medical Research Council Working Party: Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1:681, 1981
53. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 93:391, 1980
54. Yaeger ES, Goodman S, Hoddes E, et al: Oxygen therapy using pulse and continuous flow with a transtracheal catheter and a nasal cannula. Chest 106:854, 1994
55. McKenna RJ Jr, Brenner M, Gelb AF, et al. A randomized, prospective trial of stapled lung reduction versus laser bullectomy for diffuse emphysema. J Thorac Cardiovasc surg 111:317, 1996
56. Sciurba FC, Rogers RM, Keenan RJ, et al: Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. N Engl J Med 334:1095, 1996
57. Gaissert HA, Trulock EP, Cooper JD, et al: Comparison of early functional results after volume reduction or lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc surg 111:296, 1996
58. Low DE, Trulock EP, Kaiser LR, et al: Morbidity , mortality , and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. J Thorac Cardiovasc surg 103:1119, 1992
59. Ogushi F, Fells GA, Hubbard RC, et al: Z-type α_1 -antitrypsin is less competent than M1-type α_1 -antitrypsin as an inhibitor of neutrophil elastase. J Clin Invest 80:1366, 1987
60. Weitz JI, Silverman EK, Thong B, et al: Plasma levels of elastase-specific fibrinopeptides correlate with proteinase inhibitor phenotype: evidence for increased elastase activity in subjects with homozygous and heterozygous deficiency of α_1 -proteinase inhibitor. J Clin Invest 89:766, 1992

61. Hubbard RC, Fells G, Gadek J, et al: Neutrophil accumulation in the lung in α 1-antitrypsin deficiency: spontaneous release of leukotriene B₄ by alveolar macrophages. *J Clin Invest* 88:891, 1991
62. Shin MS, Ho K-J: Bronchiectasis in patients with α 1-antitrypsin deficiency: a rare occurrence? *Chest* 104:1384,1993
63. Black LF, Kueppers F: Alpha1-antitrypsin deficiency in nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 117:421, 1978
64. Bruce RM, Cohen BH, Diamond EL, et al: Collaborative study to assess risk of lung disease in Pi MZ phenotype subjects. *Am Rev Respir Dis* 130:386.1984
65. Tatján E, Magyar P, Vácz Z, et al: Longitudinal lung function study in heterozygous PiMZ phenotype subjects. *Eur Respir J* 7:2199,1994
66. Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, et al: Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha1-antitrypsin deficiency. *JAMA* 260:1259,1988
67. Stone PJ, Morris TA III, Franzblau C, et al: Preliminary evidence that augmentation therapy diminishes degradation of cross-linked elastin in alpha-1-antitrypsin-deficient humans. *Respiration* 62:76, 1995
68. Snider GL, Lucey EC, Stone PJ: Pitfalls in antiprotease therapy of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 150:S131, 1994
69. Knoell DL, Wewers MD: Clinical implications of gene therapy for alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest* 107:535,1995
70. Simon G: Radiology and emphysema. *Clin Radiol* 15:293, 1964
71. Gaensler EA, Cugell DW, Knudson RJ, et al: Surgical management of emphysema. *Clin Chest Med* 4:443, 1983

72. Nickoladze GD: Functional results of surgery for bullous emphysema. *Chest* 101:119,1992
73. Nagaki M, Shimura S, Tanno Y, et al: Role of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in the development of bronchiectasis. *Chest* 102:1464,1992
74. Richman-Eisenstat JBY, Jorens PG, Hébert CA, et al: Interleukin-8: an important chemoattractant in sputum of patients with chronic inflammatory airway diseases. *Am J Physiol* 264:L413, 1993
75. Lloberes P, Montserrat E, Montserrat JM, et al: Sputum sol phase proteins and elastase activity in patients with clinically stable bronchiectasis. *Thorax* 47:88, 1992
76. Fahy JV, Schuster A, Ueki I, et al: Mucus hypersecretion in bronchiectasis: the role of neutrophil proteases. *Am Rev Respir Dis* 146:1430,1992
77. McGuinness G, Naidich DP, Leitman BS, et al: Bronchiectasis: CT evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 160:253, 1993
78. Rivera M, Nicotra MB: *Pseudomonas aeruginosa* mucoid strain: its significance in adult chest diseases. *Am Rev Respir Dis* 126:833, 1982
79. Hartman TE, Swensen SJ, Williams DE: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex: evaluation with CT. *Radiology* 187:23,1993
80. Shadick NA, Fanta CH, Weinblatt ME, et al: Bronchiectasis: a late feature of severe rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 73:161,1994
81. Warwick WJ, Pogue RE: Cystic fibrosis: an expanding challenge for internal medicine. *JAMA* 238:2159,1977

82. Tsui L-C: The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med* 151:S47, 1995
83. Frizzell RA: Functions of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein. *Am J Respir Crit Care Med* 151:S54, 1995
84. Johansen HK, Nir M, Høiby N, et al: Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for $\Delta F508$ mutation. *Lancet* 337:631, 1991
85. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med* 329:1308, 1993
86. Augarten A, Kerem B, Yahav Y, et al: Mild cystic fibrosis and normal or borderline sweat test in patients with the $\Delta F3849 + 10 \text{ kb } C \rightarrow T$ mutation. *Lancet* 342:25, 1993
87. Gan K-H, Veeze HJ, van den Ouweland AMW, et al: A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Engl J Med* 333:95, 1995
88. Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, et al: A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *N Engl J Med* 331:974, 1994
89. Hutcheson PS, Rejent AJ, Slavin RG: Variability in parameters of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 88:390, 1991
90. Thomas J, Cook DJ, Brooks D: Chest physical therapy management of patients with cystic fibrosis: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:846, 1995
91. Arens R, Gozal D, Omlin KJ, et al: Comparison of high frequency chest compression and conventional chest physiotherapy in hospitalized patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1154, 1994
92. Touw DJ, Brimicombe RW, Hodson ME, et al: Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 8:1594, 1995

93. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al: Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 331:637,1994
94. Laube BL, Aud RM, Shields DE, et al: Effect of rhDNase on airflow obstruction and mucociliary clearance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 153:752, 1996
95. Birrer P: Proteases and antiproteases in cystic fibrosis: pathogenetic considerations and therapeutic strategies. *Respiration* 62(suppl 1):25, 1995
96. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, et al: Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 332:848, 1995
97. Lawrence R, Sorrell T: Eicosapentaenoic acid in cystic fibrosis: evidence of a pathogenetic role for leukotriene B₄. *Lancet* 342:465, 1993
98. Piper AJ, Parker S, Torzillo PJ, et al: Nocturnal nasal IPPV stabilizes patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure. *Chest* 102:846,1992
99. Kerem E, Reisman J, Corey M, et al: Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 326:1187, 1992
100. Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, et al: Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:224,1995
101. Knowles MR, Olivier K, Noone P, et al: Pharmacologic modulation of salt and water in the airway epithelium in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:S65,1995
102. Rich DP, Anderson MP, Gregory RJ, et al: Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrects defective chloride channel regulation in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Nature* 347:358,1990

103. Rosenfeld MA, Yoshimura K, Trapnell BC, et al: In vivo transfer of the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene to the airway epithelium. *Cell* 68:143, 1992
104. Knowles MR, Hohneker KW, Zhou Z, et al; A controlled study of adenoviral-vector-mediated gene transfer in the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 333:823,1995
105. Kartagener M: Zur Pathogenese der Bronchiektasien: 1. Bronchiektasien bei Situs viscerum inversus. *Bieter Klin Tuberk* 83:489,1933
106. Camner P, Mossberg B, Afzelius BA: Evidence of congenitally nonfunctioning cilia in the tracheobronchial tract in two subjects. *Am Rev Respir Dis* 112:807,1975
107. Afzelius BA: A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 193:317,1976
108. Eliasson R, Mossberg B, Camner P, et al: The immotile-cilia syndrome: a congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med* 297:1, 1977
109. Mygind N, Nielsen MH, Pedersen M: Kartagener's syndrome and abnormal cilia. *Eur J Respir Dis* 64(suppl 127):1, 1983
110. de Jongh RU, Rutland J: Ciliary defects in healthy subjects, bronchiectasis, and primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1559,1995
111. Rayner CF, Rutman A, Dewar A, et al: Ciliary disorientation in patients with chronic upper respiratory tract inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 151:800,1995
112. Remy J, Arnaud A, Fardou H, et al: Treatment of hemoptysis by embolization of bronchial arteries. *Radiology* 122:33, 1977

113. Wright JL, Cagle P, Churg A, et al: Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 146:240,1992
114. Müller NL, Miller RR: Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings. *Radiology* 196:3, 1995
115. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, et al: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 312: 152, 1985

Figuras

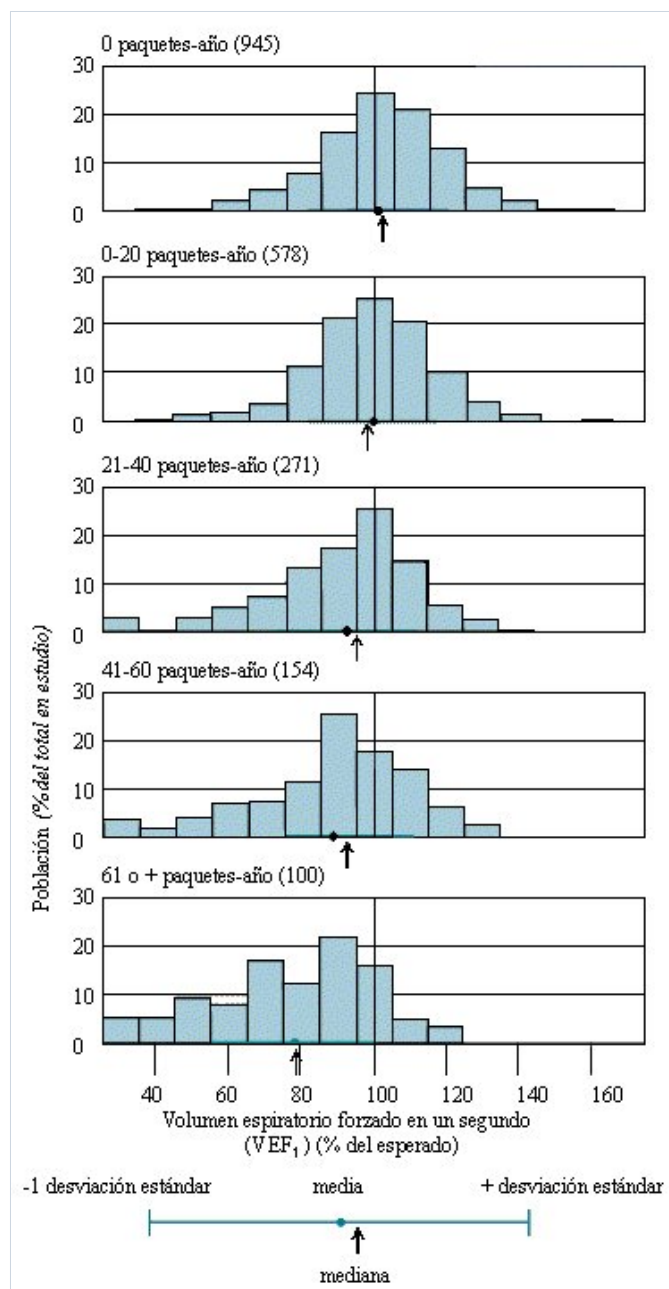


Figura 1 Distribución de los valores de flujo espiratorio. Existe una distribución normal de los valores de flujo espiratorio en los no fumadores, que ha sido medida por el porcentaje esperado del volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF_1). En los fumadores la distribución se desvía hacia valores de VEF_1 más bajos, con una tendencia a los límites más bajos cuando aumenta el número de paquetes-años de tabaquismo.

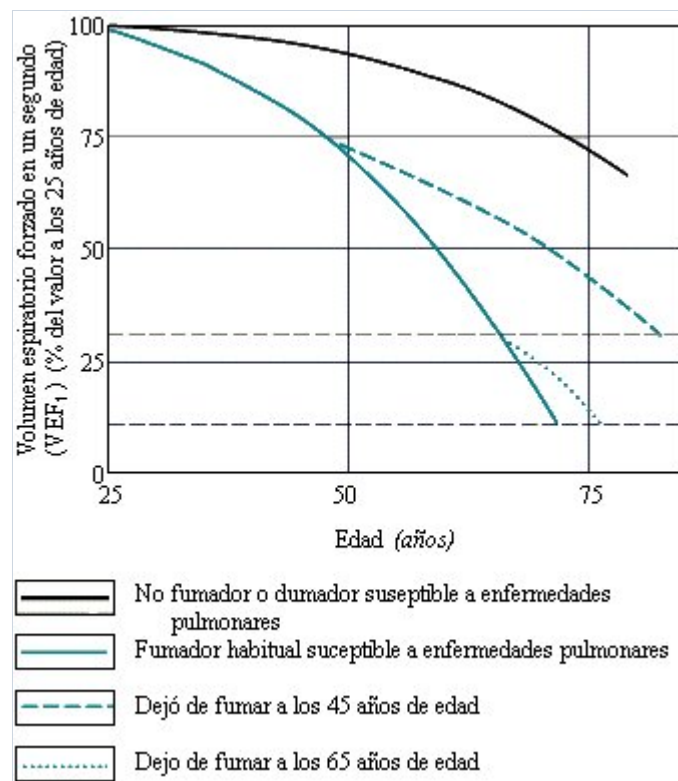


Figura 2 Flujo espiratorio en fumadores El flujo espiratorio, medido por el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF 1), desciende de dos a tres veces más rápido en los fumadores que son susceptibles a tener enfermedad pulmonar obstructiva que en los no fumadores o en los que fuman pero no son susceptibles a enfermedad pulmonar. La interrupción del tabaquismo puede disminuir la velocidad del descenso del VEF 1 en fumadores susceptibles y retardar la aparición de incapacidad o muerte.

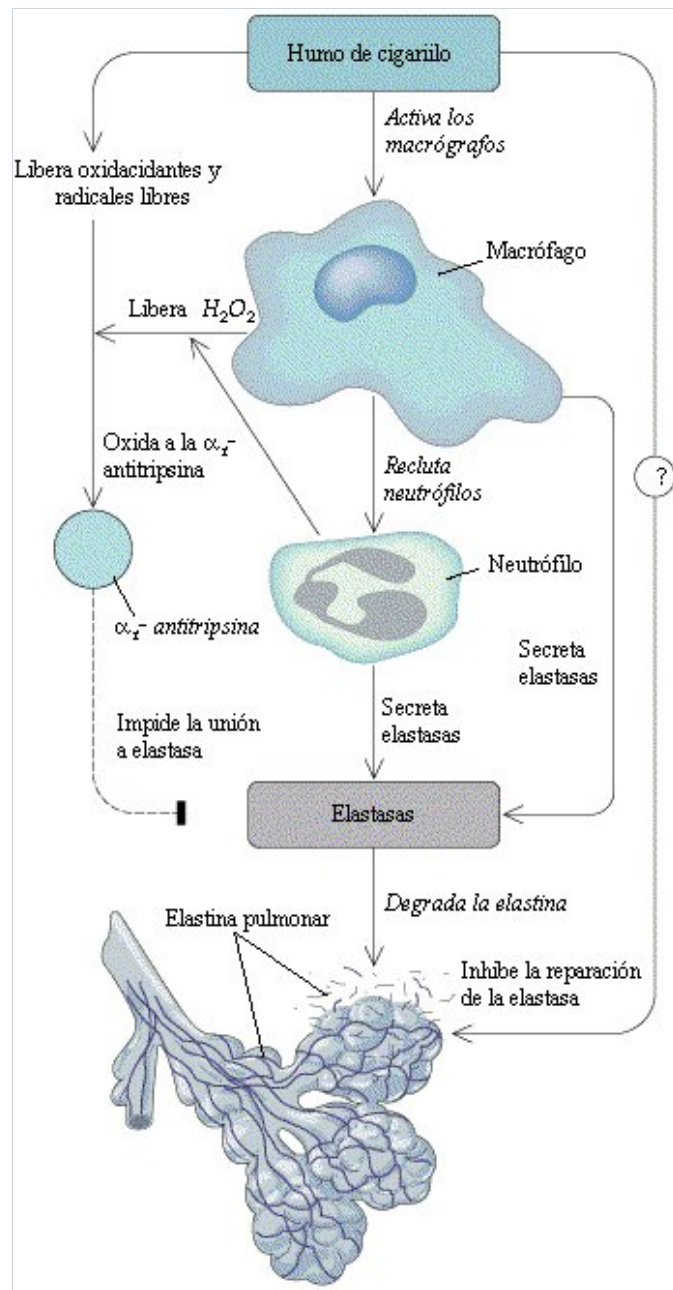


Figura 3 Posibles mecanismos de daño por tabaquismo. El hábito de fumar puede favorecer la degradación de la elastina pulmonar mediante varios mecanismos. Los componentes del humo del cigarrillo activan a los macrófagos, los cuales liberan factores que reúnen a los neutrófilos y los estimulan para liberar elastasas, proteasas que degradan a la elastina pulmonar. Al mismo tiempo, los oxidantes (que se encuentran en el humo del cigarrillo o que se forman por la interacción de los radicales libres del humo del cigarrillo con el peróxido de hidrógeno que es liberado por los macrófagos activados) impiden la función de la α_1 -antitripsina; esta importante antiproteasa ya no puede unirse a la elastina, y se acelera la degradación de esta última. También es posible que el humo del cigarrillo pueda perjudicar la síntesis de elastina nueva mediante la inhibición de algunos procesos enzimáticos.

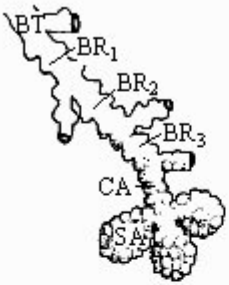
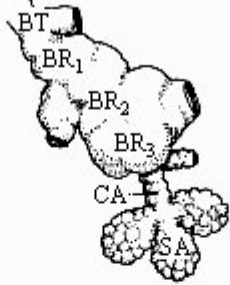
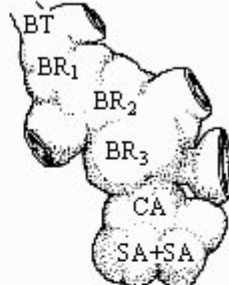
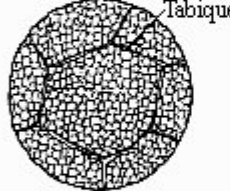
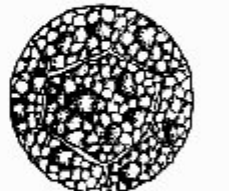
	Normal	Enfisema centroacinar (centrolobulillar)	Enfisema panacinar (panlobulillar)
ESTRUCTURA ACINAR			
PATRON LOBULAR			
EJEMPLOS HISTOPATOLÓGICOS			

Figura 5 Datos patológicos en el enfisema pulmonar En la fila superior se compara la estructura acinar de los pulmones normales con la de los pulmones en pacientes con enfisema centroacinar (centrolobulillar) o panacinar (panlobulillar). El acino normal tiene una estructura muy bien definida que consiste en un bronquiolo terminal (BT), de bronquiolos respiratorios de primero, segundo y tercer orden (BR 1 , BR 2 y BR 3 , respectivamente), de conductos alveolares (CA) y de sacos alveolares (SA). En el enfisema centroacinar existe agrandamiento y destrucción selectiva y predominante de los bronquiolos respiratorios. Por el contrario, el enfisema panacinar se define como agrandamiento y destrucción total de los espacios respiratorios a lo largo de todo el acino. En la fila del centro se ilustran los patrones de destrucción lobulillar. El lobulillo pulmonar normal es una estructura macroscópica cuyos bordes pueden identificarse al observar los tabiques de tejido conjuntivo. En el enfisema centroacinar el sitio de sobredistensión predominante se encuentra en el centro del lobulillo, con poca afección de la periferia (por esto se llama enfisema centrolobulillar). Por el contrario, en el enfisema panacinar o panlobulillar existen cambios destructivos uniformes a lo largo de todo el lobulillo. En la fila de abajo se muestran los cambios histopatológicos de estas lesiones destructoras. Se muestra un corte de pulmón a bajo aumento, de muestras histológicas de un pulmón normal y de los pulmones de pacientes con enfisema centroacinar y panacinar.

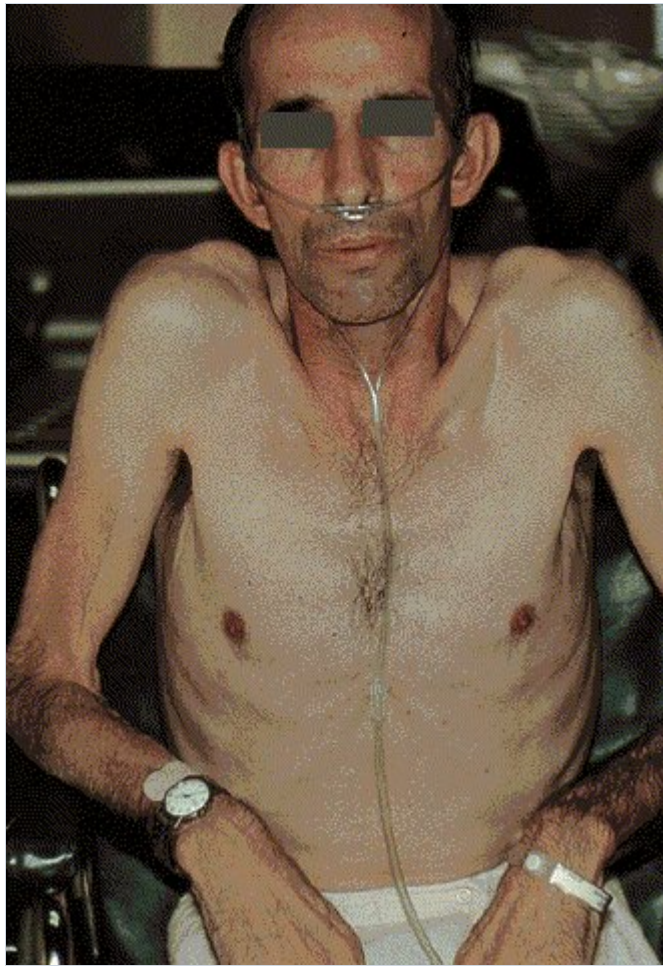


Figura 6a Soplador rosado y abotagado azul En las etapas avanzadas de la obstrucción crónica de la circulación del aire pueden surgir dos tipos clínicos distintos. Los pacientes tipo A (llamados sopladores rosados, a) tienen disnea sin hipoxemia importante y tienden a ser delgados, a tener sobredistensión de los campos pulmonares a la capacidad pulmonar total y a no tener signos de insuficiencia cardíaca derecha. Los pacientes tipo B (llamados abotagados azules, b) se caracterizan por hipoxemia notable con cianosis y edema periférico secundario a insuficiencia cardíaca derecha.

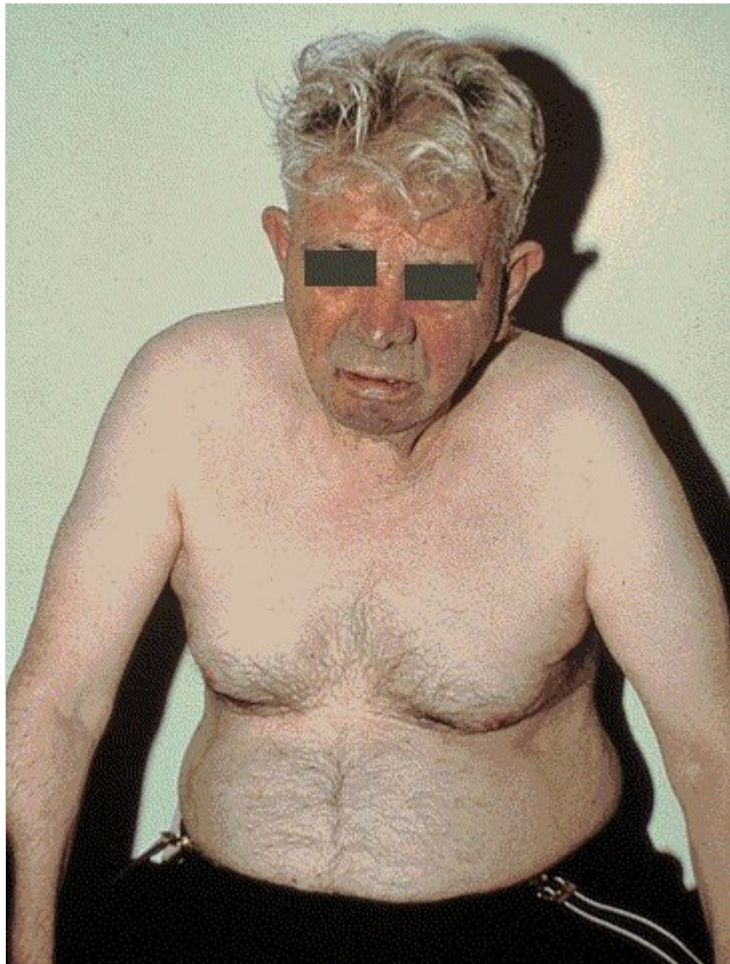


Figura 6b Soplador rosado y abotagado azul En las etapas avanzadas de la obstrucción crónica de la circulación del aire pueden surgir dos tipos clínicos distintos. Los pacientes tipo A (llamados sopladores rosados, a) tienen disnea sin hipoxemia importante y tienden a ser delgados, a tener sobredistensión de los campos pulmonares a la capacidad pulmonar total y a no tener signos de insuficiencia cardíaca derecha. Los pacientes tipo B (llamados abotagados azules, b) se caracterizan por hipoxemia notable con cianosis y edema periférico secundario a insuficiencia cardíaca derecha.

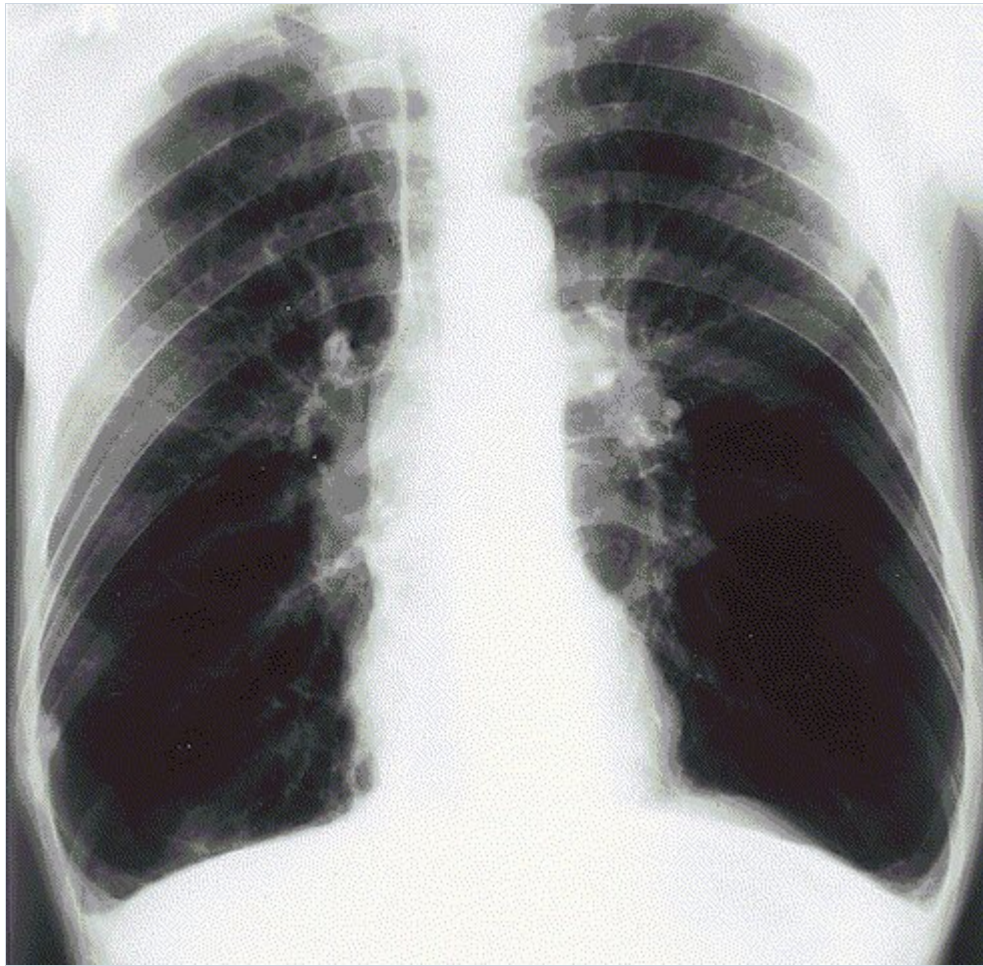


Figura 7 Deficiencia de alfa 1 -antitripsina La radiografía del tórax de un paciente con deficiencia homocigota de alfa1-antitripsina muestra sobredistensión y aumento de la radiolucidez de los campos pulmonares con bulas basales bilaterales. Entre otras observaciones se encuentran la prominencia de las arterias pulmonares centrales y el corte prematuro de las ramas de las arterias pulmonares periféricas, compatibles con hipertensión arterial pulmonar.

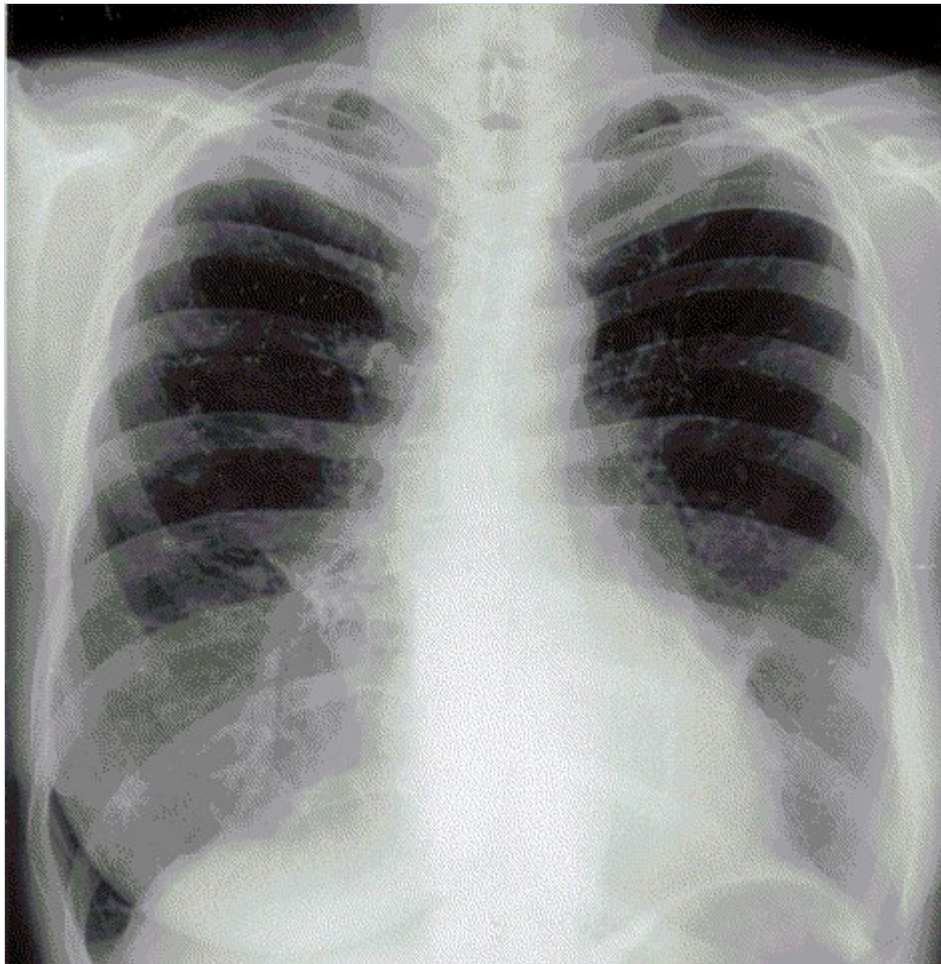


Figura 8a Bronquiectasias Comparación de una radiografía de tórax y una TC en un paciente con hemoptisis, la radiografía solo sugiere un infiltrado en el lóbulo medio derecho, la TC muestra bronquiectasias en el lóbulo medio derecho, que son el origen del sangrado.

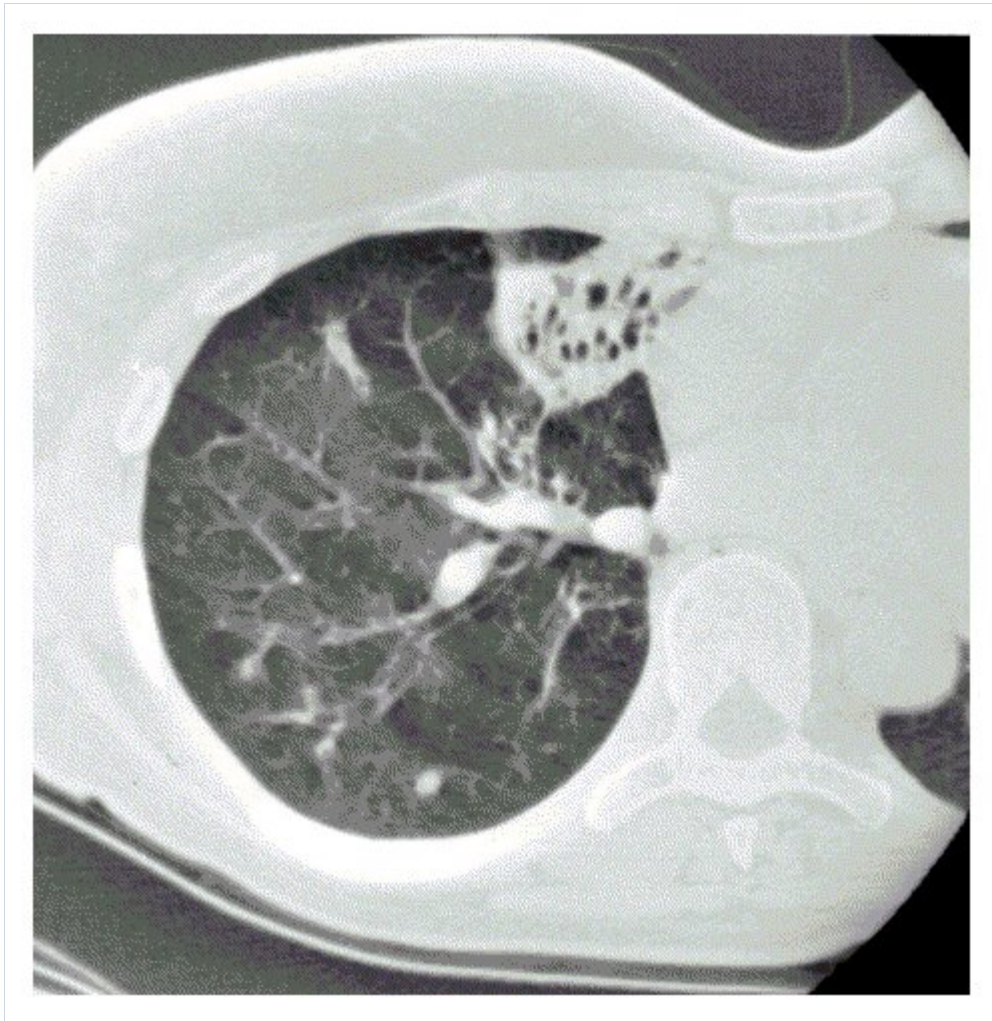


Figura 8b Bronquiectasias Comparación de una radiografía de tórax y una TC en un paciente con hemoptisis, la radiografía solo sugiere un infiltrado en el lóbulo medio derecho, la TC muestra bronquiectasias en el lóbulo medio derecho, que son el origen del sangrado.

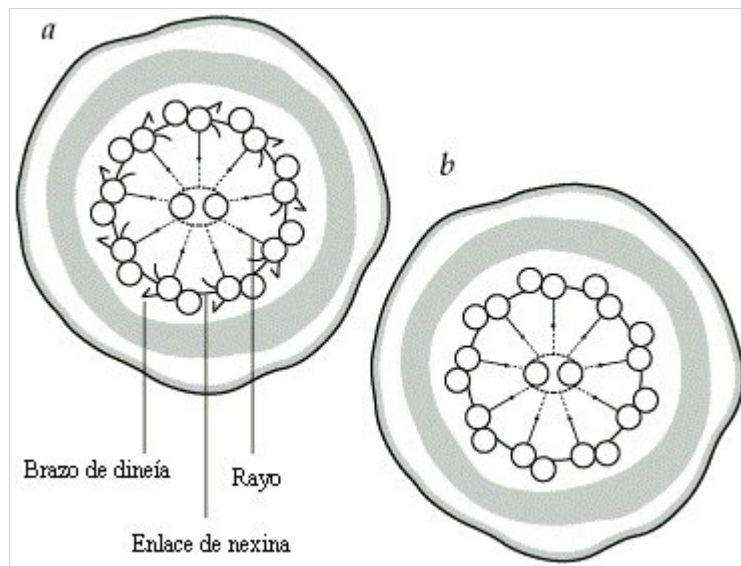


Figura 9 Cortes de espermatozoide normal y en el síndrome de Kartagener El corte transversal de la cola de un espermatozoide normal (a) permite observar los brazos de dineína que se muestran también en el diagrama (b). En el corte transversal de la cola de un espermatozoide de un paciente con síndrome de Kartagener (c), faltan los brazos de dineína; una célula con estas características será inmóvil. Se han observado cambios similares en los cilios de las vías respiratorias y de los senos paranasales en estos pacientes.