

SAM · MEDICINA INTERNA

14

Neumología

10 artículos

Evaluación de la función pulmonar y procedimientos diagnósticos

I EVALUACION DE LA FUNCION PULMONAR Y PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

DR. ERIC G. HONIG

DR. ROLAND H. INGRAM, JR.

Fisiología

CONTROL NEURAL Y FUNCION DE LOS MUSCULOS DE LA RESPIRACION

La inhalación normal requiere que el sistema nervioso se encuentre íntegro desde el nivel y por debajo del bulbo raquídeo, para activar los diversos músculos esqueléticos que expanden la parrilla costal, que a su vez insuflan los pulmones a través de las vías respiratorias. A diferencia de la inhalación silenciosa, la exhalación en reposo es, en condiciones normales, un mecanismo pasivo porque la energía elástica almacenada en los pulmones y la pared torácica durante la inhalación da lugar a que recuperen su posición en reposo. El sistema de control respiratorio se localiza en el bulbo raquídeo, y tiene un ritmo intrínseco. Sin embargo, el bulbo integra numerosas señales extrínsecas que modifican la frecuencia y profundidad de la respiración. Estas influencias extrínsecas incluyen señales provenientes de quimiorreceptores periféricos y centrales, estímulos químicos y hormonales directos, señales de receptores de las vías respiratorias superiores y de receptores intrapulmonares (v.gr., receptores de irritación, receptores juxta-capilares [J] y receptores de estiramiento) a través de nervios aferentes vagales, señales de los nervios espinales aferentes (incluyendo estímulos de las neuronas motoras, que perciben las relaciones de longitud-tensión de las fibras musculares intercostales) y señales concientes e inconscientes de otras regiones del cerebro.¹ El principal músculo de la inspiración es el diafragma, innervado por el nervio frénico (que se origina en las raíces nerviosas cervicales C3-C5). Los músculos intercostales externos, innervados por las raíces nerviosas de los segmentos torácicos, sirven sobre todo para estabilizar la caja torácica contra el colapso respiratorio, el movimiento paradójico hacia adentro de la caja torácica, que de otra manera ocurriría como respuesta a la presión pleural negativa creada durante la inspiración. Los músculos de las vías respiratorias superiores como el geniogloso, el cricofaríngeo y los abductores de la laringe, innervados por diversos nervios craneales, son necesarios para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias extratorácicas.

Las alteraciones de la función mecánica o de la sincronización de cualquiera de los componentes de la respiración normal pueden ocasionar alteraciones en la respiración. Ejemplos de tales alteraciones se observan en los síndromes obstructivos de apnea del sueño, en los que la sincronización y la actividad de

los músculos de las vías respiratorias superiores son insuficientes para mantener la permeabilidad de la hipofaringe; en individuos cuadripléjicos, en quienes la ausencia de actividad inspiratoria por los músculos produce un movimiento paradójico hacia adentro de la pared torácica; y en las parálisis diafragmáticas, en las que la presión pleural negativa creada por los músculos intercostales y accesorios al expandir el tórax produce un movimiento paradójico hacia adentro de la pared abdominal durante la inhalación.

En respuesta al aumento de las demandas ventilatorias, como ocurre durante el ejercicio, pueden entrar en actividad grupos musculares adicionales. La exhalación puede convertirse en un proceso activo que incluye los músculos intercostales internos y varios músculos abdominales. Además, los músculos inspiratorios, que en condiciones normales se encuentran en estado latente o mínimamente activos durante la respiración tranquila (v.gr., músculos cervicales accesorios y de las narinas) son reclutados para aumentar el esfuerzo inspiratorio.

VENTILACION

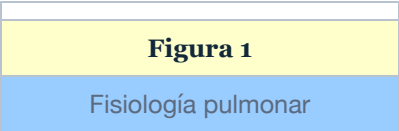
El volumen de aire que entra y sale de los pulmones cada minuto se denomina ventilación por minuto (V_E). En forma convencional, la ventilación por minuto se calcula recolectando el volumen de gas exhalado durante un minuto. Durante cualquier intervalo, el volumen de gas exhalado difiere un poco del volumen del gas inhalado porque la cantidad de CO_2 transferido de la sangre capilar al alveolo no corresponde en forma precisa con la cantidad de O_2 transferido del alveolo a la sangre capilar. La relación entre el CO_2 excretado (que se denomina producción de bióxido de carbono) y el O_2 absorbido (que se denomina consumo de oxígeno) es la relación de intercambio respiratorio, o R. Este valor está determinado principalmente por el combustible empleado en el metabolismo celular, y es de 0.7 si la dieta es pura en grasas, 1.0 con una dieta pura en carbohidratos y de 0.8 con una dieta balanceada. La alimentación después del ayuno ocasiona que la R sea mayor de 1.0, lo mismo que el metabolismo anaeróbico. La ventilación por minuto se expresa como el volumen en litros por minuto, y puede calcularse multiplicando la frecuencia respiratoria (f) por el volumen corriente (V_T), que corresponde al volumen de aire espirado con cada respiración normal. Los valores en reposo típicos en el adulto son los siguientes: frecuencia respiratoria, 14 respiraciones/minuto; volumen corriente, 400 ml/respiración; y ventilación minuto, 5.6 L/min. Sin embargo, puede esperarse una variación considerable en estos volúmenes en personas normales y en las mismas personas durante el día.² La porción de la ventilación minuto que en realidad se equilibra con el gas alveolar se denomina ventilación alveolar (V_A); el resto de la V_E no participa en el intercambio gaseoso y se conoce como espacio muerto (VD).

Espacio muerto

El espacio muerto es de dos tipos: anatómico y funcional (también llamado fisiológico). El espacio muerto anatómico es la porción del volumen corriente inspirado que no se comunica con alveolos perfundidos y que por lo tanto no participa en el intercambio de gases. El espacio muerto anatómico consiste en el árbol traqueobronquial desde la orofaringe y la nasofaringe hasta los bronquiolos

terminales sin alveolos. El volumen del espacio muerto anatómico en mililitros es m s o menos equivalente al peso corporal magro de una persona en libras.

Se requiere un determinado volumen del gas de cada respiración para llenar el espacio muerto anatómico [ver figura 1]. Para un V_E determinado, la respiración rápida y superficial desperdicia un mayor porcentaje de la ventilación por minuto porque el éspacio muerto anatómico se ventila con m s frecuencia. Por el contrario, para un V_E específico, la ventilación alveolar ser mayor cuando la respiración sea lenta y profunda. Por lo tanto, la combinación particular de frecuencia respiratoria y volumen corriente utilizada para alcanzar cualquier ventilación por minuto constituye un indicador importante de la ventilación alveolar, así como de la ventilación del espacio muerto. Además, la ventilación del espacio muerto puede ser causada por desigualdades en la distribución de la ventilación y perfusión alveolar. Ciertas regiones pulmonares tienen mayor ventilación que perfusión. El exceso de ventilación regional en relación a la circulación puede considerarse como desperdiciada, aunque en la mayoría de los estados patológicos el desequilibrio es causado por deficiencias regionales en la perfusión, más que por ventilación excesiva.



El espacio muerto funcional de la ventilación es la suma del exceso de ventilación en relación con la perfusión para todas las unidades pulmonares en donde la relación ventilación a perfusión (V/Q) es significativamente mayor a 1.

El espacio muerto puede evaluarse midiendo la concentración fraccional de CO_2 en el gas exhalado (F_{ECO_2}) Y calculando la concentración iraccionada de CO_2 en el gas alveolar (F_{ACO_2}). La F_{ACO_2} se calcula suponiendo que existen condiciones ideales en el aire alveolar, en el que los valores de tensión de bióxido de carbono en sangre arterial (P_ACO_2) son iguales a los valores de tensión de bióxido de carbono en aire alveolar (P_ACO_2). La V_D/V_T global, también conocida como relación de espacio muerto, se calcula de la siguiente manera:

$\frac{(F_ACO_2 - \frac{1}{4} F_{ECO_2})}{F_ACO_2}$

El valor normal de V_D/V_T es menor de 0.4. El mayor trabajo impuesto por una V_D/V_T alta contribuye en forma significativa a la disnea y con frecuencia a la falla respiratoria en la enfermedad pulmonar clínica.³

Ventilación alveolar

La ventilación alveolar puede considerarse como aquella porción de la ventilación minuto que alcanza el equilibrio con el gas alveolar. El principio de su medición es igual al de cualquier prueba de depuración fisiológica:

V_A	=	$K(V_{CO_2}/P_{ACO_2})$

En donde V_{CO_2} es igual a $V_E \times F_{ECO_2}$ y representa la cantidad de CO_2 (en ml min) producido por el metabolismo del organismo, la P_{ACO_2} es igual a la P_{ACO_2} , y K es una constante (igual a 0.863) que refleja el hecho de que el intercambio gaseoso ocurre a la temperatura corporal normal en condiciones de saturación completa con agua. Este enfoque es idéntico en concepto al método utilizado para medir la depuración renal de cualquier sustancia:

D	=	UV/P

En donde D representa la depuración (análoga al V_A), UV es la concentración urinaria multiplicada por el volumen de orina por unidad de tiempo (análoga al V_{CO_2}), y P es la concentración plasmática de la sustancia (análoga a la P_{ACO_2})

La fórmula de la ventilación alveolar implica que para cualquier nivel de producción de CO_2 determinado (V_{CO_2}), la PCO_2 alveolar (y arterial) depender del nivel de ventilación alveolar. Debido a que los mecanismos fisiológicos actúan en condiciones normales para mantener la concentración de P_{ACO_2} a pesar de que ocurran cambios importantes en la producción metabólica de CO_2 , la elevación de la P_{ACO_2} (>45 mm Hg) se denomina hipoventilación (de una forma análoga a la elevación de la creatinina como indicador de hipofunción renal), y a los valores bajos de P_{ACO_2} (ó 35 mm Hg) se les denomina hiperventilación.

En condiciones normales, los pulmones son el único sistema del organismo perfundido por el gasto cardíaco completo. La circulación pulmonar permite que la sangre venosa mezclada se ponga en contacto con una extensa red capilar, brindando una gran oportunidad para su equilibrio con el gas alveolar. Una característica importante de la circulación pulmonar es que su perfusión se lleva a cabo a una presión media que equivale aproximadamente a una cuarta o una quinta parte de la presión de la circulación sistémica. En el ser humano en posición erecta, estas presiones más bajas producen hipoperfusión relativa de las regiones apicales pulmonares y perfusión aumentada de las regiones basales. Durante el ejercicio el aumento en el gasto cardíaco produce presiones de perfusión más elevadas que reclutan capilares adicionales, sobre todo en las regiones apicales, lo que produce una distribución más homogénea de la perfusión.⁴

DISTRIBUCION DE LA VENTILACION

Así como la función óptima de la circulación pulmonar consiste en realizar el máximo contacto entre la sangre venosa mixta y el gas alveolar, la función óptima de las numerosas generaciones de vías respiratorias y sus alveolos es producir el máximo contacto entre el gas alveolar y la sangre capilar pulmonar. A frecuencias normales de respiración, dos factores son importantes para calcular la distribución de la ventilación: la resistencia (R) de las vías respiratorias y la complianza (C) de los alveolos que ventilan [ver figura 2]. La resistencia se refiere a la presión que debe ejercerse para alcanzar una velocidad determinada en el flujo de gas a través de las vías respiratorias. La complianza se refiere a la capacidad de expansión de las unidades pulmonares distales y se define como el cambio en el volumen pulmonar que se produce por un cambio en la unidad de presión. La influencia de la resistencia y complianza puede expresarse por su producto, $R \times C$, que se describe como constante de tiempo porque su valor se expresa en unidades de tiempo (v.gr., segundo). Suponiendo que los volúmenes preinspiratorios son iguales, cualquier región pulmonar con una gran constante de tiempo recibir menos ventilación por unidad de tiempo, en comparación con las unidades con constantes de tiempo pequeñas. En caso de enfermedad, las constantes de tiempo se distribuyen en forma heterogénea en todo el tejido pulmonar porque diferentes regiones del pulmón tienen grados variables de tono del músculo liso bronquial, del (edema de la mucosa o secreciones retenidas en el interior de la luz bronquial (factores que contribuyen al aumento de la resistencia), así como grados variables de adaptabilidad anormal de las unidades alveolares, que producen mayor o menor complianza. Como resultado, la distribución de la ventilación no es uniforme.⁵ Otra causa de distribución desigual de la ventilación es el gradiente normal en la presión pleural que existe desde las regiones apicales hasta la base de los pulmones en los humanos en posición erecta. Debido a la masa pulmonar, la presión pleural en la base es menos negativa que en las regiones apicales; de aquí que las unidades apicales se encuentren más dilatadas y sean menos distensibles que sus contrapartes en las bases pulmonares. Durante la inspiración la presión pleural disminuye en la misma proporción en ambos polos del pulmón, pero en vista de que el pex es menos distensible, existe menos ventilación por unidad de volumen en las unidades apicales del pulmón que en la base.

Figura 2
Estudios de unidad pulmonar

RELACIONES VENTILACION-PERFUSION

Las relaciones elevadas de ventilación-perfusión (V_A/Q) contribuyen a aumentar el espacio muerto funcional y la ventilación desperdiciada. Las relaciones V_A/Q bajas provocan intercambio alveolo capilar parecido al de la sangre venosa mixta, efecto denominado mezcla venosa. Si toda la ventilación alveolar y el gasto cardíaco estuvieran aquí librados en forma regional, el pulmón sería un intercambiador de gas perfecto, y la relación V_A/Q sería de 1 en todo el pulmón. Sin embargo, en el humano normal en posición erecta, los efectos gravitacionales sobre el pulmón y su perfusión provocan un desequilibrio en la ventilación y la perfusión. En el apex existe una relación V_A/Q alta, de modo que parte de la ventilación se desperdicia. En la base las relaciones V_A/Q son bajas, lo que significa que parte del lecho capilar pulmonar recibe un contenido de oxígeno menor al normal.

Diversos mecanismos fisiológicos actúan para disminuir al mínimo la desigualdad en la relación ventilación perfusión. La hipoxia alveolar que ocurre en regiones con relación V_A/Q baja produce vasoconstricción hipóxica, permitiendo que la sangre se desvíe hacia regiones mejor oxigenadas. Así mismo, la hipocapnia que ocurre en aquellas regiones con V_A/Q elevada produce broncoconstricción hipocápnica, lo que permite la desviación de la ventilación hacia regiones mejor perfundidas. Sin embargo, con frecuencia estos mecanismos compensatorios son superados durante las enfermedades. El aumento en la ventilación minuto puede compensar en parte el desperdicio de ventilación, pero muchas enfermedades que aumentan el espacio muerto funcional (v.gr., enfermedad pulmonar obstructiva crónica) aumentan también el trabajo necesario para respirar y como resultado no puede aumentarse la ventilación total en forma significativa sin un esfuerzo importante. Es difícil que pueda mantenerse normal la $P_A\text{CO}_2$ cuando existe una cantidad importante de espacio muerto.⁶

Evaluación del intercambio gaseoso

DIFERENCIA ALVEOLO-ARTERIAL DE OXIGENO

La función principal de los pulmones consiste en reponer el suministro de oxígeno en la sangre y eliminar el bióxido de carbono producido por la actividad metabólica normal. La cuantificación de las presiones parciales de oxígeno y bióxido de carbono en la sangre arterial resulta esencial para evaluar esta función. Además de estas determinaciones iniciales, puede obtenerse información adicional mediante el cálculo de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno ($A\text{-aDO}_2$). Este concepto es de particular utilidad como un medio para evaluar la función de intercambio gaseoso pulmonar y distinguir entre los diversos mecanismos fisiopatológicos de la hipoxemia. La $A\text{-aDO}$, se define como la diferencia entre la

presión parcial de oxígeno en el alveolo y la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (P_{AO_2} - P_{AO_2}). Usando la ecuación del gas alveolar y suponiendo una $R=0.8$ y una $P_ACO_2=P_ACO_2$ normal de reposo, la P_{AO_2} puede calcularse en forma simple como:

P_{AO_2}	=	$P_{iO_2} - (P_ACO_2 \times 1.2)$

en donde P_{iO_2} representa la tensión inspirada de oxígeno a temperatura corporal, saturada con agua. El valor medido de P_{AO_2} se resta del valor calculado de P_{AO_2} para obtener la $A-aDO_2$. Los valores normales de la $A-aDO_2$ aumentan de manera lineal con la edad debido a una disminución de la P_{AO_2} sin cambios sustanciales en la P_{AO_2} . Los valores promedio de la $A-aDO_2$ oscilan de aproximadamente 9 mm Hg a los 20 años de edad hasta 15 mm Hg a los 70 años.

Se observan valores anormalmente elevados de $A-aDO_2$ en diversos estados asociados con hipoxernia, incluyendo desigualdad de la relación ventilación perfusión, presencia de cortocircuitos de derecha-izquierda, y trastornos en la difusión a través de la membrana alveolo-capilar. Otras causas de hipoxemia, como la hipoventilación y la baja concentración de O_2 , inspirado, no producen aumentos en la $A-aDO_2$. Si la $A-aDO_2$ se encuentra elevada en un individuo que respira aire ambiente, la disminución en la P_{AO_2} puede corregirse con facilidad al aumentar la concentración de O_2 en el gas inspirado, siempre que la desigualdad en la relación ventilación-perfusión o los defectos en la difusión sean los responsables del desperdicio de riego sanguíneo. Sin embargo, si la elevación $A-aDO_2$ y la hipoxemia se deben a cortocircuitos, la respuesta de la P_{AO_2} al aumento de oxígeno ser mínima o nula [ver tabla 1].

Tabla 1 Clasificación de la hipoxemia

<i>Causa</i>	<i>Ejemplo</i>	<i>P_aO₂</i>	<i>P_aCO₂</i>	<i>A-aDO₂</i>	<i>Respuesta al FIO₂</i>
Presión baja del oxígeno inspirado	Montañas	-	Normal o -	Normal	Buena
Hipoventilación	Sobredosis por drogas o fármacos	-		Normal	Buena
Deterioro de la difusión	Fibrosis pulmonar más ejercicio	-	Normal o -		Buena
Desequilibrio en la relación ventilación-perfusión	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; neumonía	-	Normal, - o		Buena
Cortocircuito de derecha a izquierda	Edema pulmonar	-	Normal o -		Pobre o nula

HIPOVENTILACION

La hipoventilación alveolar se define como un aumento de la $P_A\text{CO}_2$ mayor de 45 mmg [*ver antes, Fisiología, Ventilación*]. La hipoventilación alveolar puede ocurrir como mecanismo compensatorio para la alcalosis metabólica, siempre y cuando los niveles de oxigenación no disminuyan demasiado como para estimular la respiración. Otras situaciones que se acompañan de hipoventilación alveolar incluyen las alteraciones en el control respiratorio, los trastornos neuromusculares y de la pared torácica y los trastornos pulmonares primarios. Cuando la hipoventilación alveolar se produce por depresión del centro respiratorio, como podría ocurrir en casos de sobredosis de sedantes, la ventilación en general se reduciría mientras que la VD/VT y la A-aDO_2 permanecen normales. Por otra parte, en la hipoventilación alveolar secundaria a trastornos pulmonares primarios, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, la ventilación total es normal o está aumentada y la VD/VT y la A-aDO_2 pueden estar anormalmente elevadas. Las alteraciones de la pared torácica (v.gr., xiloescoliosis) y las enfermedades neuromusculares (v.gr., esclerosis lateral amiotrófica) pueden causar un cuadro mixto: la ventilación total está reducida, mientras que la VDNT y la A-aDO_2 pueden estar aumentadas si el tejido muscular subyacente se encuentra afectado por atelectasias [*ver tabla 2*].⁷

Tabla 2 Clasificación de la hipoxemia

<i>Causa</i>	<i>Ejemplo</i>	$P_a\text{CO}_2$	V_E	V_D/V_T	$A-a\text{DO}_2$
Defectos en el control central de la respiración	Sobredosis por drogas o fármacos		-	Normal	Normal
Enfermedades neuromusculares	Esclerosis lateral amiotrófica		-	Normal o	Normal o
Enfermedades de la pared torácica	Xifoescolosis		-	Normal o	Normal o
Enfermedades pulmonares primarias	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		Normal o		

TRANSPORTE DE GASES

Tanto el CO_2 como el O_2 se disuelven poco en la sangre, y cada uno tiene un sistema de transporte. La mayoría del CO_2 se hidrata para formar ácido carbónico, un ácido débil, por acción de la enzima anhidrasa carbónica en los eritrocitos. El ión hidrógeno es amortiguado en el eritrocito y el bicarbonato difunde hacia el suero, siendo balanceado por entrada de cloro a la célula. Cantidades menores de CO_2 se combinan en forma directa con compuestos nitrogenados que se localizan en los eritrocitos para formar compuestos carbamino. Este sistema de transporte sigue una línea curva dentro del rango fisiológico, de modo que la sangre venosa pulmonar que deja cualquier región tiene mucho más o mucho menos CO_2 que lo normal dependiendo de la relación V/Q de esa región. Este sistema de transporte permite a las unidades pulmonares normales compensar la hipoventilación de las regiones con baja V/Q , por lo que la $P_A\text{CO}_2$ puede ser normal en caso de enfermedad pulmonar importante. El aumento en la ventilación total requiere de un incremento en el trabajo respiratorio. Sin embargo, la capacidad para aumentar la ventilación por arriba de niveles en reposo es tan grande que es solo cuando existe enfermedad pulmonar difusa bilateral que los niveles de $P_A\text{CO}_2$ aumentan en un paciente que está alerta. Este aumento ocurre principalmente en la obstrucción crónica y severa de las vías respiratorias porque el intercambio de gases falla y la compensación (mayor ventilación total) está limitada por problemas con la bomba respiratoria que aumentan el trabajo respiratorio y disminuyen la eficacia. Los niveles de $P_A\text{CO}_2$ pueden aumentar a pesar de un mayor esfuerzo respiratorio en las etapas finales de cualquier enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa crónica, como en la fibrosis pulmonar idiopática y en los padecimientos pulmonares agudos muy graves, como el asma, la lesión pulmonar aguda y el edema pulmonar

cardiogénico.

El sistema de transporte del O_2 es diferente del de CO_2 . Por lo tanto, la curva de disociación de oxígeno hemoglobina es sigmoidea y no curvilínea. Debido a que la sangre venosa pulmonar que deja cualquier región está totalmente saturada en condiciones normales, el contenido de O_2 no aumenta cuando la región está hiperventilada. Cualquier región focal del pulmón con una baja V/Q contribuir con sangre hipoxémica a la sangre venosa pulmonar. La hiperventilación de las zonas normales del pulmón nunca podrá compensar esta hipoxemia. Por lo tanto, todos los pacientes con enfermedad cardíaca o neumonía, atelectasias, asma, embolia pulmonar y otras enfermedades pulmonares parenquimatosas tendrán cierto grado de hipoxemia. La gravedad de la hipoxemia depende de la eficacia de la vasoconstricción hipóxica local en las áreas anormales y es independiente de la hiperventilación de las regiones pulmonares normales. Las diferencias entre los sistemas de transporte para los gases respiratorios explican por qué muchos pacientes con enfermedad pulmonar leve a moderada tienen una P_{AO_2} baja con P_{ACO_2} normal o baja.⁸

TRANSPORTE SISTEMICO DE OXIGENO

La cantidad total de oxígeno que llega a la circulación sistémica es el producto de dos factores: el gasto cardíaco y el contenido de oxígeno por unidad de sangre arterial (CaO_2). El CaO_2 está determinado por la concentración y las características de la hemoglobina y por la saturación arterial de oxígeno (SaO_2), como se indica en la siguiente ecuación:

CaO_2	=	Hb (g/dl)	x	SaO_2 (%) x 1.39 ml O_2 /g Hb

El último término de la ecuación refleja la cantidad de oxígeno que se encuentra unido en condiciones normales a la hemoglobina saturada por completo, la llamada capacidad de transporte de la hemoglobina normal. La saturación arterial de oxígeno se refiere al porcentaje de sitios de unión del oxígeno total sobre la molécula de hemoglobina, que en realidad están ocupados por O_2 . A su vez, la SaO_2 está determinada por la P_{AO_2} y las propiedades fisicoquímicas de la hemoglobina, como lo manifiesta la curva de disociación de oxígeno y hemoglobina [ver figura 3]. En caso de acidemia, fiebre, concentraciones elevadas de 2,3-difosfoglicerato y de ciertos tipos de hemoglobina anormal (v.gr., hemoglobina Kansas), la curva de disociación de oxígeno y hemoglobina se desvía hacia la derecha; como consecuencia, a cualquier valor de P_{AO_2} , la SaO_2 estará por debajo de los valores normales. El desplazamiento de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina hacia la derecha refleja una menor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y mayor disponibilidad de oxígeno hacia los tejidos. La icalemia, la hipotermia y otros tipos de hemoglobina anormal (v.gr., hemoglobina Chesapeake) tienen el

efecto opuesto y desvían la posición de la curva hacia la izquierda, de tal forma que los valores de SaO_2 están por arriba del nivel normal a cualquier valor de P_{AO_2} ,¹⁰ que refleja una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y menor disponibilidad de oxígeno en los tejidos.⁹

Figura 3
Curva de disociación de oxígeno-hemoglobina

Nótese que la anemia no altera la P_{AO_2} o la SaO_2 . Sin embargo, sí reduce el valor de CaO_2 y disminuir la llegada de O_2 a los tejidos si no ocurre un aumento proporcional en el gasto cardíaco. Un cambio fijo en la P_{AO_2} producir un cambio considerablemente mayor en la SaO_2 a nivel de la pendiente de la curva de disociación de oxígeno y hemoglobina que en las porciones planas de la misma. Por ejemplo, un descenso de la P_{AO_2} de 100 a 90 mm Hg, producir una disminución en la SaO_2 de 97.4 a 96.8 por ciento, suponiendo que el tipo de hemoglobina es normal y que las condiciones fisiológicas como un pH de 7.40 y una temperatura corporal de 37°C son estándar. Por comparación, la misma disminución de 10 mm Hg entre 55 y 45 mm Hg produce un descenso de SaO_2 de 88.2 a 80.5 por ciento. Puede observarse un descenso notable en el contenido arterial de oxígeno sin un cambio importante en la P_{AO_2} si el O_2 unido a la hemoglobina se altera en forma aguda, como ocurre en la intoxicación por monóxido de carbono. Debido a la fuerte afinidad del monóxido de carbono por la hemoglobina, una tensión arterial de monóxido de carbono (PaCO) menor de 1 mm Hg es suficiente para causar una saturación del 50 por ciento de la hemoglobina con CO . En estas condiciones la P_{AO_2} puede ser de 100 mm Hg, pero puede ocurrir hipoxiatisular grave porque los valores de SaO_2 y CaO_2 se han reducido a la mitad.¹⁰

Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar se usan para caracterizar la naturaleza y severidad de las alteraciones fisiopatológicas, para seguir la progresión de los trastornos cardiopulmonares conocidos y para medir la respuesta al tratamiento. La función pulmonar suele emplearse como base para definir la incapacidad con fines de seguros. Sin embargo, excepto en los casos de resección pulmonar, cirugía abdominal superior o cirugía prolongada y recuperación difícil, las pruebas funcionales respiratorias preoperatorias ofrecen poco beneficio adicional sobre los parámetros clínicos al evaluar los riesgos de la cirugía pulmonar.¹¹

Las pruebas de función pulmonar usadas con más frecuencia se basan en la maniobra de capacidad vital forzada, medición de los volúmenes pulmonares y capacidad de difusión pulmonar.¹² El registro de las maniobras de capacidad vital forzada produce una gráfica volumen contra tiempo, flujo contra volumen o ambas, durante la exhalación forzada desde la capacidad pulmonar total (CPT) hasta el volumen

residual (VR). La capacidad vital forzada se mide con un espirómetro y es la prueba funcional del pulmón más básica y más útil. Esta prueba es simple y muy reproducible. Sin embargo, para que los valores sean válidos el paciente debe realizar su máximo esfuerzo, por lo que el dolor y la debilidad disminuyen su confiabilidad.

La maniobra de capacidad vital forzada demuestra si existe obstrucción y cuantifica su severidad. Si no existe obstrucción, el volumen exhalado es normal o está reducido, existe restricción. En ausencia de obstrucción la severidad de la restricción se define al comparar el tamaño de la máxima exhalación con el valor esperado de acuerdo con la estatura, sexo y edad del paciente.

VOLUMENES PULMONARES

Los volúmenes pulmonares se determinan por el balance entre las propiedades físicas del pulmón y la pared torácica y la acción de los músculos inspiratorios y espiratorios. La CPT está determinada por la acción de los músculos inspiratorios, principalmente el diafragma, contra la función de recuperación elástica del pulmón y de la pared torácica. El VR está determinado por los músculos espiratorios que se oponen a la recuperación hacia afuera del pulmón y la caja torácica a volúmenes bajos (en los ancianos, el VR puede estar influenciado también por el cierre de las vías respiratorias). Al final de cada volumen corriente (espiración), los músculos respiratorios están quietos y los pulmones se expanden aproximadamente un tercio desde el VR.

Esta posición de reposo mecánico del sistema respiratorio es denominada capacidad residual funcional (CRF) y está determinada por el balance de las fuerzas elásticas del pulmón que disminuyen el volumen del sistema, y de la caja torácica, que tienden a aumentarlo. La capacidad vital (CV) es la inspiración más grande que puede realizar una persona. El volumen corriente en reposo es el volumen de aire que se inspira y espira durante la respiración tranquila normal. Una persona que acaba de exhalar una respiración corriente (para alcanzar la CRF) puede inhalar hasta el máximo de su volumen pulmonar (CPT) o exhalar hasta el mínimo de su volumen (VR). La capacidad inspiratoria (CI) es el volumen desde la CFR hasta la CPT, y la reserva pulmonar espiratoria (RPE) es el volumen desde la CFR hasta el VR. El volumen de reserva inspiratorio (VRI) es el que existe desde el final de una inspiración hasta la CPT.

La mayoría de los volúmenes pulmonares se miden con un espirómetro [ver figura 4]. En la maniobra de espiración forzada, el individuo respira con tranquilidad hasta que el volumen corriente está estable, inhala hasta la CPT y después realiza una espiración máxima seguida de inmediato por una inspiración total hasta la CPT. Los volúmenes y capacidades pulmonares se determinan por un registro mecánico o electrónico de los cambios del volumen. El VR no puede medirse por espirometría. En lugar de ello, la CFR se mide en forma indirecta por varios métodos. Una vez que se conoce la CRF, se resta el VRE de la CRF para obtener el VR.

Figura 4
Volúmenes pulmonares medidos por espirometría

Los métodos para medir la CRF incluyen la pletismografía (llamada caja corporal) y técnicas de dilución de gases, como el equilibrio de helio y el lavado con nitrógeno.¹³

Pletismografía

En la pletismografía el paciente respira en forma tranquila con volúmenes corriente normales. Al final de una espiración corriente(en la CRF), un obturador ocluye la vía respiratoria. El individuo jadea contra la vía aérea ocluida y, al hacerlo, expande el volumen de gas en el tórax con cada esfuerzo inspiratorio y comprime el volumen de gas con cada esfuerzo espiratorio. El volumen inicial (CRF) puede calcularse usando la ley de Boyle ($V_1P_1 = V_2P_2$).¹⁴

Dilución de gases

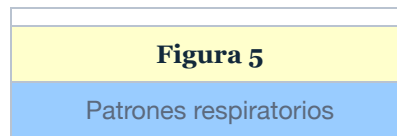
También existen métodos de dilución de gases para medir la CRF. En la prueba de lavado de nitrógeno, el paciente respira con tranquilidad y a volúmenes corriente habituales. Al final de una respiración corriente el gas inhalado se intercambia de aire a O_2 al 100 por ciento. La cantidad de nitrógeno en cada exhalación subsecuente disminuye hasta que el gas exhalado solo contiene O_2 Y CO_2 . Se mide el nitrógeno en cada respiración y se suma el de todas las exhalaciones para obtener el volumen total de nitrógeno exhalado después del cambio a O_2 puro. Entonces puede calcularse el volumen inicial de gas requerido para proporcionar esta cantidad de nitrógeno (CRF), sabiendo que el aire ambiente está compuesto de nitrógeno en un 80 por ciento.

El método de dilución de helio consiste en un circuito cerrado. De nuevo, el individuo respira en forma tranquila a volúmenes corrientes. Al final de una respiración el aire se cambia a una mezcla que contiene 10 por ciento de helio. El individuo respira hasta que la concentración de helio alcanza un nuevo estado de estabilidad a menor concentración. El CO_2 es absorbido por refresco de lima y se añade O_2 al sistema para reemplazar el consumido. Si se conoce la concentración inicial y final de helio es fácil determinar la CRF calculando qué tanto gas libre de helio debe agregarse al volumen del sistema cerrado para causar la reducción observada en la concentración de helio.¹⁵

CAPACIDAD VITAL ESPIRATORIA FORZADA (ESPIROMETRIA Y CURVAS DE FLUJO-VOLUMEN)

Las gráficas y las asas de flujo-volumen contienen la misma información, solo que mostrada en diferente formato. Las velocidades estándar de flujo suelen reportarse como el volumen espiratorio en un segundo (FEV1) y el flujo espiratorio promedio a la mitad (25 a 75 por ciento) de la capacidad vital espiratoria

(FEF₂₅₋₇₅). El VEF₁ también se expresa como una relación con la capacidad vital forzada (VEF₁/CVF). Esta relación, cuando es menor de lo normal, es útil para indicar la gravedad de la obstrucción. Una CVF con relación VEF₁/CVF alta es típica de procesos restrictivos, como la fibrosis pulmonar, las enfermedades neuromusculares y las deformidades de la pared torácica (v.gr., cifoescoliosis). La respiración normal, las enfermedades obstructivas y las enfermedades restrictivas producen patrones característicos en la espirometría [ver figura 5].



La maniobra de CFV es útil para evaluar las propiedades mecánicas del pulmón. En la porción inicial de la CVF, la porción denominada dependiente de esfuerzo, las velocidades de flujo son influenciadas pero no están limitadas por las propiedades mecánicas del pulmón. Los mayores esfuerzos originan mayores velocidades de flujo. Sin embargo, durante los dos tercios inferiores de la CV, el flujo está limitado por estas propiedades mecánicas tanto en pulmones sanos como enfermos. A presiones pleurales modestas el flujo se vuelve limitado sobre este rango de volumen porque los aumentos en la presión pleural no producen mayores flujos. La fisiología y fisiopatología de la limitación del flujo espiratorio ha sido modelada en varias maneras. El mecanismo más actual y más probable para la limitación del flujo se describe con la teoría de la velocidad de onda. Durante una exhalación forzada la presión alveolar excede la presión pleural en una cantidad igual a la presión de recuperación elástica del pulmón. Al ocurrir el flujo, existe una reducción en la presión a lo largo de la longitud de las vías aéreas por las pérdidas de fricción (resistencia), de modo que en algunos puntos de las vías respiratorias, la presión pleural (extensa) iguala la presión de la vía respiratoria. En puntos más distales existe compresión de las vías respiratorias (presiones transmursales negativas). El flujo se limita (i.e., se forman puntos de obstrucción) en el momento y sitio en el que la velocidad del gas dentro de la vía respiratoria iguala la velocidad de propagación de la onda en la pared de la misma (i.e., velocidad de onda). La velocidad de onda es directamente proporcional a la superficie y rigidez de la vía respiratoria. Las vías aéreas más grandes y rígidas tienen velocidades de onda más altas, y por tanto un flujo máximo más alto. Las vías aéreas pequeñas tienen una velocidad de onda más lenta y por lo tanto permiten flujos máximos menores. Todos los segmentos de las vías respiratorias tienen una velocidad de onda a todas las presiones transmursales, los puntos de obstrucción ocurren solo cuando y donde la velocidad del gas intraluminal local iguala a la velocidad de onda local.¹⁶

PATRONES DE ASAS DE FLUJO-VOLUMEN

Las enfermedades obstructivas del pulmón reducen el flujo espiratorio máximo porque provocan reducción en la presión de recuperación elástica (v.gr., enfisema), angostamiento de las vías aéreas periféricas (v.gr., bronquitis crónica, asma), o ambos. El flujo máximo se reduce cuando la obstrucción de la vía respiratoria es causada por enfermedad pulmonar parenquimatosa. Al vaciarse el pulmón

durante la exhalación forzada, las velocidades de flujo disminuyen y se vuelven progresivamente más bajas de lo normal al disminuir el volumen. En consecuencia, la curva adquiere una forma ahuecada [ver figura 6]. El flujo de la parte superior de la capacidad vital hacia la inferior disminuye en forma lineal como en el pulmón normal y no tiene la apariencia ahuecada que se observa en la obstrucción de la vía respiratoria causada por la enfermedad pulmonar parenquimatosa.¹⁷ La obstrucción variable de las vías aéreas intratorácicas, como la causada por traqueomalacia, limita el flujo espiratorio, de modo que la rama espiratoria del asa de flujo-volumen es plana. Durante la inspiración la porción membranosa posterior de la tráquea se ondula hacia afuera en respuesta a la presión intratorácica negativa, permitiendo un mayor flujo. Durante la espiración la presión pleural es mayor que la presión en la vía aérea intratorácica, lo que causa angostamiento de la vía respiratoria en el sitio de la obstrucción. El término variable indica que el flujo está determinado por la relación de presión intraluminal a presiones circundantes [ver figura 6]. La obstrucción variable de las vías aéreas extratorácicas es más común en la laringe y ocurre como resultado de parálisis de la cuerda vocal o traqueomalacia de la tráquea extratorácica; causa una limitación plana al flujo en el asa inspiratoria. Debido al efecto de Bernoulli por el angostamiento de la laringe, la presión en las vías aéreas superiores extratorácicas durante la inspiración es menor que la presión de los tejidos circundantes. Como resultado, la vía aérea tiende a colapsarse, lo que agrava cualquier angostamiento estructural.¹⁸ Las velocidades de flujo inspiratorio máximo menores de 2L/seg sugieren obstrucción severa de las vías respiratorias superiores. Una obstrucción fija de la vía aérea como una estenosis de la tráquea intratorácica o extratorácica causa aplanamiento igual y simétrico de las ramas de la curva que representa el flujo durante la inspiración y la espiración [ver figura 6]. El patrón obstructivo fijo puede ser producido por lesiones localizadas tanto dentro como fuera del tórax.

Figura 6
Curva espiratoria de flujo-volumen

CAPACIDAD DE DIFUSION PULMONAR

La capacidad de difusión pulmonar está fisiológicamente determinada por el grosor y el área de la membrana alveolar, el volumen de sangre circulante en el lecho alveolo capilar y el tiempo de reacción del gas con la hemoglobina. En la actualidad la capacidad de difusión pulmonar refleja la eficacia global de la transferencia del gas en cada paso desde la boca hasta la hemoglobina alveolo capilar. Debido a que el proceso incluye mucho más que la simple difusión, es más adecuado el término factor de transferencia, aunque el término de capacidad de difusión sigue siendo de uso común en Norteamérica.¹⁹

El factor de transferencia de cualquier gas se calcula dividiendo el volumen del gas captado por la diferencia entre la concentración alveolar y la concentración capilar mixta (PCO_2).

Por lo general se emplea monóxido de carbono para medir la capacidad de difusión. La afinidad del CO por la hemoglobina es tan alta que casi todo el CO que entra a la sangre es captado por la hemoglobina. La presión parcial en plasma es tan baja que el valor de la PCO capilar mixta puede omitirse para el cálculo. Por lo tanto, la capacidad de difusión del CO se expresa como el volumen de CO captado por minuto por mm Hg de PA CO, y puede calcularse usando la siguiente ecuación:

D_{LCO}	=	V_{CO}/P_{ACO}

La capacidad de difusión suele medirse por la técnica de una respiración.²⁰ El individuo toma una respiración de capacidad vital de una mezcla de gas con 0.3 por ciento de CO y 10 por ciento de helio. Después de sostener la respiración por 10 segundos, el individuo exhala. Los primeros 750 ml de gas exhalado, que están contaminados con ventilación de espacio muerto, se descartan. El siguiente litro es recolectado y analizado. El helio se requiere para calcular la cantidad de dilución de la muestra inspirada para poder calcular el CO alveolar y se usa también para calcular el volumen alveolar (V_A). La pendiente del logaritmo natural de la curva concentración alveolar de CO inicial-final contra tiempo es la capacidad de difusión normalizada según volumen ($DLCO/V_A$). La multiplicación por el volumen pulmonar da la Dlco, que es el valor reportado. Otras maneras de medir la DlCO incluyen los métodos de estado estable y respiraciones repetidas. Más recientemente los analizadores de CO y la tecnología de cómputo han hecho posible medir la capacidad de difusión a partir de una sola exhalación, permitiendo el estudio de los efectos de la falta de homogeneidad en la ventilación y perfusión sobre la difusión. Los resultados del método denominado de intrarrespiración son semejantes a los obtenidos por el método de una sola respiración, pero el primero aún no está disponible para uso clínico.²¹

INTERPRETACION DE LAS PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR

Los resultados de las pruebas de función pulmonar se interpretan comparando con los valores normales esperados que se han descrito para varias poblaciones. Los estudios de función pulmonar deben realizarse con equipos calibrados en forma cuidadosa que satisfagan estándares uniformes y empleando técnicas adecuadas en pacientes bien instruidos para asegurar un esfuerzo máximo y resultados reproducibles. Los resultados que se encuentran por arriba o por debajo del cinco por ciento de la población de referencia se consideran dentro de límites normales.²² Los resultados de las pruebas de función pulmonar rara vez confirman un diagnóstico específico. En lugar de ello, muestran ciertos patrones que pueden ser compatibles con grupos de diversas enfermedades. Una vez que se ha hecho el diagnóstico específico combinando los resultados de función pulmonar con otra información clínica, los resultados cuantitativos ayudan a evaluar la gravedad del daño fisiológico causado por la enfermedad. La capacidad vital, el VEFI y la relación VEF_1/CVF son los parámetros espirométricos básicos usados para la interpretación de la función pulmonar para evaluar la normalidad o definir los patrones de anormalidad.

La CPT y la DICO proporcionan información adicional importante y pueden demostrar evidencia independiente de un patrón de alteración fisiológica.

Obstrucción

Un defecto de obstrucción se define como una reducción en los flujos espiratorios máximos y en la relación VEF_1 / CVF . Aunque la primera evidencia de obstrucción puede consistir en reducción en el flujo instantáneo después de que se ha exhalado el 75 por ciento de la capacidad vital (FEF75) o en la velocidad de los flujos promedio (FEF25-75), estos son signos inespecíficos de importancia clínica incierta.

Cuando se ha determinado que existe obstrucción, el VEF_1 medido como porcentaje del valor esperado, es el dato más útil para evaluar la severidad. Aunque existe cierta variabilidad en los esquemas de interpretación, un VEF_1 menor de 50 por ciento del esperado suele considerarse como severo, un valor entre 50 y 70 por ciento del predicho es moderado y los valores más altos con reducción de la relación VEF_1 / CVF se consideran como una alteración leve. La obstrucción con volúmenes pulmonares y DLCO normales sugiere enfermedad de las vías respiratorias con conservación del parénquima pulmonar. Estos datos son consistentes con asma leve o bronquitis crónica. La hiperinflación se define por elevación de la CPT y atrapamiento de aire, aumentando la relación VR / CPT . La obstrucción con hiperinflación y atrapamiento de aire es característica de la enfermedad severa de las vías respiratorias. La capacidad vital puede estar disminuida, la pendiente cóncava de la curva espiratoria flujo-volumen y un espirograma plano pueden proporcionar evidencia indirecta del atrapamiento del aire como causa de la reducción de la capacidad vital, pero la medición de los volúmenes pulmonares suele ser necesaria para confirmar la impresión clínica. La hiperinflación en presencia de una capacidad de difusión normal para monóxido de carbono indica conservación del lecho capilar alveolar y puede sugerir bronquitis obstructiva crónica o asma crónica severa. Una DLCO baja en un paciente con obstrucción e hiperinflación sugiere que el enfisema es la causa de la obstrucción. En este padecimiento la obstrucción ocurre como pérdida del parénquima pulmonar, que ordinariamente se fija al exterior de las vías aéreas pequeñas y, por tracción radial, ayuda a mantener el diámetro de la vía aérea durante la espiración. La pérdida de este tejido de apoyo permite que las vías aéreas se colapsen durante la espiración. La pérdida de la elasticidad también reduce el flujo espiratorio. Al destruirse el parénquima pulmonar, el lecho capilar se pierde también, causando una menor capacidad de difusión para el monóxido de carbono.

Restricción

Un patrón restrictivo se define por reducción de la CPT, aunque la presencia de un patrón restrictivo puede inferirse por una CV reducida en presencia de una relación VEF_1 / CVF normal o aumentada. El defecto restrictivo puede ser causado por enfermedad pulmonar parenquimatosa, trastornos de la pared torácica o padecimientos neuro-musculares.

Los pacientes cuya capacidad vital y volumen residual disminuyen en proporción semejante tienen una reducción simétrica en los volúmenes pulmonares. Estos pacientes suelen sufrir enfermedades

cicatriciales que encogen los pulmones, como fibrosis pulmonar y sarcoidosis. La destrucción del parénquima pulmonar causa reducción del volumen del lecho capilar y menor DLCO.

Los pacientes con enfermedades neuromusculares suelen mostrar un patrón en el que se reduce la capacidad vital, pero el volumen residual es normal o incluso está ligeramente aumentado. La debilidad de los músculos inspiratorios limita el tamaño de una respiración máxima, y la de los músculos espiratorios, en especial la del recto del abdomen, evita un vaciamiento completo. La debilidad muscular no afecta al parénquima pulmonar y la DLCO es normal cuando se corrige para el volumen pulmonar. Los pacientes con alteraciones de la pared torácica causadas por quíscifosis y escoliosis tienen un patrón semejante.

Difusión disminuida aislada

Si el paciente no tiene anemia o un nivel elevado de Carboxihemoglobina, la difusión disminuida como dato aislado sugiere pérdida del lecho capilar pulmonar, debido a presencia de enfermedad vascular pulmonar (v.gr., embolia pulmonar o hipertensión pulmonar) o por un padecimiento pulmonar intersticial temprano que no ha disminuido aún los volúmenes pulmonares o enfisema temprano que no ha producido obstrucción al flujo del aire.

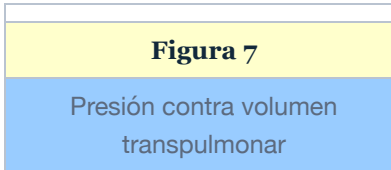
Otras pruebas de función respiratoria no rutinarias

ELASTICIDAD PULMONAR

Las propiedades elásticas de los pulmones pueden evaluarse midiendo la presión transpulmonar estática como una función del volumen pulmonar. La presión transpulmonar se define como la presión pleural menos la presión oral y el término estático se utiliza para indicar que la medición se realiza en un momento en el que no existe flujo de aire. Cuando la boca está abierta, la presión oral es igual a la presión atmosférica y la presión pleural puede ser aproximadamente igual a la presión intraesofágica. Para medir la presión intraesofágica se necesita que el sujeto degluta un catéter con un balón en la punta, por lo que no es un procedimiento rutinario en la mayoría de los laboratorios de función pulmonar. Sin embargo, resulta importante conocer los conceptos en los que se basa la medición de la elasticidad pulmonar para comprender la clasificación fisiopatológica de las principales enfermedades restrictivas y obstructivas.²³

La presión transpulmonar estática, medida en varios intervalos de volumen durante la espiración pulmonar puede representarse en una gráfica en relación con el porcentaje esperado de la capacidad pulmonar total [ver figura 7]. Los cambios en el volumen pulmonar divididos entre los cambios en la presión sobre aquellos intervalos de volumen a partir de 500 ml arriba de la CFR hasta la CFR se conocen como distensibilidad estática. Los valores normales de distensibilidad estática son de 0.1 a 0.4 L/cm H₂O. También pueden trazarse curvas de presión y volumen para los trastornos restrictivos y obstructivos. La distensibilidad estática se encuentra muy elevada en el enfisema y muy baja en la

fibrosis intersticial.



FUNCION MUSCULAR

El diafragma es el principal músculo inspiratorio. Las alteraciones en la función diafragmática suelen manifestarse como disnea de ejercicio que se asocia con reducción en la CV y la CPT con una DLCO conservada. Los pacientes con debilidad o parálisis de uno o ambos hemidiafragmas típicamente presentan más disnea cuando están en posición supina que cuando están sentados o en posición erecta (ortopnea). Al examen físico, la pared abdominal puede retraerse con la inspiración (abdomen paradójico), lo que indica que el diafragma no realiza un trabajo inspiratorio activo ni proporciona una barrera de presión entre los compartimientos abdominal y pleural.

En cualquier trastorno ventilatorio restrictivo u obstructivo severo, los músculos respiratorios tienen que realizar un esfuerzo intenso para mantener la ventilación, inclusive en reposo. El exceso de trabajo para los músculos respiratorios despierta respuestas reflejas que se manifiestan por un patrón de respiración rápido y superficial. Este exceso puede también causar la apariencia de un abdomen paradójico. Estos dos datos, que en algún momento se consideraron como reflejo de fatiga de los músculos respiratorios, son indicadores inespecíficos de exceso de trabajo muscular y pueden observarse antes de que exista real fatiga del diafragma.²⁴ La persistencia de tales cargas puede ocasionar fatiga en los músculos inspiratorios, que se define como la pérdida de la fuerza contráctil a pesar de una estimulación máxima. La función diafragmática puede evaluarse en el laboratorio por varias técnicas. La capacidad vital puede disminuir en 20 por ciento o más en la posición supina, comparando con la posición erecta, cuando existe debilidad significativa o parálisis del diafragma. La fuerza muscular puede evaluarse haciendo que el paciente realice esfuerzos inspiratorios y espiratorios máximos contra un sistema cerrado y midiendo las presiones estáticas que se generan.

En general, un adulto joven y sano puede generar presiones negativas mayores de -100 cm H₂O a la inspiración y presiones positivas mayores a + 120 cm H₂O con un esfuerzo espiratorio máximo. En ciertas circunstancias clínicas, las mediciones seriadas de la fuerza muscular pueden ser de especial valor. Ejemplos incluyen los trastornos neuromusculares progresivos, como el síndrome de Guillain-Barré, en el que es importante identificar la debilidad o parálisis de los músculos respiratorios en una fase temprana (antes de que se desarrolle insuficiencia respiratoria franca), y trastornos que se caracterizan por periodos fluctuantes de debilidad muscular, como miastenia gravis.

La fuerza diafragmática puede ser evaluada directamente por la medición de la presión

transdiafragmática (Pdi). La Pdi se define como la diferencia entre las presiones pleural y abdominal y se mide colocando un balón en la porción media del esófago y del estómago empleando la misma técnica descrita para la medición de la curva de presión-volumen pulmonar. La medición de la Pdi se realiza con más frecuencia en los laboratorios de investigación que en la clínica. La fatiga diafragmática puede identificarse por ausencia de una respuesta de contracción a la aplicación de un estímulo eléctrico al diafragma o al nervio frénico durante un esfuerzo inspiratorio máximo. Se ha demostrado que existe fatiga diafragmática cuando el diagrama se ve obligado a soportar una gran fracción de su capacidad máxima durante gran parte del ciclo respiratorio.²⁵

PROVOCACION BRONQUIAL

Una de las características más importantes del asma es la hipersensibilidad de las vías respiratorias ante diversos estímulos. Si la función pulmonar es normal pero la historia clínica indica la presencia de asma, la demostración de hipersensibilidad bronquial hacia algunos de los diversos estímulos constrictores puede ser importante para establecer el diagnóstico.²⁶

Las pruebas de estimulación con metacolina, carbacolina o histamina en aerosol son métodos comunes de provocación bronquial. Debido a que el tamaño de las gotitas y la cantidad del fármaco administrado varían entre los aparatos productores de aerosol, y en vista de que debe tenerse mucho cuidado para vigilar las respuestas con el fin de evitar la provocación de episodios obstructivos severos estas pruebas de estimulación con aerosoles sólo deben llevarse a cabo en laboratorios con amplia experiencia en la realización de estas técnicas. Además de la seguridad, estos laboratorios cuentan con una gran base de datos sobre la distribución de la respuesta de las vías respiratorias en grandes grupos de población, lo que permite una evaluación más razonable de la normalidad o del grado de anormalidad de la respuesta examinada.²⁷

Otras pruebas alternativas para estimular la bronco constricción incluyen la respuesta obstructiva después de realizar ejercicio o la hiperventilación voluntaria durante cuatro a cinco minutos con aire seco y frío. Al parecer, estos métodos son tan valiosos como las pruebas farmacológicas de estimulación y evitan los problemas relacionados con las variaciones en la administración de aerosol y los riesgos que entraña la administración inadvertida de sobredosis de algún constrictor potente.²⁸ Los resultados de las pruebas de broncoconstricción se expresan como la dosis de un estímulo que produce un grado definido de respuesta en un parámetro de función pulmonar, en especial el VEF₁ (v.gr., PD₂₀VEFI significa disminución del 20 por ciento en el VEF₁). A menor PD₂₀ mayor el grado de respuesta.²⁹

PRUEBA DE EJERCICIO

Las mediciones de la función cardiovascular y respiratoria a diversos niveles de ejercicio son útiles para la evaluación objetiva de la incapacidad de los pacientes. Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar pueden usarse también para evaluar a enfermos con disnea inexplicable. Las pruebas cuantifican la gravedad de la alteración y en ocasiones orientan sobre la etiología de la disnea.

La prueba de ejercicio puede usarse también para documentar la presencia y gravedad de la hipoxemia durante el ejercicio. La evaluación de la oxigenación durante el ejercicio es especialmente útil en dos situaciones clínicas. Primero, los pacientes con defectos restrictivos causados por enfermedad pulmonar intersticial difusa que tienen valores normales o casi normales de $A-aDO_2$ en reposo con frecuencia desarrollan hipoxemia y aumento en el valor de $A-aDO_2$ durante el ejercicio. Esta respuesta se ha atribuido a una barrera de difusión entre la sangre y el gas alveolar que es aparente solo durante el ejercicio, cuando el tiempo de contacto en los capilares pulmonares disminuye por un aumento en el gasto cardíaco. Segundo, los pacientes con obstrucción crónica de las vías respiratorias que tienen solo hipoxemia moderada en reposo pueden sufrir hipoxemia más severa durante el ejercicio. Este empeoramiento de la hipoxemia en los síndromes obstructivos se ha atribuido a exacerbación del desequilibrio de ventilación -perfusión durante la hiperpnea que acompaña al ejercicio.

La hipoxemia puede demostrarse midiendo los gases en sangre arterial antes y durante el ejercicio o vigilando en forma continua la saturación de hemoglobina capilar usando un oxímetro. En los síndromes restrictivos y obstructivos el desarrollo de empeoramiento de la hipoxemia durante el ejercicio puede servir para explicar, por lo menos en parte, porqué los síntomas son más graves durante el ejercicio. Este dato indica la necesidad de oxigenoterapia durante el ejercicio, una intervención que puede mejorar en forma significativa la tolerancia al ejercicio. Las lecturas de oximetría durante el ejercicio pueden ser falsamente bajas por la vasoconstricción de los lechos arteriales en las áreas no ejercitadas como los dedos y orejas, y piel. La saturación de oxígeno baja registrada por oximetría durante el ejercicio debe confirmarse por medición directa de la presión arterial, en especial si las lecturas son algo incongruentes con la situación clínica o si se piensa en prescribir oxígeno portátil durante el ejercicio. Se realiza un protocolo de prueba de ejercicio formal con niveles graduados de esfuerzo sobre una banda sin fin o una bicicleta ergométrica. Se vigilan en forma continua la ventilación por minuto y el volumen corriente, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, las concentraciones exhaladas de O_2 y CO_2 y la saturación de oxígeno, y se correlacionan con el nivel percibido por el paciente de disnea en una escala análoga visual.³⁰ La captación máxima de oxígeno ($VO_{2\text{ max}}$) se alcanza cuando ya no existe mayor incremento en el VO_2 al aumentar el trabajo. El metabolismo anaeróbico, que refleja un incremento esproporcionado en la extracción de CO_2 y la ventilación con aumento del VO_2 , ocurre como resultado del amortiguamiento del aumento del ácido láctico, señala el inicio de la glucólisis anaeróbica y se denomina umbral anaeróbico. Los patrones comunes en la prueba de ejercicio se han correlacionado con la enfermedad cardíaca, las enfermedades pulmonares obstructiva y restrictiva, las vasculopatías pulmonares y la falta de condición física.³¹

POLISOMNOGRAFIA

El término polisomnografía se utiliza para describir la serie de mediciones realizadas durante el sueño para evaluar los trastornos neurológicos y respiratorios relacionados con el mismo. Estas se discuten en detalle en otro capítulo.

Técnicas de imagen

RADIOGRAFIA ESTANDAR DE TORAX

En la mayoría de las situaciones clínicas, la historia clínica y el examen físico proporcionan datos más valiosos para el diagnóstico que los estudios de laboratorio o imagen. En presencia de un trastorno pulmonar, la falta relativa de especificidad de los síntomas de las vías respiratorias y del examen físico hacen que las técnicas de radiología sean indispensables para el proceso diagnóstico. Por este motivo, la radiografía posteroanterior y lateral de tórax es la técnica más utilizada por sí sola, correspondiendo a alrededor del 40 por ciento de todos los procedimientos radiográficos

Las técnicas de imagen radiográfica convencionales se basan en la existencia de grandes diferencias en las densidades de los diversos componentes del organismo para distinguir las estructuras y detectar alteraciones. Pueden identificarse cuatro densidades diferentes: gas, agua (tejidos sólidos), grasa y metal (huesos). La imagen radiográfica produce un contraste considerable entre la caja torácica y las estructuras mediastinales, y el tejido pulmonar adyacente, lleno de gas, por lo que cualquier lesión intrapulmonar se vuelve aparente por este mismo contraste en las densidades. En la actualidad se cuenta también con diversas técnicas de imagen sofisticadas para la evaluación y diagnóstico de las enfermedades del tórax. Estas técnicas incluyen la gamagrafía perfusoria, la gamagrafía perfusoria, la gamagrafía ventilatoria, la angiografía pulmonar, la tomografía computada, la imagen por resonancia magnética y el ultrasonido.

GAMAGRAMAS CON RADIONUCLIDOS

Gamagrama ventilatorio

Los gamagramas ventilatorios pueden realizarse con gases radioactivos (por lo general xenón) o con un aerosol fino de partículas marcadas con tecnecio 99m (Tc99m). Cuando se usa un gas, las imágenes se realizan después de una fase de lavado (en equilibrio) y durante una fase de lavado en función de tiempo. Las áreas de pulmón que están mal ventiladas conservan la radioactividad. Si se usa un aerosol radioactivo, pueden obtenerse imágenes múltiples para comparar con el gamagrama perfusorio.

Gamagrama perfusorio

El gamagrama perfusorio puede utilizarse para detectar regiones pulmonares con circulación sanguínea anormal. La técnica utiliza isótopos que emiten rayos gama, con más frecuencia Tc99m. Los isótopos están unidos a macroagregados de albúmina humana o a microesferas de albúmina con un diámetro de 10 a 50 μ m. Las partículas marcadas se inyectan en una vena periférica y poco tiempo después se alojan en los capilares pulmonares. La dosis de partículas marcadas solamente ocluyen del 0.5 al 1.0 por ciento del lecho capilar pulmonar normal. Aunque esta misma dosis ocluye un porcentaje m s grande de un

lecho vascular limitado, esta forma de microembolización diagnóstica nunca es tan grande como para tener importancia funcional. Debido a que las partículas inyectadas se mezclan por completo con la sangre del ventrículo derecho antes de entrar a los pulmones, la distribución de las embolias resultantes es proporcional a la circulación sanguínea regional. Con este procedimiento se produce una imagen estable que persiste durante varias horas, antes de que la degradación proteolítica de los agregados de albúmina permita el escape del isótopo.

En vista de que las anomalías pueden deberse a cualquier proceso fisiopatológico que impida la circulación en esa región, la observación de un defecto en el gammagrama perfusorio nunca es diagnóstico, por sí solo, de una enfermedad o proceso fisiopatológico específico. La gammagrafía debe interpretarse como una parte de la información integrada que se deriva de la evaluación clínica y de la radiografía de tórax simultánea. Así mismo, la identificación y evaluación de las alteraciones es muy subjetiva. Sólo los resultados gammagráficos muy representativos como la perfusión completamente normal o la ausencia de perfusión de un segmento o lóbulo, están relativamente libres de la variabilidad del observador.³² Cuando se realiza gammagrafía perfusoria combinada con otros datos clínicos, los resultados son útiles para detectar embolias pulmo-nares³³ y para evaluar la posibilidad de resección pulmonar.³⁴

Por lo general el gammagrama ventilatorio se realiza en conjunto con un gammagrama perfusorio, y la combinación es especialmente útil para evaluar la probabilidad de embolia pulmonar. Si una región sin perfusión ventila bien (desequilibrio ventilación-perfusión), existe una mayor probabilidad de enfermedad pulmonar embólica. Sin embargo, si la ventilación y perfusión de una región determinada están disminuidas (defecto concomitante de ventilación-perfusión), es menos probable que exista una embolia. Lo mismo que con la interpretación de los gammagramas perfusorios y otras técnicas de imagen, los factores subjetivos influyen mucho en la evaluación de los resultados que no se consideran francamente normales o anormales.

De acuerdo con el Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED, Estudio de investigación prospectiva sobre el diagnóstico de embolia pulmonar, n. del t.) dos o más segmentos grandes que no corresponden, dos o más segmentos moderados que no corresponden un defecto grande, o por lo menos cuatro segmentos moderados que no corresponden definen un gammagrama de alta probabilidad, con un 80 por ciento o más de posibilidad de embolia pulmonar. Un defecto de perfusión no segmentario, un defecto de perfusión mucho menor que la opacidad correspondiente en la radiografía de tórax asociada, o tres o menos defectos pequeños correspondientes en presencia de una placa de tórax normal definen un gammagrama de baja probabilidad. Un defecto de tamaño moderado que corresponde o un defecto moderado y uno grande, más de tres defectos que corresponden en una zona pulmonar o cuatro en todo el pulmón, o un patrón que no corresponde ni a alta ni a baja probabilidad, define el gammagrama con riesgo intermedio. El valor prediactivo positivo del gammagrama ventilatorio-perfusorio aumenta al aumentar el número y volumen de defectos que no corresponden. Dos segmentos que no corresponden se asocian con un valor prediactivo positivo del 80 por ciento para embolia.³⁵ Por desgracia, en más del 60 por ciento de los casos los resultados del gammagrama ventilatorio-perfusorio no

pueden confirmar ni excluir el diagnóstico de embolia pulmonar. En este caso se requiere mayor evidencia clínica. Los estudios de las venas de las extremidades inferiores no invasivos positivos (pletismografía o ultrasonido venoso Doppler) se asocian con las mismas implicaciones terapéuticas para el diagnóstico definitivo de embolia pulmonar.

Si los estudios de las venas de las extremidades inferiores son negativos, debe realizarse una angiografía pulmonar porque ésta es la única manera de excluir en forma positiva una embolia pulmonar. Cuando no se dispone de angiografía, ésta es muy riesgosa o está contraindicada, pueden considerarse técnicas de imagen alternati-vas. Las decisiones clínicas podrán hacerse solo después de que se corrobore o descarte la embolia pulmonar.

ANGIOGRAFIA PULMONAR

Por lo general, se considera que la angiografía pulmonar es el estándar de oro para el diagnóstico de embolia pulmonar. La angiografía pulmonar está indi-cada para la evaluación diagnóstica de la enfermedad pulmonar tromboembólica (1) para confirmar el diagnóstico cuando la anticoagulación implica riesgos para el paciente o cuando un paciente joven deber ser anticoagulado de por vida, (2) cuando se contempla administrar tratamiento agresivo como trombolisis, interrupción de la vena cava o extracción de coágulos quirúrgicos, (3) para proporcionar un diagnóstico definitivo en el caso de sospecha clínica alta para tromboembolia con estudios menos invasivos inconclusos, y (4) en la evaluación de la hipertensión pulmonar.³⁶ La angiografía pulmonar puede usarse menos de lo debido por el temor al riesgo asociado al procedimiento. En el estudio PIOPED, la angiografía pulmonar se asoció con una tasa de mortalidad del 0.5 por ciento. Ocurrieron complicaciones impor-tantes, como hipotensión, infarto al miocardio e insuficiencia renal, en el 1.5 por ciento y complicaciones menores en el cinco por ciento.³⁷ La mayoría de los casos de insuficiencia renal se presentaron en pacientes graves. Otros riesgos incluyeron alergia al medio de contraste (0.1 por ciento), bloqueo temporal de la rama derecha y taquiarritmias ventriculares no sostenidas. El uso de catéteres de cola de cochino y de medio no iónico de baja osmola-ridad ha contribuido a disminuir la morbilidad asociada a la angiografía pulmonar.³⁸

Sustracción digital

La angiografía por sustracción digital (ASD) toma una imagen basal seguida de una segunda imagen después de la inyección de medio de contraste intravenoso. La primera imagen se usa como una mascarilla que, cuando se sustrae en forma digital de la segunda, aumenta la resolución de la imagen contrastada. Aunque la técnica permite reducir la dosis del medio de contraste, la vulnerabilidad por artefactos de movimiento ha evitado que este método sustituya por completo a los métodos angiográficos convencionales.³⁹

TOMOGRAFIA COMPUTADA

En la tomografía computada (TC) se utilizan señales radiográficas convencionales y se almacenan en una computadora, donde son procesadas para proporcionar imágenes transversales detalladas del contraste deseado.⁴⁰ La TC ha sustituido prácticamente a los procedimientos tomográficos convencionales. A pesar de alto costo inicial y del tiempo necesario para la realización e interpretación de las imágenes, el pequeño incremento en el costo por utilizar esta técnica una vez que está instalada, y el hecho de que puede obtenerse una enorme cantidad de información de manera no invasiva, justifica ampliamente que su utilización se haya generalizado en el diagnóstico y evaluación de las enfermedades del tórax. La TC distingue graduaciones de densidad que varían desde el aire (-1,000 unidades Hounsfield [UH] hasta el hueso (+ 1,000 UH). El tejido normal tiene la densidad del agua, 0 UH.

El medio de contraste intravenoso en dosis moderadas permite usar la TC para evaluar la localización intra o extratorácica de una lesión pulmonar, la vascularidad de las lesiones y la patología traqueobronquial, diagnosticar bronquiectasias, e identificar estructuras vasculares importantes en regiones alteradas. La técnica se emplea para localizar y caracterizar las masas y ganglios linfáticos mediastinales, las lesiones intrapulmonares y los procesos pleurales. En la actualidad la TC se considera parte integral de la estadificación de la mayoría de los casos de cáncer pulmonar y en la evaluación de la mayor parte de las masas mediastinales.⁴¹

Un descubrimiento reciente es que después que el paciente inhala oxígeno y se le inyecta con medio de contraste yodado no iónico, los nódulos solitarios malignos aumentan su densidad en por lo menos 20 UH por su vascularidad, mientras que las lesiones benignas no. Este método diagnóstico promisorio requiere de su confirmación y validación antes de que pueda reemplazar a métodos más invasivos para el diagnóstico de los nódulos pulmonares solitarios malignos.⁴²

TOMOGRÁFICA COMPUTADA DE ALTA RESOLUCIÓN

En la tomografía computada de alta resolución (TCAR) el grosor de los cortes tomográficos se reducen de alrededor de 1 cm a 1 a 3 mm. Los mejores equipos tienen mayor resolución y muestran detalles morfológicos muy finos. La técnica es útil sobre todo para evaluar la enfermedad pulmonar difusa, y por lo general solo se realizan tres a seis cortes. Puede lograrse la resolución de estructuras de menos de 200 µm, por lo que pueden observarse lóbulos pulmonares secundarios e incluso tabiques intralobares engrosados.

La TCAR es una buena prueba de escrutinio para la enfermedad pulmonar intersticial, en especial cuando la molestia es la disnea, la radiografía de tórax es normal y los volúmenes pulmonares y capacidad de difusión están en límites normales bajos o un poco reducidos. Los resultados negativos en la TCAR constituyen una evidencia en contra de que exista enfermedad pulmonar intersticial significativa, aunque las biopsias de pulmón a cielo abierto pueden mostrar evidencia de la alteración. La TCAR puede ser útil para evaluar el daño pulmonar inducido por medicamentos, y pueden encontrarse alteraciones del espacio aéreo incluso cuando la radiografía de tórax es normal.

1. Se han reconocido ciertos patrones que correlacionan en forma estrecha con procesos patológicos específicos. La fibrosis pulmonar idiopática se caracteriza por densidades reticulares subpleurales crecientes que son más densas en los segmentos basales posteriores de los lóbulos inferiores. Los estudios tomados con el paciente en posición prona permiten asegurar que estas densidades no son resultado de una mayor perfusión de zonas dependientes. En la enfermedad avanzada se encuentran densidades reticulares inters-ticiales, áreas de fibrosis y espacios quísticos en todo el pulmón. Estos cambios no son específicos de la fibrosis pulmonar idiopática, pero se observan en la enfermedad pulmonar fibrótica terminal de cualquier causa.
2. El cáncer linfangítico tiene una apariencia característica, con engrosamiento de los paquetes broncovasculares y de los tabiques intralobares. Los tabiques engrosados son de predominio subpleural.
3. La neumonitis por hipersensibilidad puede mostrar un infiltrado intersticial y en el espacio aéreo extenso, dando una apariencia de vidrio despulido en grandes zonas del pulmón.
4. La sarcoidosis parenquimatosa tiene una apariencia muy amplia. Las alteraciones más características son opacidades nodulares de los paquetes broncovasculares y, en menor grado, en los tabiques interlobulares y la pleura.
5. La asbestosis parenquimatosa puede confirmarse incluso en presencia de enfermedad pleural extensa. Casi siempre es imposible confirmar la presencia de este trastorno solo con la radiografía de tórax.
6. En la linfangioleiomiomatosis pueden detectarse numerosos espacios aéreos quísticos pequeños que se distribuyen en todo el pulmón, incluso cuando la radiografía de tórax no da datos orientadores.
7. La histiocitosis X se caracteriza por una combinación de nódulos y quistes pulmonares, más prominentes en los lóbulos superiores.
8. La TCAR ayuda a localizar la distribución y severidad del enfisema. Puede ser importante para evaluar a los pacientes para la cirugía de reducción de volumen pulmonar.

La TC de alta resolución muestra detalles morfológicos finos mejor que la radiografía de tórax y distingue las alteraciones del espacio aéreo de las intersticiales con mucho más exactitud. Aunque esta técnica permite aclarar la magnitud y patrón de la enfermedad intratorácica, no se ha determinado aún si puede usarse en lugar de la técnica de biopsia a cielo abierto para establecer un diagnóstico específico de enfermedad intersticial.⁴³⁻⁴⁵

TOMOGRAFIA COPUTADA ESPIRAL

La TC helicoidal o espiral difiere de la TC convencional porque adquiere datos de imagen en forma continua mientras el paciente se mueve a través del caballete de la TC a una velocidad constante. La TC

espiral se ha vuelto el estudio estándar para la obtención de imágenes torácicas en muchas instituciones porque reduce en forma significativa el tiempo de obtención de la imagen, con frecuencia a menos de un minuto. También minimiza la necesidad de medio de contraste. Pueden realizarse reconstrucciones a cualquier nivel del tórax, disminuyendo la posibilidad de que una lesión pequeña pase desapercibida dentro de los cortes tomográficos. Es posible también realizar reconstrucción tridimensional. La TC espiral es capaz de definir las ramas arteriales pulmonares de segunda a cuarta generación, y puede ser útil en la evaluación de la tromboembolia pulmonar central. La rapidez de la adquisición de la imagen permite obtener una correlación de la anatomía y fisiología pulmonar entre la inspiración y la espiración.⁴⁶

El uso de la tomografía con haz de electrones permite la adquisición de imágenes ultrarrápidas, que mejorarán en forma proporcional a la capacidad de la tomografía computada.

IMAGEN POR RESONANCIA MAGNETICA

La imagen por resonancia magnética utiliza principios físicos y revela propiedades tisulares diferentes a los de las radiografías estándar y la TC. Debido a que la imagen por resonancia magnética del tórax puede alterarse por el movimiento, las IRM torácicas deben correlacionar con la frecuencia cardiaca del ECG. La IRM produce imágenes sagitales y coronales de 3 a 10 mm de grosor. Las ventajas de la IRM son el mayor contraste de los tejidos blandos, la capacidad multiplanar, la sensibilidad al flujo sanguíneo y la ausencia de radiación ionizante. Debido a su capacidad para distinguir entre los tejidos de diversas composiciones, la IRM es especialmente adecuada para evaluar los procesos de los tejidos blandos. Las desventajas de la IRM incluyen menor resolución espacial, alteración de la imagen con el movimiento respiratorio, y necesidad de eliminar objetos metálicos del ambiente de la imagen, lo que impide el uso de este método en pacientes bajo ventilación mecánica o con cualquier tipo de implante metálico.⁴⁷ La capacidad de la imagen por resonancia magnética de distinguir las estructuras contiguas la convierte en una técnica útil para evaluar neoplasias intratorácicas en relación con estructuras vasculares y mediastinales. La tomografía computada y la IRM tienen una exactitud comparable para la evaluación de la diseminación ganglionar del carcinoma broncogénico.⁴⁸ La IRM con medio de contraste puede ser útil en la evaluación de los nódulos solitarios de pulmón.⁴⁹

ANGIOGRAFIA POR RESONANCIA MAGNETICA

El advenimiento de las técnicas de imagen rápidas ha convertido a la angiografía por resonancia magnética (ARM) en una tecnología atractiva para apoyar o sustituir a la angiografía pulmonar en la evaluación de los trastornos vasculares pulmonares. La IRM es capaz de detectar los coágulos en los vasos pulmonares centrales y hasta de tercer orden, aunque sigue siendo inferior a la angiografía para visualizar las embolias más periféricas. Aún no se ha establecido el papel real y relación costo-eficacia de la ARM en la evaluación de la enfermedad tromboembólica.⁵⁰ La ARM proporciona una mejor evaluación cuantitativa de la distribución de la perfusión pulmonar que el gammagrama con radionúclidos⁵¹ y ha demostrado ser valiosa en el diagnóstico de las malformaciones arteriovenosas

pulmonares.⁵²

ULTRASONIDO

Por lo general, el pulmón normal se visualiza mal por medio de la ultrasonografía bidimensional, pero en presencia de consolidación, este método puede ser útil para evaluar diversos trastornos pleuro-pulmonares. Los derrames pleurales se detectan como regiones hipoecoicas o no ecoicas. En un estudio, la guía con ultrasonido dio resultados positivos en el 88 por ciento de toracocentesis que a ciegas habían sido fallidas.⁵³ Pueden observarse masas de origen pleural con una especificidad y sensibilidad aproximada del 95 por ciento, y el estudio permite guiar las biopsias. La consolidación se observa como una región hipoecoica que se mueve con la respiración del paciente. Los broncogramas aéreos son hiperecoicos, mientras que las vías respiratorias llenas de líquido asociadas con atelectasias u obstrucción endobronquial son hipoecoicas. Los abscesos se observan como irregularidades en la densidad en una región por lo demás homogénea, y los tumores pueden distinguirse dentro de un área consolidada por su consistencia relativamente homogénea y por sus bordes regulares.⁵⁴ La especificidad y sensibilidad del método no permiten que el ultrasonido sustituya a la tomografía computada o a otros métodos radiológicos, pero puede considerársele como una técnica complementaria.

Técnicas para la toma de muestras

Existe una gran variedad de técnicas para obtener material útil para examen microscópico o para colocarlo en medios de cultivo para identificar microorganismo en el caso de enfermedades infecciosas. Algunas técnicas de muestreo son claramente superiores por lo que respecta a producción, especificidad, facilidad de realización y seguridad. Sin embargo, en cualquier situación clínica la experiencia local y el contar con técnicas de muestreo específicas, indican el procedimiento de elección en determinada situación. En general, cuando la situación lo permite, es aconsejable iniciar con el enfoque menos invasor.

BRONCOSCOPIA DE FIBRA OPTICA

La broncoscopia de fibra óptica se ha convertido en el procedimiento convencional para la exploración del árbol traqueobronquial. El broncoscopio de fibra óptica posee un excelente sistema de observación, es flexible, fácil de manipular y de diámetro pequeño. La anestesia local es suficiente para mitigar el dolor y no se necesita realizar intubación endotraqueal. Todos estos factores contribuyen a que el procedimiento sea fácil de realizar y al excelente nivel de aceptación por parte del paciente hacia esta técnica. Desde un punto de vista diagnóstico, el broncoscopio de fibra óptica ha reemplazado por completo al broncoscopio rígido, con excepción de aquellos casos que implican la exploración del árbol traqueobronquial en pacientes con hemorragia activa y abundante, o para la extracción de cuerpos extraños aspirados [ver tabla 3].

Tabla 3 Indicaciones y contraindicaciones más comunes de la broncoscopia de fibra óptica

INDICACIONES COMUNES

- Inspección del árbol traqueobronquial
- Investigación del origen de una hemorragia en el paciente con hemoptisis leve a moderada
- Sospecha de lesión endobronquial (v. gr., en un paciente con colapso lobar)
- Investigación de cáncer oculto en un paciente con células malignas en la expectoración pero radiografía de tórax normal
- Evaluación de tos intratable
- Estadificación de un cáncer pulmonar ya diagnosticado
- Toma de muestras de las vías respiratorias inferiores
- Microbiológicas
- Infiltrado pulmonar en un paciente inmunosuprimido
- Neumonía complicada en un huésped inmunocompetente
- Citología e histología
- Sospecha de una neoplasia pulmonar
- Diagnóstico de infiltrados pulmonares no explicados
- Aspiración de ganglios linfáticos paratraqueales o parabronquiales
- Cuenta celular y diferencial
- Evaluación de la actividad de la neumonía intersticial crónica (en etapa de investigación)
- Intervenciones terapéuticas
- Succión de tapones mucosos
- Intubación guiada
- Eliminación de cuerpos extraños (poco frecuente)
- Colocación de férulas endobronquiales
- Braquiterapia endobronquial

CONTRAINDICACIONES

- Paciente que no coopera
- Hipoxemia o hipercapnia incorregibles
- Diátesis hemorrágica incorregible
- Asma severo

Además de permitir la observación excelente de los bronquios, el broncoscopio de fibra óptica permite obtener muestras para frotis, cultivo, estudio citológico y examen istológico.⁵⁵

Visión directa

Los broncoscopios de fibra óptica actuales son capaces de observar las primeras seis generaciones de las

vías respiratorias desde la orofaringe, nasofaringe y laringe, hasta los bronquios subsegmentarios. Aunque esto corresponde solo al tercio interno de los campos pulmonares en una radiografía de tórax, una proporción importante de procesos patológicos, incluyendo muchos tumores pulmonares, cuerpos extraños aspirados, lesiones por inhalación y aspiración, y sarcoma de Kaposi, ocurren en las vías respiratorias proximales y pueden ser observados en forma directa. Es posible localizar el origen de una hemoptisis por visualización directa, aunque en casos de hemoptisis masiva es preferible emplear un broncoscopio rígido porque brinda mejor visualización y capacidad para mantener la vía aérea limpia.

Lavados

Los lavados de solución salina isotónica son útiles para la toma de muestras citológicas y microbiológicas. El lavado bronquial es especialmente útil en el diagnóstico de la tuberculosis con frotis de esputo negativo, en la que el 40 por ciento de los frotis y hasta el 95 por ciento de los cultivos pueden ser positivos.

Lavado broncoalveolar. Si el broncoscopio se introduce en un segmento u orificio subsegmentario antes de que el médico instile y aspire solución salina, pueden tomarse muestras de las vías aéreas distales. El lavado broncoalveolar (LBA) ha demostrado ser muy útil para evaluar las infecciones oportunistas, sobre todo en los pacientes con síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La sensibilidad del LBA para detectar *Pneumocystis carinii* alcanza un 95 por ciento, y puede ser superior al de la biopsia transbronquial. La utilidad para otras infecciones oportunistas puede ser menor. El lavado broncoalveolar tiene una sensibilidad para los cultivos de tuberculosis de alrededor del 70 por ciento. Esta técnica se ha usado también para evaluar la enfermedad pulmonar intersticial e identificar y valorar el rechazo de trasplante de pulmón. El número total de células recuperadas y la cuenta diferencial ayudan a clasificar la alveolitis como neutrofílica o linfocítica y a valorar su intensidad. El lavado broncoalveolar puede ser diagnóstico en el granuloma eosinófilo cuando se recuperan células de Langerhans en los lavados. Puede diagnosticarse proteinosis alveolar cuando existe un líquido de LBA lechoso, que tiñe en forma positiva con reacción de ácido periódico de Schiff (PAS)

Cepillado

Las muestras obtenidas de la cerdas de un cepillo de alambre que haya sido pasado a través del broncoscopio pueden contribuir al diagnóstico citológico del cáncer pulmonar. Los cepillados bronquiales tienen una certeza diagnóstica mucho mayor para las lesiones proximales visibles por broncoscopía, pero pueden ser positivos en el 20 a 40 por ciento de las lesiones periféricas cuando el cepillado se hace bajo guía fluoroscópica. Las lesiones mayores de 2 cm de diámetro y las lesiones localizadas en forma más central tienden a tener mayor positividad en los resultados citológicos, lo mismo que las lesiones que afectan en forma directa el árbol bronquial. El cepillado bronquial puede aportar material para frotis y cultivos microbiológicos, pero es poco probable que proporcione el único resultado positivo dentro de la evaluación diagnóstica.

Biopsia

Las pinzas de biopsia broncoscópica producen muestras de tejido pulmonar de 2 a 3 mm al tomar tejido del pulmón o de los bronquios. La biopsia no es dolorosa para el paciente, sin embargo, se asocia con hemorragia, que suele ser mínima, pero que en ocasiones es importante o incluso grave.

Endobronquial. La biopsia endobronquial de las lesiones visibles a través del broncoscopio se asocia con una sensibilidad diagnóstica del 80 al 90 por ciento. En ocasiones se encuentran resultados falsos negativos porque una lesión tiene una superficie necrótica o porque el proceso se localiza a más de 2 a 3 mm de la superficie.

Transbronquial. Las biopsias pulmonares transbronquiales proporcionan muestras pequeñas de parenquima pulmonar que pueden examinarse por histología y cultivo. Las lesiones focales y difusas que se encuentran más allá del alcance de la visión directa suelen muestrearse por biopsia transbronquial. Bajo guía fluoroscópica las pinzas de biopsia se adelantan hasta la región de interés y se obtiene la muestra. Por lo general, cuatro a seis biopsias individuales proporcionan una sensibilidad diagnóstica aceptable. En los trastornos difusos del parénquima pulmonar, la biopsia transbronquial es útil para diagnosticar padecimientos granulomatosos como sarcoidosis y en las infecciones o neoplasias metastásicas, pero su valor en la evaluación de la alveolitis no linfocítica, como la fibrosis pulmonar intersticial idiopática, aún es motivo de controversia. Por lo general se obtienen radiografías de tórax después de los procedimientos de biopsia transbronquial porque ocurre neumotórax como complicación en el cinco a 10 por ciento de los procedimientos, y se requiere drenaje con la sonda pleural en alrededor de la mitad de estos casos.

Muestras microbiológicas

Los métodos cuantitativos de cultivo usando lavado broncoalveolar o catéteres con cepillo protegidos son útiles para detectar neumonías bacterianas y guiar el tratamiento antibiótico. Debe realizarse una técnica cuidadosa. La recuperación de 10^3 organismos con un cepillo protegido o de 10^4 organismos del líquido recolectado del lavado broncoalveolar, o la presencia de organismos intracelulares en más del dos por ciento de las células alveolares, suele indicar neumonía, aunque algunos pacientes con bronquitis crónica o bronquiectasias pueden representar una excepción. En la unidad de cuidados intensivos los cultivos cuantitativos son confiables si no se han cambiado los antibióticos durante 48 a 72 horas, y pueden usarse para demostrar o excluir la presencia de infección pulmonar significativa cuando existen infiltrados y fiebre de origen indeterminado.⁵⁶ Sin embargo, el uso de técnicas invasivas para el diagnóstico de neumonía bacteriana sigue siendo motivo de controversia, y no existen evidencias de que estos procedimientos mejoren la evolución en las neumonías severas adquiridas en los hospitales. Pueden ser útiles en casos seleccionados cuando se sospechan organismos resistentes o no habituales, así como en la evaluación de los pacientes que no responden a tratamiento antimicrobiano.³⁷

Debido a que el manejo adecuado de las neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad depende de

la rapidez de administración (casi siempre empírica) de antibióticos adecuados, estas técnicas tienen solo utilidad limitada para el diagnóstico de la neumonía en estos casos. En la práctica, rara vez se realizan procedimientos invasivos y costosos, como la broncoscopia con cultivos cuantitativos, antes de intentar tratamiento antibacteriano.

Aspiración transbronquial con aguja

Las lesiones en el parenquima pulmonar y en el mediastino pueden ser accesibles por medio de aspiración transbronquial con aguja. Se usa una aguja de citología de 1.3 cm diámetro 22 o una aguja de biopsia número 19 a través de un canal de toma de muestras del broncoscopio y se pasa a través de la pared bronquial para obtener material citológico o histológico de tumores o ganglios linfáticos adyacentes. La aspiración transbronquial con agua es especialmente útil para la evaluación de los ganglios en neoplasias intratorácicas y para nódulos pulmonares que no tienen localización ni central ni periférica. Es importante correlacionar la anatomía endobronquial con los hallazgos de la TC antes de intentar la aspiración. La aspiración transtorácica percutánea es mejor para los nódulos periféricos pequeños, en especial cuando existe una alta posibilidad de un diagnóstico de benignidad. La sensibilidad de la aspiración transbronquial con aguja en caso de neoplasias y en manos diestras y experimentadas puede ser hasta del 90 por ciento para las lesiones centrales y de 70 por ciento en general.⁵⁸

Complicaciones de la broncoscopia de fibra óptica

Las precauciones que implica la broncoscopia de fibra óptica incluyen medir los gases arteriales en casos seleccionados y administrar oxígeno si existe hipoxemia. Incluso cuando las pruebas de coagulación son normales puede presentarse hemorragia.⁵⁹ Sin embargo, cuando se toman las precauciones adecuadas, la frecuencia de complicaciones es baja, y las que ocurren tienden a ser leves. Las muertes secundarias a una broncoscopia son muy raras. Ocurren complicaciones importantes en el 0.5 por ciento de las broncoscopias de rutina y en alrededor del siete por ciento de las biopsias transbronquiales, en especial neumotórax y hemorragia severa. Las complicaciones leves, incluyendo broncoespasmo, laringoespasmo, epistaxis y síncope vasovagal, se presentan en el 0.8 por ciento de los casos.⁶⁰ Puede observarse hipoxemia importante, que en ocasiones causa insuficiencia respiratoria, en los pacientes inmunosuprimidos, especialmente después de LBA para el diagnóstico de infecciones oportunistas relacionadas con SIDA.⁶¹ Debido a su perfil de seguridad favorable, la broncoscopia de fibra óptica se realiza de rutina como un procedimiento externo.

ASPIRACION Y BIOPSIA PERCUTANEA CON AGUJA

Pueden usarse agujas de biopsia o citología para pasarse a través de la pared torácica bajo anestesia local y luoroscopia, TC o ultrasonido, para obtener muestras de tejido de pulmón, mediastino, pleura, pared torácica o hilios. Debe considerarse el uso de la aspiración con aguja transtorácica percutánea (AATP) cuando la broncoscopia con fibra óptica no sea útil para realizar un diagnóstico tisular o cuando el

paciente es inoperable o se rehusa a la toracotomía diagnóstica. Los principales riesgos de este procedimiento son el neumotórax, la hemoptisis severa y la embolia aérea. El riesgo de neumotórax es considerablemente mayor en presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y varía en forma directa con la cantidad de parénquima pulmonar que debe atravesarse para alcanzar la lesión de interés. Se produce neumotórax en el 25 a 35 por ciento de los casos. Hasta la mitad de estos requerirán tratamiento con una sonda. Se observa hemoptisis en dos a 16 por ciento.⁶² Debido a que la hemorragia se origina de sitios no compresibles, la coagulopatía constituye una contraindicación absoluta para la AATP o la aspiración transbronquial con aguja. No debe intentarse una AATP en presencia de hipertensión pulmonar, sospecha de malformaciones arteriovenosas o quistes equinocócicos.⁶³

Dependiendo del diseño, las agujas percutáneas pueden usarse para aspirar una lesión (proporcionando muestras para estudio citológico, frotis y cultivo) o para obtener una muestra de tejido, que puede proporcionar material para examen histológico que se asocia también con riesgo de neumotórax .

TECNICAS PLEURALES CERRADAS

Toracocentesis

La toracocentesis, o aspiración de líquido del espacio pleural, es un método de diagnóstico convencional. Como regla general, el derrame pleural de causa desconocida debe puncionarse por toracocentesis con fines diagnósticos. En el líquido aspirado se analiza el recuento de eritrocitos y leucocitos con diferencial, la concentración de proteínas totales, glucosa y deshidrogenasa láctica, frotis y cultivos apropiados y, cuando está indicado, citología. En situaciones clínicas específicas puede estar indicada la realización de estudios adicionales; por ejemplo, la determinación de los niveles de amilasa en líquido pleural es útil cuando se sospecha pancreatitis o ruptura esofágica como etiología del derrame pleural. El pH en líquido pleural es útil para evaluar derrames paraneumónicos. Un pH menor de 7.29 (o menos de 7.22 en el caso de baja probabilidad y mayor riesgo) se asocia con un derrame complicado que puede requerir drenaje.⁶⁴

Las principales complicaciones de la toracocentesis son el neumotórax y la hemorragia. El uso de equipos comerciales de toracocentesis ha causado también la retención del catéter como una complicación. El riesgo de complicaciones por toracocentesis está en relación con la experiencia de quien la práctica y puede aumentar en algunas situaciones, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la presencia de radioterapia previa. Si se requirió un solo piquete para introducir el catéter, no se encontró fuga de aire y el médico considera que el procedimiento no se complicó, la frecuencia de neumotórax es de menos de uno por ciento y puede no requerirse una radiografía de control posterior.⁶⁵

Biopsia Pleural

A diferencia de la toracocentesis, lo mejor es que la biopsia pleural sea realizada por un especialista. El procedimiento se emplea en la evaluación de los pacientes con derrames pleurales exudativos sin explicación. La técnica se realiza usando una aguja de luz amplia con extremo cortante. En forma ciega se

obtienen pequeñas muestras de tejido (de 2 a 3mm) del apleura parietal. Debe identificarse una pequeña cantidad de líquido pleural en aquellos pacientes sometidos a biopsia pleural para garantizar la colocación adecuada de la aguja en el espacio pleural y disminuir al mínimo el riesgo de funcionar el pulmón. Su utilidad es mayor para establecer el diagnóstico de tuberculosis de reactivación con afección pleural: la precisión diagnóstica se aproxima al 75 u 80 por ciento si se realiza examen histológico y cultivo para micobacterias.⁸⁶ La precisión diagnóstica de la biopsia para confirmar la invasión neoplásica de la pleura es tan sólo un poco mayor que la obtenida a través del examen citológico del aspirado del líquido pleural.⁶⁷

La principal contraindicación de estos procedimientos es un trastorno hemorrágico porque es imposible realizar la hemostasia en el sitio de una hemorragia pleural sin recurrir a un procedimiento quirúrgico abierto.

TORACOSCOPIA

La toracoscopia es un método de invasión mínima que permite alcanzar el espacio pleural y algunas estructuras del mediastino, como el pericardio y el esófago. La técnica requiere el acceso a la pleura a través de una o más incisiones intercostales, inducción de neumotórax artificial y examen por medio de un toracoscopio rígido (toracoscopio médico) o por medio de un telescopio unido a una cámara de video (cirugía toracoscópica asistida por video o VIATS [por sus siglas en inglés, n. del t.l]). La toracoscopia médica puede realizarse en una sala de endoscopia bajo anestesia local y con sedación, mientras que la VATS requiere de anestesia general e intubación con doble luz en un quirófano.⁶⁸ En la actualidad la toracoscopia se emplea en el diagnóstico de trastornos pleurales, para la introducción de talco para pleurodesis en casos de derrame pleural maligno o neumotórax espontáneo recurrente, y para la evacuación de un empiema parcialmente loculado. La VATS se ha aplicado con éxito como una alternativa a la biopsia abierta de pulmón en la evaluación de la enfermedad intersticial pulmonar difusa, de nódulos pulmonares solitarios y más recientemente para la cirugía de reducción de volumen en casos de enfisema avanzado.

La mortalidad causada por la toracoscopia médica es de alrededor del 0.24 por ciento. La toracoscopia se asocia con una tasa de complicaciones del dos a tres por ciento, incluyendo fuga prolongada de aire y derrame pleural. Se han reportado también empiema, hemorragia importante y diseminación tumoral a las incisiones. Alrededor del 10 por ciento de las toracoscopías requieren de conversión a una toracotomía abierta para manejar hallazgos no esperados.⁶⁹ Aunque las biopsias toracoscópicas se asocian con menor estancia hospitalaria, el procedimiento no ha tenido buena relación costo-beneficio comparado con la toracotomía para la evaluación de la enfermedad pulmonar intersticial o la biopsia de los nódulos pulmonares solitarios.⁷⁰

MEDIASTINOSCOPIA

La mediastinoscopia y la exploración del mediastino anterior a través de una incisión limitada a la región

paraesternal superior (mediastinotomía), constituyen procedimientos quirúrgicos que se utilizan para la toma de biopsias de masas mediastinales y la estadificación del carcinoma pulmonar.⁷¹ La mediastinoscopía se lleva a cabo bajo anestesia general a través de una pequeña incisión transversal inmediatamente arriba de la escotadura supraesternal. Se realiza disección roma a lo largo del plano de la fascia pretraqueal y puede tomarse una muestra de los ganglios paratraqueales a nivel de la carina. Las complicaciones de este procedimiento, aunque raras, incluyen hemorragias mediastinales y lesiones del nervio laríngeo recurrente, con parálisis de las cuerdas vocales y disfonía. La mediastinostomía tiene una excelente especificidad para evaluar el mediastino en caso de trastornos benignos y malignos. Su sensibilidad alcanza el 90 por ciento y su exactitud el 95. La mediastinoscopía logra el acceso a ganglios posteriores, subcarinos y algunos paraaórticos que son difíciles de evaluar y que suelen requerir de una exploración quirúrgica por medio de una incisión en el segundo espacio intercostal izquierdo, por el procedimiento llamado de Chamberlain.

La mediastinoscopía está indicada para la estadificación ganglionar del cáncer de pulmón para tumores del surco superior, para el cáncer de células pequeñas susceptible de resección, para pacientes con mala reserva ventilatoria en los que la tomografía computada no concuerda con el riesgo esperado de metástasis ganglionares, en la evaluación del síndrome de vena cava superior (que antes se consideraba como una contraindicación absoluta),⁷² y en los casos de incertidumbre clínica.

BIOPSIA ABIERTA DE PULMON

Los estudios diagnósticos no invasivos están sujetos a errores en la interpretación de muestras por el tamaño de la misma y la frecuencia con la que no existe homogeneidad en el proceso patológico de interés. Las muestras pueden distorsionarse o aplastarse, dificultando la interpretación patológica. La biopsia por toracotomía abierta proporciona la mejor especificidad y sensibilidad, pero a costa del riesgo de una cirugía abierta y una incisión intercostal dolorosa. La mortalidad quirúrgica es de alrededor del cinco por ciento. Debe considerarse la realización de una biopsia abierta de pulmón cuando las modalidades menos invasivas hayan fracasado para proporcionar el diagnóstico o cuando la evolución hacia el deterioro del paciente sea tan rápida que solo exista tiempo para un procedimiento diagnóstico. La decisión de realizar una biopsia abierta, a diferencia de cualquiera de las modalidades menos invasivas descritas antes, debe tomar en cuenta si la obtención del diagnóstico cambiar el tratamiento de la enfermedad y si esto mejorará la evolución o disminuir la posibilidad de complicaciones importantes. En los pacientes inmuno suprimidos la biopsia abierta de pulmón cambia el tratamiento o mejora la supervivencia en menos de la mitad de los casos, y más del 30 por ciento de los pacientes fallecen por la enfermedad subyacente en los 30 días posteriores a la cirugía.⁷³⁻⁷⁷

Bibliografía

1. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW: Regulation of respiration. N Engl J Med 297:92,1977

2. Forster RE II, Dubois AB, Briscoe W A, et al: Pulmonary ventilation. The Lung: Physiologic Basis of Pulmonary Function Tests, 3rd ed. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1986, p 25
3. Severinghaus JW , stupfel M: Alveolar dead space as an index of the distribution of blood flow in the pulmonary capillaries. J Appl Physiol 10:335,1957
4. Anthonisen NR, Milic-Emili J: Distribution of pulmonary perfusion in erect man. J Appl Physiol 21:760, 1966
5. Otis AB, McKerrow CB, Bartlett RA, et al: Mechanical factors in the distribution of pulmonary ventilation. J Appl Physiol 8:427, 1956
6. West JB: Ventilation-perfusion relationships. Am Rev Respir Dis 116:919,1977
7. Weinberger SE, Schwartzstein RM, Weiss JW: Hypercapnia. N Engl J Med 321:1223, 1989
8. Roughton FJW: Transport of oxygen and carbon dioxide. Handbook of Physiology , Section 3: Respiration. Fenn WO, Rahn H, Eds. American Physiological society, Washington, DC, 1964, p 767
9. Finch CA, Lenfant C: Oxygen transport in man. N Engl J Med 286:407,1972
10. Turino GM: Effect of carbon monoxide on the cardiorespiratory system: carbon monoxide toxicity: physiology and biochemistry. Circulation 63:253A, 1981
11. Zibrak JD, O'Donnell CR, Marton K: Indications for pulmonary function testing. Ann Intern Med 112:763, 1990
12. Crapo RO: Pulmonary-function testing. N Engl J Med 331:25, 1994

13. Forster RE II, Dubois AB, Briscoe W A, et al: The lung volumes. The Lung: Physiologic Basis of Pulmonary Function Tests, 3rd ed. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1986, p 8
14. Dubois AB, Botelho SY, Bedell GN, et al: A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. J Clin Invest 35:322, 1956
15. Hathirat S, Renzetti AD Jr, Mitchell M: Measurement of total lung capacity by helium dilution in a constant volume system. Am Rev Respir Dis 102:760,1970
16. Pedersen OF, Ingram RH Jr: The use of maximum expiratory flowvolume curves on air and He/O₂ to assess peripheral pressure losses in the airways. Bull Eur Physiopathol Respir 23:649,1987
17. Hyatt RE, Black LF: The flow-volume curve: a current perspective. Am Rev Respir Dis 107:191,1973
18. Lunn WW, Sheller JR: Flow volume loops in the evaluation of upper airway obstruction. Otolaryngol Clin North Am 28:721, 1995
19. single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): Recommendations for a standard technique- 1995 update. American Thoracic society. Am J Respir Crit Care Med 152:2185,1995
20. Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS, et al: A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. J Clin Invest 36:1, 1957
21. Kiss D, Popp W, Wagner C, et al: Comparison of the single breath with the intrabreath method for the measurement of the carbon monoxide transfer factor in subjects with and without airways obstruction. Thorax 50:902,1995
22. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic society. Am Rev Respir Dis 144:1202, 1991

23. Gibson GJ, Pride NB: Lung distensibility: the static pressure-volume curve of the lungs and its use in clinical assessment. *Br J Dis Chest* 70:143, 1976
24. Tobin MJ, Perez W, Guenther SM, et al: Does rib cage-abdominal paradox signify respiratory muscle fatigue? *J Appl Physiol* 63:851, 1987
25. Celli BR: Clinical and physiologic evaluation of respiratory muscle function. *Clin Chest Med* 10:199,1989
26. Braman SS, Corrao WM: Bronchoprovocation testing. *Clin Chest Med* 10:165,1989
27. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, et al: Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 68:347, 1981
28. Weiss JW, Rossing TH, McFadden ER Jr, et al: Relationship between bronchial responsiveness to hyperventilation with cold and methacholine in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 72:140,1983
29. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al: Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 16(suppl):53,1993
30. McKelvie RS, Jones NL: Cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 10:277,1989
31. Jones NL: Clinical Exercise Testing, 3rd ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1988
32. Hoey JR, Farrer P A, Rosenthal LJ, et al: Interobserver and intraobserver variability in lung scan reading in suspected pulmonary embolism. *Clin Nucl Med* 5:508,1980
33. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 263:2753,1990

34. Marshall MC, Olsen GN: The physiologic evaluation of the lung resection candidate. Clin Chest Med 14:305,1993
35. Ralph DD: Pulmonary embolism: the implications of prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. Radiol Clin North Am 32:679,1994
36. Matsumoto AH, Tegtmeier CJ: Contemporary diagnostic approaches to acute pulmonary emboli. Radiol Clin North Am 33:167,1995
37. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al: Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Circulation 85:462,1992
38. Hudson ER, Smith TP , McDermott VG, et al: Pulmonary angiography performed with iopamidol: complications in 1,434 patients. Radiology 198:61,1996
39. Katzen BT: Current status of digital angiography in vascular imaging. Radiol Clin North Am 33:1,1995
40. Wittenberg J: Computed tomography of the body (pt 1). N Engl J Med 309:1160,1983
41. Brown LR, Muhm JR: Computed tomography of the thorax: current perspectives. Chest 83:806,1983
42. Yamashita K, Matsunobe S, Takahashi R, et al: Small peripheral lung carcinoma evaluated with incremental dynamic CT: radiologic-pathologic correlation. Radiology 196:401,1995
43. Raghu G: Interstitial lung disease: a diagnostic approach: are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? Am J Respir Crit Care Med 151:909,1995
44. Müller NL, Miller RR: Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease (pt 1). Am Rev Respir Dis 142:1206,1990

45. Müller NL, Miller RR: Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease (pt 2). *Am Rev Respir Dis* 142:1440,1990
46. Naidich DP: Helical computed tomography of the thorax: clinical applications. *Radiol Clin North Am* 32:759,1994
47. Mayo JR: Magnetic resonance imaging of the chest: where we stand. *Radiol Clin North Am* 32:795,1994
48. Gamsu G, Sostman D: Magnetic resonance imaging of the thorax. *Am Rev Respir Dis* 139:254,1989 J
49. Hittmair K, Eckersberger F, Klepetko W, et al: Evaluation of solitary pulmonary nodules with dynamic contrast-enhanced MR imaging-a promising technique? *Magn Reson Imaging* 13:923,1995
50. Gefter WB, Hatabu H, Holland GA, et al: Pulmonary thromboembolism: recent developments in diagnosis with CT and MR imaging. *Radiology* 197:561,1995
51. Silverman JM, Julien PJ, Herfkens RJ, et al: Quantitative differential pulmonary perfusion: MR imaging versus radionuclide lung scanning. *Radiology* 189:699,1993
52. Silverman JM, Julien PJ, Herfkens RJ, et al: Magnetic resonance imaging evaluation of pulmonary vascular malformations. *Chest* 106:1333, 1994
53. Weingardt JP, Guico RR, Nemcek AA Jr, et al: Ultrasound findings following failed, clinically directed thoracenteses. *J Clin Ultrasound* 22:419,1994
54. Yang P-C, Luh K- T, Chang D-B, et al: Ultrasonographic evaluation of pulmonary consolidation. *Am Rev Respir Dis* 146:757,1992
55. Fulkerson WJ: Fiberoptic bronchoscopy. *N Engl J Med* 311:511,1984

56. Chastre J, Fagon J- Y, Bornet-Lecso M, et al: Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152:231, 1995
57. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1711, 1996
58. Wang K-P: Transbronchial needle aspiration and percutaneous needle aspiration for staging and diagnosis of lung cancer. *Clin Chest Med* 16:535,1995
59. Kozak EA, Brath LK: Do "screening" coagulation tests predict bleeding in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy with biopsy? *Chest* 106:703,1994
60. Pue CA, Pacht ER: Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 107:430,1995
61. Verra F, Hmouda H, Rauss A, et al: Bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients: clinical and functional consequences. *Chest* 101:1215, 1992
62. Grode G, Faurschou P, Milman N: Percutaneous transthoracic fineneedle lung biopsy with 3 different needles: a retrospective study of results and complications in 224 patients. *Respiration* 60:284,1993
63. Westcott JL: Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiology* 169:593,1988
64. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C,.et al: Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1700,1995
65. Doyle JJ, Hnatiuk OW, Torrington KG, et al: Necessity of routine chest roentgenography after thoracentesis. *Ann Intern Med* 124:816,1996

66. Levine H, Metzger W, Lacera D, et al: Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. Arch Intern Med 126:269,1970
67. Prakash UBS, Reiman HM: Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. Mayo Clin Proc 60:158,1985
68. Mathur PN, Astoul P, Boutin C: Medical thoracoscopy: technical details. Clin Chest Med 16:479,1995
69. Krasna MJ, Deshmukh S, McLaughlin JS: Complications of thoracoscopy. Ann Thorac Surg 61:1066,1996
70. Molin LJ, Steinberg JB, Lanza LA: VATS increases costs in patients undergoing lung biopsy for interstitial lung disease. Ann Thorac Surg 58:1595,1994
71. Pearson FG: Staging of the mediastinum: role of mediastinoscopy and computed tomography. Chest 103:346S, 1993
72. Jahangiri M, Taggart DP, Goldstraw P: Role of mediastinoscopy in superior vena cava obstruction. Cancer 71:3006,1993
73. Cockerill FR III, Wilson WR, Carpenter HA, et al: Open lung biopsy in immunocompromised patients. Arch Intern Med 145:1398,1985
74. Cheson BD, Samlowski WE, Tang TT, et al: Value of open-lung biopsy in 87 immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. Cancer 55:453, 1985
75. Thomas JH, Farek PE, Hermreck AS, et al: Diagnostic value of open lung biopsy in immunocompromised patients. Am J Surg 154:692,1987
76. Walker WA, Cole FHJr, Khandekar A, et al: Does open lung biopsy affect treatment in patients with diffuse pulmonary infiltrates? J Thorac Cardiovasc Surg 97:534,1989

77. Lachapelle KJ, Morin JE: Benefit of open lung biopsy in patients with respiratory failure. *Can J Surg* 38:316,1995

Figuras

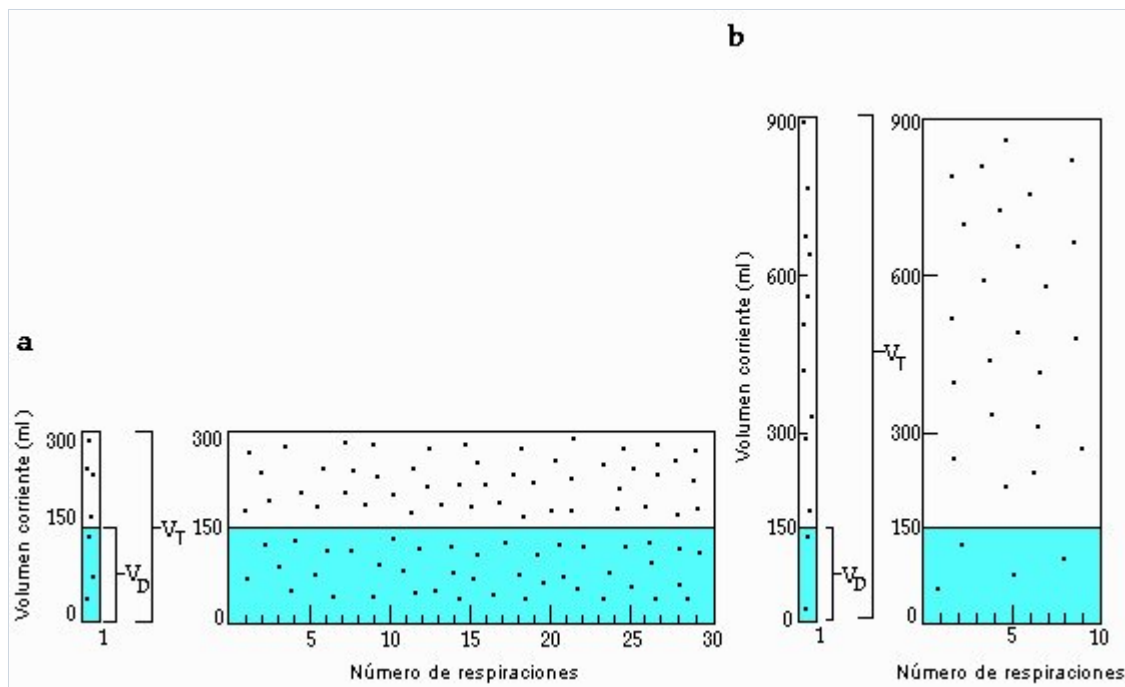


Figura 1 Fisiología pulmonar Se demuestra el efecto que ejercen las variaciones en la frecuencia respiratoria (f) y el volumen corriente (V_T) sobre la ventilación alveolar (V_A) y la ventilación del espacio muerto (V_D). Se aprecian dos patrones de respiración diferente (a y b) en un individuo sano con 70 kg de peso; ambos patrones alcanzan una ventilación por minuto (V_E) de 9 L/min. Con cada respiración, el volumen del espacio muerto se mantiene constante (V_D); su valor en mililitros es igual al peso magro en libras, o sea, 150 ml. En a, la persona respira con rapidez y profundamente a una frecuencia de 30 respiraciones/min y un V_T de 300 ml. En cada respiración, 150 ml del aire inspirado ocupan el espacio muerto; los 150 ml restantes se equilibran con las regiones de intercambio gaseoso de los pulmones. Por lo tanto, la V_D es igual a 150 ml/respiración $\times$ 30 respiraciones/min, o sea 4.5 L/min y la V_A es igual a 150 ml/respiración $\times$ 30 respiraciones/min, o sea 4.5 L/min. La relación entre el volumen del espacio muerto y el volumen corriente, V_D / V_T , que representa la porción de la ventilación total que no interviene en el intercambio gaseoso, es de 0.50. En comparación, en b la respiración es más lenta y profunda, con un V_T de 900 ml y una frecuencia de 10 respiraciones por minuto. La V_D permanece constante en 150 ml; sin embargo, en vista de que se inhalan 900 ml de aire en cada respiración, se dispone de 750 ml restantes para el intercambio gaseoso. Por consiguiente, la V_D es igual a 150 ml/respiración $\times$ 10 respiraciones/min, o sea 1.5 L/min; y la V_A es igual a 750 ml/respiración $\times$ 10 respiraciones/min, o sea 7.5 L/min. En este ejemplo el valor de la relación V_D / V_T es de 0.17.

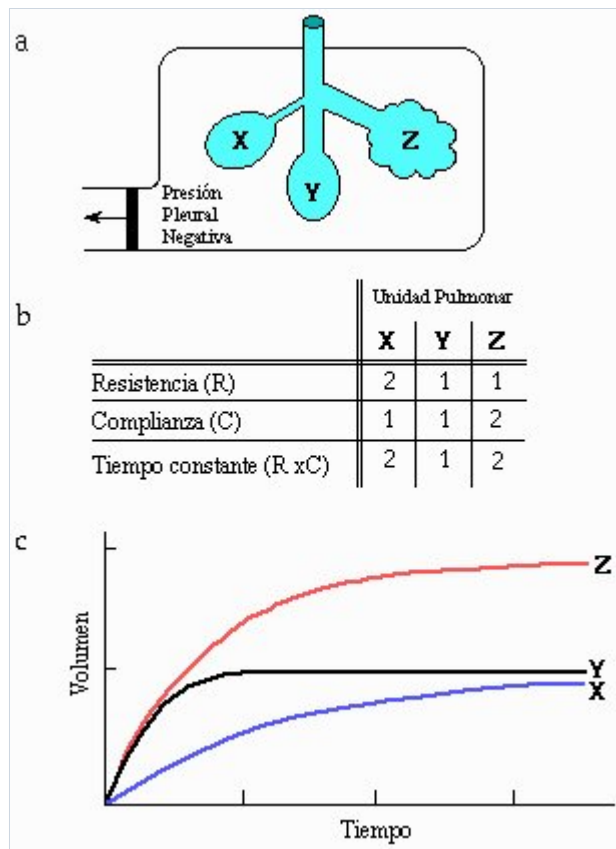


Figura 2 Estudios de unidad pulmonar Tres unidades pulmonares (X, Y y Z) con volúmenes preinspiratorios iguales son sometidas a una presión negativa común (a). A cada una se le asignan unidades arbitrarias de resistencia (R) y complianza (C) (b). La unidad Y tiene la constante de tiempo más corta ($R \times C$) y por lo tanto, la velocidad de llenado es más rápida (c). El llenado de las unidades X y Z esto prolongado debido a la mayor resistencia de la unidad X y a la mayor complianza en la unidad Z. Las unidades X y Z tienen constantes de tiempo iguales y aumentadas en comparación con la unidad Y y por lo tanto, requieren de un periodo igualmente prolongado para el llenado. La unidad Z tiene mayor capacidad que la unidad X, por lo que recibe más gas por unidad de tiempo, pero ambas unidades, X y Z, alcanzarán la capacidad al mismo tiempo.

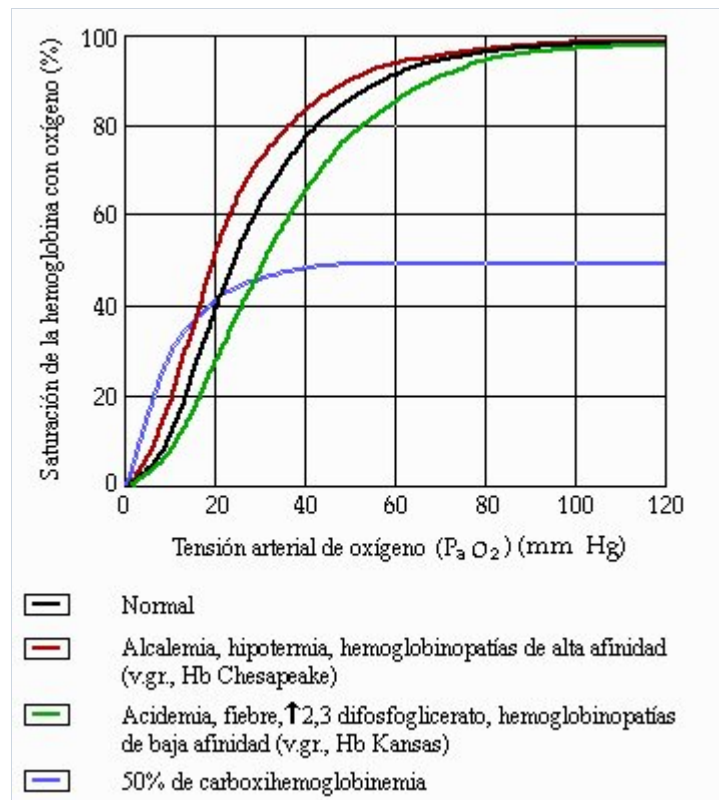


Figura 3 Curva de disociación de oxígeno-hemoglobina La relación entre la presión arterial de oxígeno ($P_a O_2$) y el porcentaje de oxígeno que se une a la hemoglobina saturada por oxígeno se demuestra por medio de la curva de disociación de oxígeno y hemoglobina. La forma sigmoidea de la curva normal indica la unión del oxígeno por la hemoglobina. Las alteraciones en el pH o en la temperatura corporal, cambios en la concentración del 2, 3-difosfoglicerato, o la persistencia de ciertos tipos de hemoglobina anormal, desviarán la curva a la izquierda o derecha, de tal manera que a cualquier $P_a O_2$ determinada, la saturación de hemoglobina será mayor o menor en forma correspondiente. En la carboxihemoglobinemia, donde los sitios de unión del oxígeno en la hemoglobina se encuentran ocupados por monóxido de carbono, se produce deformidad de la forma de la curva de disociación y disminución en el número máximo de sitios de unión disponibles para el oxígeno.

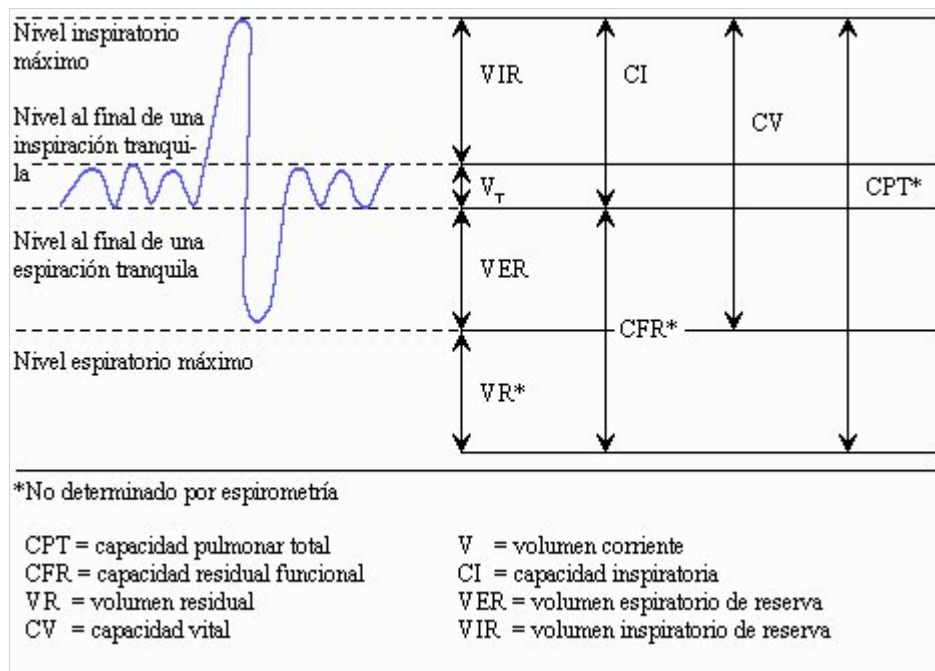


Figura 4 Volúmenes pulmonares medidos por espirometría. La mayoría de los volúmenes y capacidades pulmonares pueden medirse por espirometría. En esta gráfica se muestran los volúmenes inspirados y espirados durante la respiración normal tranquila.

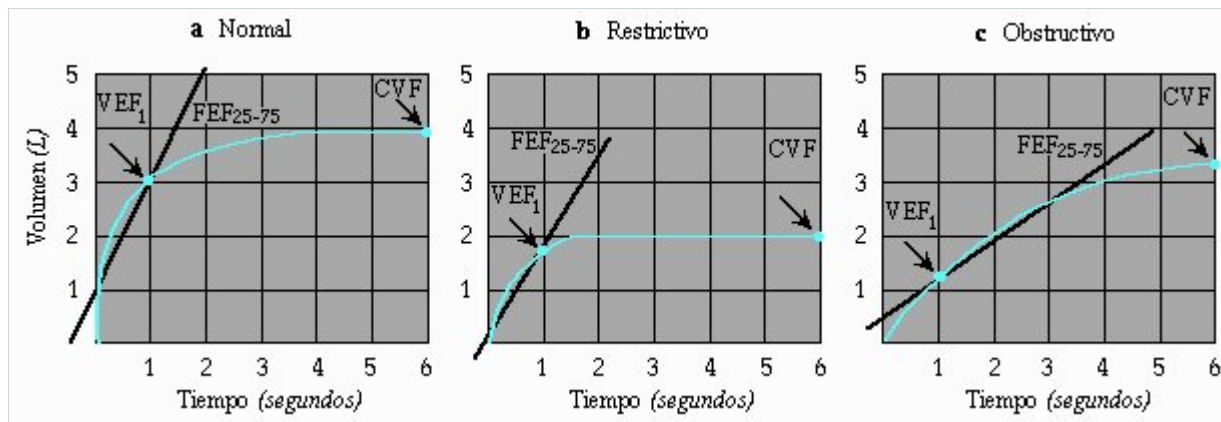


Figura 5 Patrones respiratorios. Se ilustran los diferentes patrones de espirometría para la respiración normal (a), las enfermedades restrictivas (b) y las enfermedades obstructivas (c). El VEF 1 es el volumen espiratorio forzado en un segundo, la CVF es la capacidad vital forzada y el FEF 25-75 es el flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75 por ciento de la capacidad vital.

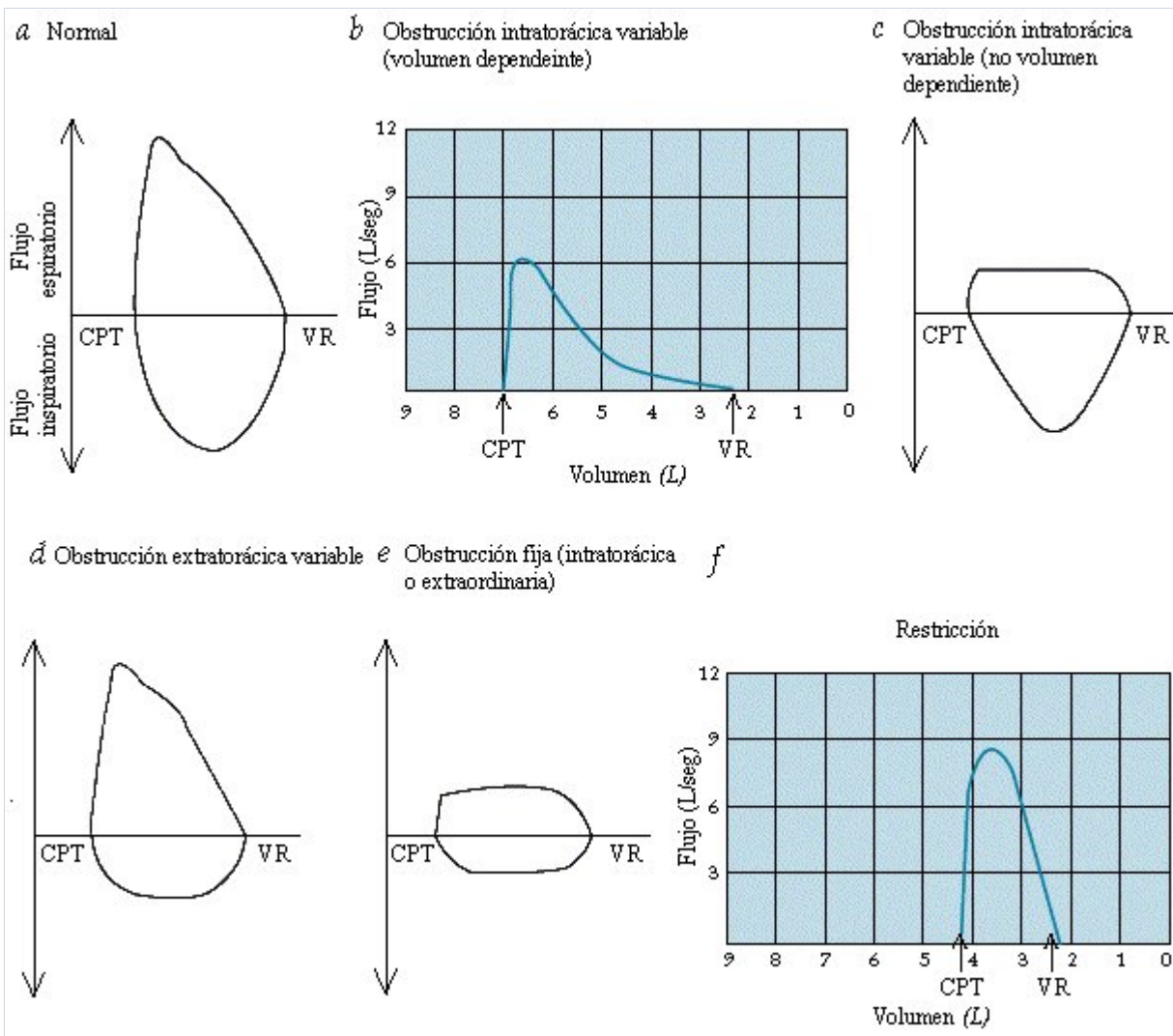


Figura 6 Curva espiratoria de flujo-volumen (a) Se muestra una curva espiratoria normal de flujo-volumen. En la obstrucción extratorácica variable, la curva espiratoria de flujo-volumen muestra una apariencia ahuecada como resultado de la reducción progresiva en el flujo al disminuir el volumen pulmonar (b). La obstrucción es dependiente del volumen. Este patrón es típico de la enfermedad pulmonar obstructiva o el asma. La curva espiratoria flujo volumen muestra una disminución en el flujo que es la misma en todos los volúmenes pulmonares. La obstrucción que no depende de volumen es causada por obstrucción de las vías respiratorias, no por enfermedad del parénquima pulmonar (c). La reducción desproporcionada del flujo inspiratorio es indicativa de obstrucción variable de las vías respiratorias extratorácicas (d). La obstrucción fija de las vías respiratorias superiores, con sitio no determinado, causa una reducción del flujo independiente del volumen tanto en la inspiración como en la espiración (e). Se muestra una curva espiratoria de flujo-volumen en un paciente con un trastorno restrictivo. Las velocidades de flujo están conservadas, mientras que el eje del volumen se comprime (f).

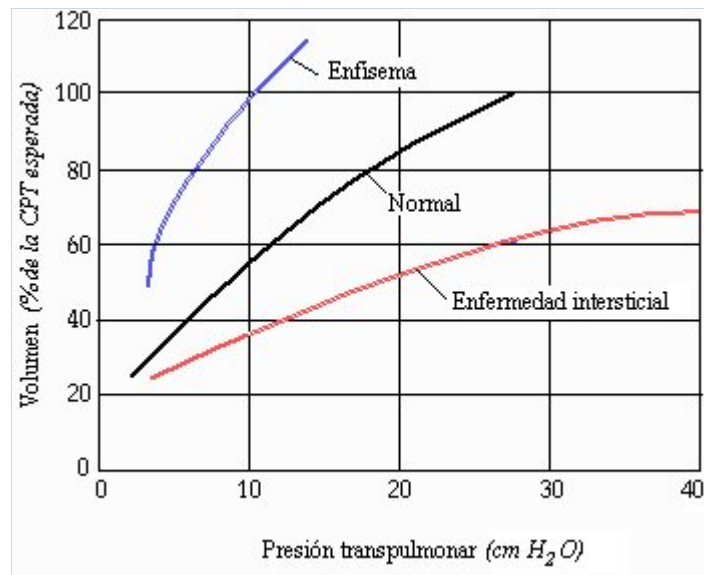


Figura 7 Presión contra volumen transpulmonar La complianza se define como el cambio de volumen pulmonar que se produce por cambios en la unidad de presión. Los cambios en la complianza pulmonar que ocurren en diversas enfermedades respiratorias se reflejan en diferencias en la forma y posición de la curva pulmonar de presión y volumen. Las curvas de presión y volumen se obtienen por la determinación de la presión transpulmonar a diversos volúmenes pulmonares durante la espiración en etapas (o durante la deflación del pulmón in vitro). La complianza de los pulmones es muy elevada en el enfisema y muy baja en la fibrosis intersticial difusa.

II ASMA BRONQUIAL

DR. GERALD W. STATON, JR.

DR. ROLAND H. INGRAM, JR.

Definición

El asma es una enfermedad que se caracteriza por un aumento de la respuesta de la tráquea y de los bronquios a varios estímulos, y que se manifiesta por un estrechamiento generalizado de las vías respiratorias cuya severidad varía en forma espontánea o como resultado del tratamiento. Esta definición incluye varios signos que se consideran esenciales para el diagnóstico de asma.

Primero, la reversibilidad de la obstrucción de la circulación del aire, característica del asma, es diferente de la obstrucción de la circulación del aire más constante o permanente que existe en la bronquitis crónica, el enfisema, la fibrosis quística, las bronquiectasia y la bronquiolitis. Desde luego, el asma misma suele ser una enfermedad crónica. Lo que puede variar en forma importante a través del tiempo es el grado de obstrucción de la circulación del aire, que puede cambiar en unos minutos o durante un periodo de días a semanas. La definición implica también que la función pulmonar puede regresar a la normalidad o muy cerca de ella de manera espontánea o después del tratamiento, característica que distingue al asma de las enfermedades que se caracterizan por obstrucción crónica de la circulación del aire. Además, se describe que el estrechamiento de las vías respiratorias es generalizado, lo cual distingue al asma de la obstrucción aguda y reversible de las vías respiratorias que se produce por obstrucción de las vías respiratorias altas (v.gr., epiglotitis).

Un segundo elemento clave de la definición de asma es el aumento de la respuesta de las vías respiratorias. Este signo crónico caracteriza a la enfermedad, aún en el paciente asintomático con función pulmonar normal. La respuesta se señala por la aparición de broncoespasmo y se desencadena por numerosos estímulos, los cuales tienen poco efecto o no lo tienen sobre las vías respiratorias normales. Los estímulos no necesitan ser alérgenos o sustancias químicas específicas en el sitio de trabajo; los estímulos inespecíficos (por ejemplo los no antigénicos) como el ejercicio agotador, pueden desencadenar la respuesta. Se ha dado mayor énfasis a esta hiperreactividad bronquial inespecífica como un factor indispensable del asma, y las investigaciones actuales se dirigen hacia el entendimiento de este mecanismo.

Las deficiencias de esta definición también son importantes. El aumento de la respuesta de las vías respiratorias y la obstrucción reversible de la circulación del aire no son exclusivos del asma. Con el paso

del tiempo muchos individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (como bronquitis crónica o fibrosis quística) manifiestan hiperreactividad bronquial inespecífica y cambios importantes en la función pulmonar. En especial, algunos pacientes con bronquitis crónica y obstrucción de las vías respiratorias, los cuales fuman o han fumado cigarrillos en el pasado, presentan sibilancias y disnea episódicas que son muy semejantes a las del asma. No existe un acuerdo en relación a la forma en que deben clasificarse estos pacientes, pero los autores prefieren identificar su enfermedad no como asma, sino como bronquitis asmática, una subcategoría de bronquitis crónica que tiene algunos signos en común con el asma. Esta diferencia adquiere importancia durante las discusiones acerca de los posibles cambios en epidemiología, prevalencia y mortalidad del asma.

El niño que padece la llamada bronquitis sibilante recurrente (sibilancias relacionadas con infecciones de las vías respiratorias) y el adulto con asma de larga evolución en quien aparece obstrucción irreversible del flujo del aire, constituyen otras entidades clínicas en las que algunas veces se coloca la etiqueta de asma. Estas situaciones ambiguas demuestran las deficiencias inevitables de la definición de una enfermedad para la que no existen signos patognomónicos ni pruebas para el diagnóstico definitivo. Por fortuna, en la práctica clínica suele ser más fácil identificar el asma que definirla.

Epidemiología e historia natural

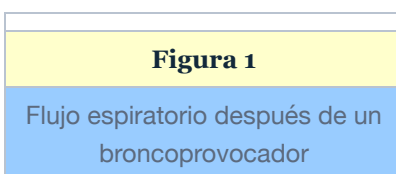
Las investigaciones en poblaciones grandes realizadas por los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos revelan que la prevalencia de asma en personas entre cinco a 34 años de edad es muy alta, de 49.4 por 1,000 habitantes en 1992, habiendo aumentado un 42 por ciento de 1982 a 1992.¹ La incidencia de casos nuevos de asma es más alta en personas menores de cinco años de edad. Sin embargo, después de los diez años de edad y hasta la edad adulta, la incidencia permanece alrededor de 0.2 a 0.4 casos nuevos por 100 personas-años con riesgo.² Cerca de la mitad de los casos con diagnóstico reciente de asma en personas mayores de 40 años de edad corresponden a fumadores de cigarrillos con diagnóstico previo de bronquitis crónica o enfisema; el diagnóstico de bronquitis asmática podría ser mejor en estos pacientes. Aún así, el número de casos que aparecen en personas que nunca han fumado cigarrillos es tan grande que la verdadera asma de inicio en el adulto no puede considerarse como rara.

En los niños pequeños se diagnostica asma con mayor frecuencia en los niños que en las niñas, con relación de sexos que varía de 3:2 a 2:1. Esta desigualdad desaparece en los adolescentes y hasta se invierte en los adultos jóvenes. La prevalencia del asma es mayor en niños de raza negra que de raza blanca, a pesar de que esta diferencia parece haber disminuido en los últimos años.³

Existen diferencias importantes en los informes de prevalencia del asma en diferentes países. Por ejemplo, la prevalencia de asma en los Estados Unidos es mayor que en las poblaciones japonesa y esquimal, pero menor que en Nueva Zelanda. Se ignora a qué grado los factores genéticos o ambientales tienen influencia en estas diferencias, o si éstas son el resultado de diferentes criterios para el diagnóstico. Sin embargo, algunos datos sugieren que existen marcadores genéticos en los cromosomas 5

y 11 que se relacionan con la hiperrespuesta bronquial y la atopia.⁴

La prevalencia de la hiperreactividad bronquial es mucho mayor que la del asma con manifestaciones clínicas. En investigaciones de poblaciones grandes, muchas de las personas que tienen hiperreactividad en las pruebas no tienen síntomas respiratorias.^{5,6} Parece ser que la reactividad bronquial se distribuye en forma normal en la población general, con una tendencia ascendente hacia el aumento en la reactividad. Algunas personas con vías aéreas hiperreactoras no padecen asma [ver figura 1], pero pueden desarrollarlo después.⁷ Existe una relación directa entre la mayor reactividad de las vías bronquiales en los pacientes con asma y el deterioro anual de la función respiratoria.⁸



En los niños es frecuente la remisión completa del asma, hasta el 25 por ciento permanecen asintomáticos a partir de la adolescencia.⁹ Los síntomas poco frecuentes y la función pulmonar normal son factores pronósticos favorables.⁹ En los adultos la remisión prolongada de los síntomas de asma es mucho menos frecuente, mientras que las recaídas después de periodos asintomáticos ocurren con mayor frecuencia.⁹ Los pacientes mayores de 65 años tienden a sufrir una enfermedad más severa, que pocas veces tiene remisión,¹⁰ y pueden presentar obstrucción menos reversible de la vía aérea.¹¹

Aunque antes se consideraba que el asma era una enfermedad que causaba una morbilidad considerable, pero no una mortalidad importante, en la actualidad se admite con mayor frecuencia que los ataques graves de asma pueden terminar en forma fatal. En los Estados Unidos la mortalidad anual por asma en personas de cinco a 34 años de edad es 0.4 por 100,000 habitantes,¹² incidencia que muchos investigadores creen ha aumentado en los últimos años. Este incremento ha ocurrido en algunas áreas de los Estados Unidos a pesar de la reducción en la contaminación del aire.¹³ La mortalidad entre los negros es del doble que en los blancos, y es mayor en pacientes con eosinofilia y una respuesta importante a broncodilatadores inhalados.¹⁴ La mayoría de las muertes ocurren fuera del hospital y es probable que se deban a asfixia causada por obstrucción de la circulación del aire que ha sido tratada en forma inadecuada. Los ataques de asma que progresan con rapidez a insuficiencia respiratoria (ataques hiperagudos) parecen ocasionar más episodios casi fatales.¹⁵ Es posible que las muertes súbitas en el asmático sean el resultado de lesión cardíaca debido a la enfermedad o a los medicamentos que se usan para tratarla.¹⁶ Muchos de los pacientes que fallecen durante un ataque de asma tienen historia de episodios graves previos,¹⁷ lo que sugiere que es posible identificar a algunos enfermos con mayor riesgo, para vigilarlos y tratarlos diferente. Los ancianos tienen mayor riesgo de ser tratados en forma subóptima porque en ellos se está menos pendiente de la broncoconstricción que en los pacientes jóvenes.¹⁸

Patología

La mayor parte del conocimiento actual de la histopatología del asma se deriva de los exámenes de autopsia, lo que ocasiona un cuadro patológico tendencioso, debido a que sólo se consideran las formas más severas de la enfermedad. Con base en estos estudios, los dos signos patológicos dominantes del asma son la inflamación de la pared de las vías respiratorias y la obstrucción de la luz de estas vías por exudado inflamatorio. Ciertos rasgos de la inflamación de la pared de las vías respiratorias son inespecíficos, como la vasodilatación de la microvasculatura bronquial, con edema secundario al aumento de la permeabilidad vascular e infiltración por diversas células inflamatorias (v.gr., neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas). Existen otras signos que caracterizan a la respuesta de las membranas mucosas a los estímulos inflamatorios, como la descamación del epitelio de las vías respiratorias, el aumento en la secreción de moco por las glándulas mucosas hipertróficas y el mayor número de células caliciformes.¹⁹

Los aspectos patológicos que son muy característicos del asma, pero no exclusivos de la enfermedad son: el engrosamiento de la membrana basal del epitelio, que es probable que se daba al aumento del recambio de las células epiteliales, la infiltración de la mucosa y de la submucosa con predominio de eosinófilos y la hipertrofia e hiperplasia del músculo bronquial liso.¹⁹ Los cambios patológicos microscópicos consisten en sobredistensión pulmonar y falta de colapso de los pulmones cuando se abre la cavidad torácica durante la autopsia. Cuando no existe ventilación colateral aparecen zonas de microatelectasia o, en ocasiones, atelectasia macroscópica segmentaria o lobar.

En los pacientes que mueren por asma a menudo se encuentra oclusión extensa de los bronquios y bronquiolos, y en ocasiones los alveolos están llenos de secreciones abundantes y muy viscosas. Estos tapones mucosos se componen en parte de moco excesivo, pero también contienen líquido y proteínas que exudan del suero, células descamadas del epitelio respiratorio, células inflamatorias (con predominio de eosinófilos) y material cristalino de los eosinófilos que han sufrido degeneración (cristales de Charcot-Leyden). Las arterias pulmonares adyacentes a las vías respiratorias inflamadas y ocluidas muestran también inflamación.²⁰ Las biopsias bronquiales que se han practicado a un pequeño número de pacientes con asma leve o moderada muestran zonas focales con lesión de las células epiteliales, como ruptura de las células epiteliales ciliadas, pérdida o desorganización de los cilios y descamación del epitelio, con exposición de una capa de células basales.²¹ Estos datos parecen indicar la probabilidad de que el transporte mucociliar esté afectado en los pacientes con asma.

En la actualidad se practica el lavado broncoalveolar a través del broncoscopio de fibra óptica en pacientes con asma leve que han sido seleccionados con cuidado, sin que se presenten complicaciones serias. Los resultados iniciales sólo demostraron pequeños aumentos en el número de eosinófilos y células cebadas que se obtuvieron de la superficie broncoalveolar; en forma aproximada, cada tipo celular constituyó uno a dos por ciento de la población total de células, en comparación con menos de uno por ciento en los sujetos controles normales.²² Después de la exposición a un antígeno inhalado en los

individuos con asma, se encontró que el número de eosinófilos y neutrófilos se elevó de manera importante pero transitoria.²² En el asma crónica el número de eosinófilos en el líquido del lavado broncoalveolar y en las muestras de biopsia bronquial correlaciona con la gravedad de la enfermedad,²³ y existe aumento en los macrófagos y células T en estas biopsias.²⁴ Estas observaciones señalan a algunos de los constituyentes celulares que participan en la inflamación crónica de las vías respiratorias en el asma, pero no se sabe con certeza el papel que desempeña cada uno de los tipos celulares en la patogenia de la enfermedad.

Patogenia

En un intento por descifrar la patogenia del asma, se han buscado las bases bioquímicas y celulares de los tres signos importantes de la enfermedad: inflamación crónica de las vías respiratorias, obstrucción reversible de la circulación del aire e hiperreactividad bronquial. En forma variable, las teorías han señalado a las irregularidades en el control de la función de las vías respiratorias por el sistema nervioso autónomo, en las propiedades contráctiles del músculo bronquial liso o en la integridad de la capa de células epiteliales como rasgos que distinguen a las vías respiratorias asmáticas de las normales. Una hipótesis actual importante es el modelo alérgico-inmunológico del asma.

MODELO DEL ALERGENO

En individuos atópicos, la exposición repetida al antígeno conduce a la síntesis y secreción de las células plasmáticas de anticuerpos IgE antígeno-específicos. Algunos reportes comienzan a dilucidar los mecanismos que controlan la producción de IgE y la producción de inflamación de las vías aéreas en el asma crónica. Estos estudios sugieren que la presentación del antígeno sensibilizante por las células dendríticas de la mucosa a las células T CD4⁺ H₂ causa la producción de varias citocinas (v.gr., interleucina-3 [IL-3], IL-4, IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [FEC-GM] que estimulan a las células B para producir IgE y que activan a los eosinófilos y a las células cebadas.²⁵

La IgE antígeno-específica se fija a las células cebadas, así como a los basófilos y a otros tipos de células. Después, el antígeno puede enlazarse en forma cruzada a las moléculas IgE adyacentes y desencadenar una serie de reacciones bioquímicas mal definidas que dan como resultado la liberación explosiva de agentes vasoactivos, broncoactivos y quimiotácticos de los gránulos de las células cebadas hacia el medio extracelular y que causan la síntesis y liberación de nuevos compuestos. Muchos de estos compuestos son mediadores químicos con un papel potencialmente importante en la inflamación, contracción e hiperreactividad de las vías respiratorias.

Los mediadores químicos de la inflamación que se liberan con la estimulación de las células cebadas son: (1) mediadores preformados que se encuentran dentro de los gránulos, como histamina y varias citocinas, como interleucinas IL-4, IL-5 y IL-6, factor de necrosis tumoral- α (FNT- α),²⁶ y (2) derivados de los fosfolípidos de nueva síntesis, como leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas.²⁷

Dentro de los gránulos de las células cebadas también se han identificado diversas enzimas, como triptasa, elastasa, cininogenasa e hidrolasas ácidas, pero su función en la patogenia del asma no han sido bien definidos.

La contracción del músculo bronquial liso es estimulada en forma directa por varios mediadores, como histamina, ciertos leucotrienos y prostaglandinas, así como por el factor activador de plaquetas (FAP). Se sabe que la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A), un producto de las células cebadas con actividad broncoconstrictora de inicio más lento y duración más prolongada que la histamina, está constituida por los leucotrienos sulfidopéptidos C_4 , D_4 y E_4 . Estos leucotrienos son sustancias broncoactivas muy potentes. Las prostaglandinas se derivan del ácido araquidónico en una secuencia metabólica que incluye a la enzima cicloxigenasa, cuya actividad es inhibida por la aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides. Los mediadores químicos también pueden estimular las terminaciones nerviosas intraespinales sensitivas, lo que provoca broncoconstricción refleja a través de vías eferentes colinérgicas vagales.

La histamina, el FAP y los leucotrienos sulfidopéptidos causan aumento de la permeabilidad microrvascular, lo que facilita la formación de líquido de edema en los espacios intersticiales y la migración de las células inflamatorias fuera de la circulación. Además, la histamina y ciertos leucotrienos y prostaglandinas estimulan la secreción de moco. Los mediadores quimiotácticos como el factor quimiotáctico de eosinófilos de anafilaxia (FQE-A), el factor quimiotáctico de neutrófilos (FQN) y el FAP estimulan la migración de otras células inflamatorias hacia las vías circulatorias, incluyendo eosinófilos.

Los eosinófilos infiltran las vías respiratorias en las horas que siguen a la exposición al alérgeno²⁸ y pueden contribuir a la patogenia del asma de varias maneras.²⁹ De preferencia, los eosinófilos sintetizan leucotrieno C_4 a partir del ácido araquidónico y liberan cantidades adicionales de este potente mediador hacia el medio inflamatorio. También estimulan la liberación de histamina de los células cebadas y basófilos, y proporcionan así un sistema de retroalimentación positiva. Además, liberan proteína básica principal, una proteína derivada de los gránulos que tiene efectos tóxicos potentes sobre el epitelio respiratorio.

Los leucotrienos sulfidopéptidos y varios otros mediadores, en concentraciones que son demasiado pequeñas para causar contracción el músculo bronquial liso, pueden inducir un aumento de la respuesta contráctil a otras sustancias broncoconstrictoras, lo que ocasiona hiperreactividad bronquial. Tal vez la respuesta más impresionante de este tipo sea la producida por el FAP. Después de la inhalación de pocos microgramos de esta sustancia, los voluntarios sanos adquieren una sensibilidad aumentada para la metacolina que puede durar hasta cuatro semanas.³⁰ La administración de un bloqueador de FAP en los asmáticos que no se exponen al FAP reduce aún más la hiperreactividad aérea,³¹ lo que sugiere que este mediador tiene una función significativa en el asma.

Además, se ha observado que cuando el espesor de la pared de una vía respiratoria aumenta por el edema y la infiltración celular, cualquier grado de contracción del músculo liso causa mayor obstrucción de la

circulación del aire que en una vía aérea con espesor normal de la pared.³² La consecuencia del aumento del espesor de la pared de las vías respiratorias en un paciente asmático sería una respuesta obstructiva exagerada a los estímulos broncoconstrictores, o hiperreactividad de las vías respiratorias.

El modelo del alérgeno de la patogenia del asma deja muchas preguntas sin respuesta. Por ejemplo, muchas personas con asma no tienen sensibilidad evidente a los alérgenos, no tienen exceso de anticuerpos IgE circulantes, ni aumento en el número de células cebadas obtenidas por lavado pulmonar comparando con personas con diversas enfermedades pulmonares no relacionadas con el asma. Además, el asma en estos pacientes es clínicamente indistinguible, con respecto a sus signos principales, del asma desencadenada por alérgenos en pacientes con atopia. Aunque se reconoce que las células cebadas pueden activarse por otros sucesos además del enlace cruzado de la IgE antígeno-específica en la superficie celular, como es la unión a los componentes del complemento C3a y C5a, es difícil asignar a la célula cebada un papel patogénico principal en esos pacientes. Además, se desconoce el factor que sostiene la hiperreactividad de las vías respiratorias que se observa en los pacientes asmáticos, aún en ausencia de obstrucción a la circulación del aire.

MODELO DE LA REGULACION NEURAL ANORMAL

Una hipótesis alternativa para la patogenia del asma implica alteraciones en la regulación nerviosa de la función de las vías respiratorias.³³ La observación de que la administración de un agente bloqueador beta adrenérgico como el propranolol induce de manera uniforme obstrucción de la circulación del aire en personas con asma, indica que puede existir un desequilibrio entre el estímulo nervioso excitador (i.e., broncoconstrictor) y el inhibidor (i.e., broncodilatador). La disfunción autonómica que favorecería la aparición de broncoconstricción en pacientes con asma podría incluir uno o más de los siguientes trastornos:

1. El aumento de la situación podría resultar de la exposición o sensibilización de las terminaciones nerviosas dentro del epitelio inflamado o descamado, lo que produciría aumento de las respuestas colinérgicas.
2. Deficiencia en el número o en la función de los receptores beta adrenérgicos. Esta deficiencia podría provocar hiperreactividad como resultado de un mecanismo contrarregulador inadecuado para la broncodilatación. En los leucocitos circulantes de algunos pacientes asmáticos se encuentra disminución del número de receptores beta adrenérgicos, pero no se ha resuelto si esta irregularidad es un defecto intrínseco o se puede atribuir al tratamiento previo con estimulantes beta adrenérgicos.³⁴
3. Aumento de la respuesta de los receptores alfa adrenérgicos. En un grupo de pacientes con asma alérgica las respuestas vascular y pupilar a la fenilefrina se encontraron aumentadas de manera anormal en comparación con las respuestas en sujetos normales, lo que señala la posibilidad de que la hiperactividad alfa adrenérgica generalizada pueda ser un factor en la aparición del asma.³⁵

4. Deficiencia de la innervación inhibitoria. Los estudios in vitro de las vías respiratorias del hombre indican la presencia de innervación inhibitoria de una vía no adrenérgica ni colinérgica, que es similar a la que se encuentra en el tubo gastrointestinal.³⁶ Una deficiencia en este sistema podría causar hiperreactividad bronquial.

Se ha encontrado que los transmisores péptidos que se encuentran en las terminaciones nerviosas sensitivas son broncoconstrictores muy potentes. Su liberación, que sigue a la conducción retrógrada a lo largo del axón de un nervio sensitivo, puede ser otro mecanismo importante para la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes con asma.³⁷

Es probable que los mediadores químicos que liberan las células inflamatorias tengan interacción con el sistema nervioso autónomo. Muchos mediadores pueden estimular a los receptores irritativos de las vías respiratorias, y de esta manera desencadenan broncoconstricción refleja; otros pueden sensibilizar al músculo bronquial liso para la acción de la acetilcolina, el neurotransmisor muscarínico. Además, la estimulación de los receptores muscarínicos facilita la liberación de mediadores a partir de las células cebadas, lo que provee otro sistema de retroalimentación positiva para la inflamación y broncoconstricción sostenida.

Aún no se resuelve si la hiperreactividad bronquial en pacientes con asma es el resultado de interacciones mediador-mediador o mediador-neurotransmisor sobre el músculo liso bronquial normal, si es una irregularidad intrínseca del mismo músculo liso, o si se debe a un defecto de la barrera epitelial que en forma normal aísla a la capa de músculo submucoso de los sucesos de la superficie luminal. Los estudios in vitro del tejido bronquial de los sujetos asmáticos son escasos y no han demostrado de manera firme una irregularidad en la respuesta contráctil a las sustancias constrictoras que se añaden en forma exógena.³⁸ Las pruebas señalan que la capa epitelial normal funciona más que como una simple barrera: las células epiteliales pueden producir un factor relajante que en forma activa mantiene la permeabilidad de las vías respiratorias al causar relajación del músculo liso.³⁹ La descamación epitelial podría contribuir a la hiperreactividad bronquial debido a que se producirá una menor cantidad de factor relajante.

Fisiopatología

La severidad de la obstrucción a la circulación del aire en pacientes con asma es muy variable, ya que va desde casi inexistente a muy grave con insuficiencia respiratoria. Como consecuencia, los trastornos fisiopatológicos típicos del asma también varían mucho, y pueden estar ausentes en un paciente asintomático.

Durante una crisis de asma los índices espirométricos de función pulmonar son los típicos de un déficit ventilatorio obstructivo. La capacidad vital forzada es la medida que se preserva mejor: permanece en cifras normales durante la obstrucción leve, pero puede reducirse a 50 por ciento de lo normal o más baja durante una crisis severa, cuando el cierre de las vías respiratorias y el atrapamiento de aire por detrás de

las vías respiratorias obstruidas evitan la espiración de un volumen normal de aire. El volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF_1) y el flujo espiratorio forzado entre 25 y 75 por ciento de la capacidad vital (FEF_{25-75}) son pruebas directas de la severidad de la obstrucción de las vías respiratorias. Estas determinaciones proporcionan medidas objetivas que pueden utilizarse para evaluar la severidad y registrar el curso de una exacerbación del asma. Aunque existen variaciones importantes, el paciente con asma que acude al servicio de urgencias para tratamiento de una crisis asmática suele tener un VEF_1 que es de 30 a 35 por ciento de lo normal y un FEF_{25-75} que es 20 por ciento de lo normal o más bajo.

Al igual que los valores espirométricos, los valores de volumen pulmonar estático tienen una amplia variación entre los pacientes asmáticos y en el mismo individuo a través del tiempo. El volumen residual aumenta a medida que la obstrucción a la circulación del aire empeora, y puede llegar o aún exceder a valores cuatro veces mayores que el normal. En las crisis asmáticas moderadas o severas, la capacidad funcional residual (CFR) puede aumentar hasta 1 o 2 L por arriba de lo normal. La activación de la contracción de los músculos inspiratorios durante la fase espiratoria del ciclo respiratorio, cuando los músculos inspiratorios deben estar en reposo, puede contribuir en parte a mantener esta CFR sobredistendida.⁴⁰ Excepto en los casos con obstrucción severa de la circulación del aire, la capacidad pulmonar total (CPT) permanece dentro de límites normales. Las pruebas radiográficas confirman la presencia de aumento importante en la CPT en algunos pacientes con asma grave,⁴¹ y se han registrado disminuciones en la reexpansión elástica pulmonar, lo que podría contribuir al aumento de la CPT.

Las irregularidades residuales en la función pulmonar pueden persistir aún después de la resolución sintomática completa de los episodios agudos de asma. En forma típica, la disminución en el FEF_{25-75} y el aumento en el volumen residual pueden persistir durante días o semanas después de la crisis aguda, y pueden detectarse en las pruebas de función pulmonar de rutina en el paciente asintomático. Estas irregularidades podrían representar la correlación fisiológica de la inflamación crónica de bajo grado de las vías respiratorias, que sostiene la diátesis asmática aún durante los periodos sin síntomas clínicos.

La capacidad pulmonar de difusión del monóxido de carbono no está disminuida en los pacientes con asma y puede aumentar en algunos, quizá por un mayor reclutamiento de capilares por la mayor presión arterial pulmonar.⁴² Sin embargo, es frecuente la hipoxemia debido a desequilibrio de la ventilación-perfusión. Es imposible predecir en forma precisa la severidad de la hipoxemia según el grado de obstrucción de la circulación del aire, observación que ha originado la idea de que la hipoxemia puede relacionarse más con la obstrucción de las vías respiratorias periféricas que centrales.⁴³ La tensión arterial de oxígeno (PaO_2) suele permanecer por arriba de 60 mm Hg, excepto en pacientes con enfermedad muy grave o con complicaciones relacionadas, como neumonía o atelectasias. Por lo tanto, la cianosis es poco frecuente en pacientes con asma, y no ocurre insuficiencia cardíaca derecha causada por hipoxemia crónica.

En general, la taquipnea y la hiperventilación alveolar que se observan durante una exacerbación asmática no se deben a la estimulación de los quimiorreceptores, sino a reflejos nerviosos dentro de los

pulmones. La hipocapnia y la alcalosis respiratoria son los datos más frecuentes en el análisis de los gases arteriales. También puede observarse acidosis metabólica (láctica) como consecuencia de hipoxemia severa combinada con el mayor trabajo respiratorio.⁴⁴ Sin embargo, cuando la obstrucción de la circulación del aire se vuelve muy severa ($VEF_1 = 25$ por ciento del normal), aumenta la ventilación del espacio muerto, mientras que la ventilación total no puede aumentar más, lo que causa un aumento en la tensión de bióxido de carbono (PCO_2) a cifras normales. Al final, a pesar del aumento en la producción de CO_2 , la ventilación total en un minuto comienza a descender; como resultado, la ventilación alveolar disminuye aún más y se presenta hipercapnia. Se ha señalado a la fatiga de los músculos respiratorios como una causa potencial de la insuficiencia respiratoria hipercápnica en individuos con asma. Aunque el trabajo respiratorio aumenta durante las exacerbaciones agudas del asma por varias razones, como el aumento de la resistencia de las vías respiratorias, el aumento del volumen pulmonar al cual se efectúa la respiración (i.e., aumento de la CFR), y la actividad continua de los músculos inspiratorios durante la espiración, no se ha demostrado de modo directo la aparición de fatiga de los músculos respiratorios en los pacientes con asma.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

SIGNOS Y SINTOMAS

Los síntomas clásicos del asma son sibilancias, tos y disnea. Las sibilancias tienen una calidad musical característica y se conocen como sibilancias monofónicas fortuitas: en las grabaciones acústicas se demuestra que consisten de sonidos a frecuencias múltiples, y que cada sonido tiene un tiempo variable de inicio y duración dentro del ciclo respiratorio. En contraste con las sibilancias monofónicas fortuitas del asma, la presencia de una sola sibilancia monofónica que ocurre en forma repetida y con presentación uniforme en el tiempo indica una obstrucción focal de las vías respiratorias, como el estrechamiento de un bronquio por la aspiración de un cuerpo extraño o por una neoplasia.

La tos característica del asma a veces es seca o no productiva; en otras ocasiones, da lugar a cantidades abundantes de esputo que, en el paciente sin infección, suele ser mucoide y a menudo muy firme. El esputo puede tener un color amarillo debido a la gran cantidad de eosinófilos y sus restos, aún cuando no exista infección. En ocasiones la tos es la única manifestación, como en una variante de asma que se caracteriza sólo por ese síntoma.⁴⁵

A diferencia de la disnea de esfuerzo de la obstrucción crónica de la circulación del aire, la cual es predecible, la disnea característica del asma tiende a variar mucho en el transcurso del tiempo, y depende sobre todo de la severidad de la obstrucción a la circulación del aire. En ocasiones la obstrucción impide cualquier esfuerzo físico importante; otras veces es posible el ejercicio intenso, pero éste puede desencadenar sibilancias y disnea [*ver adelante*, Formas etiológicas específicas y complicaciones del asma]. Durante una crisis grave de asma el síntoma dominante es la necesidad desesperada de aire. La opresión torácica con frecuencia se relaciona con disnea en individuos con asma, y en ocasiones puede

confundirse con el dolor torácico de la isquemia miocárdica. La mayoría de los pacientes con asma relacionan su opresión torácica con la sensación de incapacidad para realizar una respiración completa y satisfactoria.

Durante los periodos de función pulmonar normal o casi normal es posible que los pacientes no tengan signos físicos atribuibles al asma. Las sibilancias son el signo más frecuente durante la obstrucción aguda de las vías respiratorias, y puede haber hiperresonancia a la percusión del tórax. A medida que la obstrucción a la circulación del aire se vuelve más importante pueden aparecer varios signos físicos que ayudan a determinar la severidad de la crisis. Suele haber taquipnea y taquicardia. Cerca de la mitad de los pacientes cuyo VEF₁ es de 1 L o menos durante las exacerbaciones agudas, presentan un descenso en la presión arterial sistólica de más de 10 a 12 mm Hg durante la inspiración (pulso paradójico). La contracción de los músculos accesorios de la respiración durante la inspiración, en especial la de los músculos esternocleidomastoideos, se observa a menudo en conjunto con el pulso paradójico, y de la misma manera denota obstrucción severa de la circulación del aire. Otros signos que se observan en las crisis asmáticas graves son diaforesis, movimiento paradójico hacia adentro de la parte baja de la parrilla costal anterior durante la parte inicial de la inspiración, así como la insistencia del paciente para respirar en posición sentada o de pie debido a la intensa disnea que sufre en la posición supina.

FACTORES PRECIPITANTES

Los estímulos que desencadenan la obstrucción de la circulación del aire en pacientes con asma varían de individuo a individuo. Algunos estímulos son únicos en su género para ciertos subgrupos de pacientes: por ejemplo, alergenos como el polen de ciertas hierbas o la caspa de animales, olores o vapores fuertes, y algunas sustancias que se ingieren, como ciertos alimentos, sulfitos, aspirina y tartrazina [*ver adelante, Formas etiológicas específicas y complicaciones del asma*]. Los trastornos y la tensión emocionales pueden desencadenar síntomas en algunos pacientes, pero es difícil determinar el papel preciso que juega el sistema nervioso en la regulación de la función de las vías respiratorias. Existen algunas pruebas de que el reflujo de ácido gástrico hacia la porción inferior del esófago puede exacerbar los síntomas asmáticos, probablemente por medio de reflejos nerviosos parasimpáticos mediados por el vago;⁴⁶ el drenaje persistente del moco nasal hacia la nasofaringe e hipofaringe también puede ser un factor agravante en algunos casos. Evidencias indirectas indican que la enfermedad nasal y sinusal pueden aumentar la respuesta de las vías respiratorias y, por tanto, exacerbar el asma.⁴⁷ Esta inferencia se basa en los cambios en la respuesta y severidad clínica después de la administración nasal de esteroides en aerosol. Otros estímulos son precipitantes universales del asma, destacando el ejercicio intenso, en especial si se realiza en aire frío, algunas enfermedades de las vías respiratorias, con mayor frecuencia las de origen viral, irritantes inhalados como el ozono, el bióxido de azufre o el humo, y los medicamentos beta bloqueadores. Se ha propuesto que el humo del cigarro es un inhalante que puede aumentar la reactividad de las vías respiratorias.⁵⁰

Es posible que las personas cuyo asma se desencadena por antígenos inhalados que pueden identificarse (aeroalergenos) tengan enfermedad atópica, esto significa que el broncoespasmo es mediado, al menos

en parte, por anticuerpos IgE y la reacción inmune de hipersensibilidad inmediata. Son excepciones los casos de asma que se deben a ciertos antígenos sensibilizantes que se encuentran en el sitio de trabajo, los cuales pueden no inducir una respuesta por anticuerpos IgE [*ver adelante*, Formas etiológicas específicas y complicaciones del asma]. Los individuos con asma inducida por alergenitos suelen tener otras enfermedades atópicas, como rinitis alérgica (fiebre del heno) y dermatitis alérgica (eccema), así como una historia familiar de atopia. Algunas pruebas de laboratorio pueden apoyar el diagnóstico de enfermedad atópica: eosinofilia en sangre periférica, aumento en las concentraciones de IgE sérica total, aumento en las concentraciones de IgE específica, que se determina por medio de una prueba radioalergosorbente (RAST) que se dirige a un antígeno particular, y por último, reacciones cutáneas positivas a antígenos con los que se pincha la piel o que se inyectan por vía intradérmica.

Con frecuencia se hace la distinción tradicional entre las personas asmáticas cuyo broncoespasmo tiene precipitantes alérgicos conocidos y cuya historia clínica o resultados de las pruebas de laboratorio son compatibles con enfermedad atópica (asma extrínseca), de las que no comparten estas características (asma intrínseca). Los pacientes con evidencia de atopia pueden tener mayor frecuencia de deterioro en la función respiratoria.⁵¹ Sin embargo, es probable que a esta distinción se le haya dado mucho énfasis y puede ser engañosa. En primer lugar, denota una diferencia en términos de etiología o patogenia, la cual no puede apoyarse con el entendimiento actual de la enfermedad. En segundo lugar, es difícil clasificar a muchos pacientes en el grupo de asma extrínseca o intrínseca: es posible que no se identifique a los precipitantes alérgicos, que los síntomas de otras enfermedades atópicas sean ambiguos, y que los resultados de las pruebas de laboratorio sean intermedios o falsos positivos. Además, como ya se mencionó, algunos estímulos pueden desencadenar síntomas en todos los pacientes con asma. Por último, el tratamiento de los pacientes asmáticos no depende de esta distinción entre los tipos extrínsecos e intrínsecos.

DIAGNOSTICO

Ningún examen de laboratorio puede establecer el diagnóstico de asma, pero cuando se sospecha el diagnóstico con bases clínicas, una prueba de respuesta a los broncodilatadores puede proporcionar pruebas que lo apoyen. La respuesta al broncodilatador puede probarse en el laboratorio de función pulmonar si se conoce la obstrucción basal a la circulación del aire: en muchos pacientes asmáticos se observa un gran aumento (>15 por ciento) en la circulación del aire después de la inhalación de un broncodilatador. Por desgracia, la respuesta al broncodilatador como prueba diagnóstica carece tanto de sensibilidad como de especificidad. Pueden encontrarse resultados falsos negativos en pacientes asmáticos con una función pulmonar basal cercana a la normal, en pacientes que se examinan poco tiempo después de la autoadministración de un broncodilatador, así como en pacientes con obstrucción severa de la circulación del aire secundaria a inflamación de las vías respiratorias y obstrucción luminal por secreciones. Se observan respuestas falsas positivas al broncodilatador en algunas personas con bronquitis crónica, enfisema u otras enfermedades que se acompañan de obstrucción crónica a la circulación del aire. La respuesta falsa positiva es más probable cuando el VEF₁ basal es muy bajo, ya que en este caso aún un pequeño aumento absoluto en el flujo respiratorio representa un aumento porcentual

considerable.

Debido a que el asma es episódica, puede sospecharse el diagnóstico en algunos pacientes aunque tengan resultados normales en las pruebas de función pulmonar. En estos casos la prueba de provocación bronquial puede ser una prueba diagnóstica muy útil. En la prueba de provocación bronquial se administra un estímulo conocido al que los sujetos asmáticos son hiperreactores, y luego se mide la función pulmonar. Se espera que los sujetos asmáticos, pero no las personas normales, experimenten obstrucción de la circulación del aire en respuesta al estímulo provocador. Se han utilizado varios estímulos en las pruebas de provocación bronquial, como ejercicio, hiperventilación eucápnica y metacolina en aerosol o histamina. Aunque las pruebas de provocación bronquial son muy sensibles, no son específicas para el asma [*ver figura 1*]. Las pruebas de provocación bronquial se emplean también en pacientes con tos crónica de causa desconocida. Un estudio sugiere que está indicado administrar un tratamiento de prueba con antihistamínicos y descongestivos antes de la provocación bronquial.⁵²

En el adulto con inicio reciente de síntomas asmáticos es muy probable que la radiografía de tórax excluya otras alternativas de diagnóstico. La radiografía de tórax suele ser normal en los casos de asma no complicada. En ocasiones se detectan cambios sutiles que indican engrosamiento de la pared bronquial, y pueden encontrarse signos radiográficos de sobredistensión durante un episodio de obstrucción severa de la circulación del aire. Las radiografías de tórax de los pacientes tratados en el servicio de urgencias de un hospital por exacerbaciones de su asma, mostraron que en sólo dos por ciento de los casos existieron infiltrados pulmonares no sospechados, atelectasia, neumotórax o neumomediastino.⁵³

En el paciente en quien se sospecha la presencia de asma puede ser muy valioso el examen del esputo. El examen microscópico de una preparación simple en fresco (o de una muestra con tinción de Wright para poner de relieve los gránulos citoplásmicos) puede distinguir a los eosinófilos de los neutrófilos que son característicos de bronquitis o neumonía.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la disnea con sibilancias es muy extenso. Muchas de las enfermedades que se acompañan de obstrucción crónica de la circulación del aire causan sibilancias episódicas. Muchas de las enfermedades que en general se consideran causa de defectos ventilatorios restrictivos pueden tener un componente de las vías respiratorias que se confunde con el asma. Por ejemplo, la sarcoidosis puede causar formación de granulomas endobronquiales con la consiguiente limitación espiratoria de la circulación del aire, tos, sibilancias y disnea, que son refractarias a los medicamentos broncodilatadores habituales. Otro ejemplo es la artritis reumatoide, que puede relacionarse con bronquiolitis acompañada de signos clínicos que semejan a los del asma.

La insuficiencia cardíaca congestiva y la embolia pulmonar son dos enfermedades cardiovasculares que causan disnea con sibilancias. Las sibilancias asociadas al edema pulmonar intersticial son tan frecuentes

que una vez se le dió a éste el nombre de asma cardíaca. Al igual que el asma, la obstrucción causada por la insuficiencia cardíaca congestiva se asocia con hiperreactividad bronquial, lo que dificulta la diferenciación de los dos padecimientos.⁵⁴ La mejoría clínica después de la administración de un broncodilatador inhalado no excluye que el asma cardíaca sea la causa de las sibilancias. Estas son también una rara manifestación de embolia pulmonar. Aunque durante el cuadro agudo ambas enfermedades pueden confundirse con el asma, la evaluación cuidadosa del paciente y el curso clínico de la enfermedad deben aclarar el diagnóstico.

Las enfermedades que tienen más probabilidades de confundirse con el asma durante un tiempo prolongado son aquellas que causan obstrucción parcial de las vías respiratorias superiores [*ver tabla I*]. En este contexto, el término vías respiratorias altas se refiere a la porción que va de la faringe posterior hasta la porción distal de la tráquea, esto es, la parte de las vías respiratorias que se compone de una sola luz. La disnea y las sibilancias que se relacionan con obstrucción de las vías respiratorias altas pueden estar presentes todos los días en forma continua y no responder al tratamiento con broncodilatadores; este patrón indica la posibilidad de una obstrucción anatómica focal. Sin embargo, en otros casos de obstrucción de las vías respiratorias altas los signos y síntomas pueden ser intermitentes y ser inducidos por el ejercicio (debido al aumento de la circulación del aire a través del orificio estrecho) o por ciertas posturas. Semejando al asma, la epinefrina o los esteroides en ocasiones mejoran los síntomas al disminuir el edema, reduciendo así el tamaño de una lesión obstructiva. Los signos que pueden ser útiles para hacer el diagnóstico correcto son la percepción del individuo de que el problema se localiza en la garganta, las sibilancias que se escuchan mejor en el cuello y se transmiten con menor intensidad a la periferia de los pulmones, la disfonía, la tos que suena en forma poco común, así como la diferencia normal de oxígeno alveolo-arterial. El antecedente de traumatismo previo, cirugía o intubación prolongada de las vías respiratorias altas puede ser clave importante para el diagnóstico.

Tabla 1 Causas de obstrucción de las vías respiratorias altas

COMPRESION EXTRINSECA

- Neoplasias de mediastino
- Bocio retroesternal
- Absceso retrofaríngeo
- Mediastinitis fibrosante
- Aneurisma aórtico torácico

OBSTRUCCION INTRALUMINAL

- Aspiración de cuerpo extraño

TRASTORNOS ESTRUCTURALES INTRINSECOS

Enfermedades infecciosas

- Epiglotitis
- Croup
- Lepra
- Sífilis
- Difteria

Enfermedades neoplásicas

- Tumores orofaríngeos, laríngeos o traqueales

Enfermedades inflamatorias y degenerativas

- Crecimiento de amígdalas y adenoides
- Tejido de granulación laríngeo o traqueal
- Artritis cricoaritenoides
- Amiloidosis traqueobronquial
- Sarcoidosis
- Laringomalacia
- Traqueomalacia
- Estenosis traqueal o laríngea
- Policondritis recidivante

Trastornos neurológicos

- Parálisis bilateral de las cuerdas vocales
- Laringoespasma funcional

Una técnica de laboratorio útil para identificar la presencia de obstrucción de las vías respiratorias altas registra la circulación del aire y el volumen pulmonar para formar una curva de flujo-volumen, y en la actualidad constituye un procedimiento habitual en muchos laboratorios de función pulmonar. En el asma y en otras enfermedades pulmonares obstructivas que se acompañan de obstrucción difusa de las vías respiratorias, la parte espiratoria de la curva tiene una apariencia cóncava, con excavación hacia abajo. En contraste, la curva de flujo-volumen en la obstrucción de las vías respiratorias altas está truncada o forma una meseta debido a que la lesión obstructiva limita el flujo a una velocidad fija a llegar a un punto dado de la capacidad vital.

Algunas alteraciones, como la estenosis traqueal, causan limitación de la circulación del aire tanto en la inspiración como en la espiración, lo que da a la curva de flujo-volumen una forma de trapezoide. Otras lesiones provocan obstrucción variable que se encuentra sólo durante la fase inspiratoria o espiratoria del ciclo respiratorio. Las obstrucciones que se localizan fuera del tórax y que no están sujetas a las presiones pleurales se asocian con una meseta sólo en la parte inspiratoria de la curva de flujo-volumen; un ejemplo de esta obstrucción extratorácica variable es la parálisis bilateral de las cuerdas vocales. En contraste, un tumor de la parte distal de la tráquea puede causar obstrucción intratorácica variable con limitación de la circulación del aire sólo durante la espiración. Las presiones pleurales que actúan sobre la tráquea tienden a estrechar la luz traqueal durante la espiración y a ampliarla durante la inspiración. Aunque esta irregularidad es similar al asma en términos de presentación clínica, su impresión en la curva de flujo-volumen es muy diferente.

Otras pruebas que pueden ser útiles en el diagnóstico de obstrucción de las vías respiratorias altas son las tomografías traqueales, en especial las que se obtienen con la generación actual de tomógrafos, y la laringoscopia o broncoscopia de fibra óptica en casos seleccionados.

Formas etiológicas específicas y complicaciones del asma

ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO

La broncoconstricción inducida por ejercicio⁵⁵ es muy característica del asma y es diferente de la limitación al ejercicio que producen otras formas de enfermedad cardiopulmonar. Por ejemplo, en el enfisema la obstrucción fija de la circulación del aire limita la capacidad del paciente para hacer ejercicio; la disnea aparece después de un cierto nivel de tolerancia al ejercicio y desaparece en forma gradual con el reposo. En contraste, una persona asintomática con asma y función pulmonar normal o casi normal puede hacer ejercicio durante varios minutos sin sentir ningún síntoma. Después del ejercicio, se desarrolla obstrucción importante de la circulación del aire (que con frecuencia se acompaña de sibilancias, disnea y opresión torácica), cuya magnitud se relaciona en forma directa con la duración del mismo y con lo frío y seco del aire inspirado. La obstrucción desaparece de manera espontánea en los 30 a 60 minutos siguientes. Los pacientes suelen informar que es más probable que el ejercicio desencadene síntomas si el clima es frío.

El nivel de ventilación durante el ejercicio y la temperatura y humedad relativa del aire inspirado son los determinantes decisivos del broncoespasmo inducido por ejercicio. Mientras más alta sea la ventilación minuto durante el ejercicio y más frío y seco el aire inspirado, mayor será la obstrucción a la circulación del aire que se produzca después del ejercicio. Las vías respiratorias intratorácicas se vuelven más frías y pierden agua mientras calientan y humedecen grandes volúmenes de aire inspirado. Se ha postulado que este descenso de la temperatura de la paredes de las vías respiratorias es el estímulo que inicia la broncoconstricción. Se desconoce el segundo peldaño de esta secuencia: algunas pruebas implican a la activación de las células cebadas y a la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata. Otra hipótesis atribuye la obstrucción al flujo aéreo a un mayor grado de hiperemia reactiva de las vías respiratorias asmáticas en el periodo posejercicio.

ASMA NOCTURNA

Es frecuente que los pacientes con asma tengan síntomas nocturnos durante los periodos de mayor actividad de la enfermedad. Es posible que despierten a las 3:00 o 4:00 A.M. con síntomas respiratorios característicos, y a menudo los síntomas son más severos al levantarse por la mañana. En esta situación, la medición de la función pulmonar antes y después del sueño suele demostrar un deterioro matutino importante de la obstrucción a la circulación del aire, fenómeno conocido como declive matutino. Este fenómeno puede contribuir al mayor número de muertes por asma que se observan entre la medianoche y las 8:00 A.M.

Diversos factores pueden contribuir a las exacerbaciones nocturnas del asma. Los siguientes acontecimientos nocturnos tienen una importancia potencial: cambios en el tono de las vías respiratorias, los volúmenes pulmonares y la inflamación de las vías respiratorias que se relacionan con el sueño,^{56,57} variaciones circadianas en las concentraciones de histamina, cortisol y epinefrina circulantes, exposición prolongada a alérgenos o irritantes en la habitación, reacciones asmáticas tardías a los alérgenos o a otros estímulos incitantes diurnos (ver adelante), reflujo gastroesofágico relacionado con la posición supina, retención de secreciones en las vías respiratorias debido a la depresión del reflejo de la tos, y por último, mayores intervalos en el uso de medicamentos antiasmáticos.

ASMA CASI FATAL E HIPERAGUDA

Existen datos que sugieren que es posible identificar a los pacientes con riesgo de asma casi fatal o fatal, y que éstos tienen características histológicas y fisiopatológicas diferentes a otros pacientes con asma.

Son factores de riesgo importantes para la mortalidad la edad avanzada, la mayor reactividad de las vías respiratorias, la ventilación mecánica previa y el tratamiento esteroideo por tiempo prolongado. Otros factores adicionales incluyen hospitalizaciones previas por asma, problemas con el cumplimiento del tratamiento, diagnósticos psiquiátricos importantes y menor quimiosensibilidad a la hipoxemia y a la percepción de la disnea.⁵⁸⁻⁶⁰ Los pacientes con ataques hiperagudos tienen mayor riesgo de mortalidad.¹⁵

Desde el punto de vista histológico, los pacientes que mueren en menos de una hora después del inicio de los síntomas tienen una mayor proporción de neutrófilos y menos eosinófilos que los que mueren más de 2.5 horas después del inicio del ataque, lo que sugiere que los que tienen ataques hiperagudos pueden sufrir una enfermedad más severa o con diferente patogenia.⁶¹ Las vías respiratorias centrales de los pacientes asmáticos que fallan durante un ataque tienen mayores cantidades de músculo liso y glándulas submucosas que las vías centrales de los pacientes con casos no fatales,⁶² y pueden tener respuestas más acentuadas a los estímulos broncoconstrictores y menores a los estímulos broncodilatadores.⁶³ En los casos fatales existe también evidencia de inflamación en las arterias pulmonares.²⁰

Existen estudios que sugieren que el uso de agonistas beta en forma regular puede asociarse con una evolución desfavorable en el asma. Sin embargo, las observaciones de pacientes con asma casi fatal sugieren que la asfixia, y no las arritmias cardíacas, son la causa de la gravedad, lo que sugiere que el problema radica en un tratamiento deficiente, y no exagerado.⁶⁴

ASMA CAUSADA POR ASPIRINA, SULFITOS O TARTRAZINA

Es posible que de 10 a 20 por ciento de los pacientes con asma tengan una reacción idiosincrática al ácido acetilsalicílico (aspirina).⁶⁵ De 15 minutos a cuatro horas después de la ingestión de una cantidad tan pequeña como 10 mg de aspirina, los individuos pueden sentir un empeoramiento importante de la obstrucción de la circulación del aire, así como síntomas nasales u oculares (v.gr., congestión nasal, rinorrea o inyección conjuntival). Son frecuentes los pólipos nasales en los asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, y se ha utilizado el término de triada de la aspirina para describir la combinación de asma, pólipos nasales y reacciones de idiosincracia al ácido acetilsalicílico. Sin embargo, el concepto de triada de la aspirina no ha sido de utilidad, ya que pueden existir pólipos nasales sin sensibilidad al ácido acetilsalicílico, y esta sensibilidad puede ocurrir cuando no existen pólipos nasales.

Se cree que el ácido acetilsalicílico puede desencadenar broncoespasmo en pacientes asmáticos susceptibles al bloquear la conversión (mediada por ciclooxigenasa) del ácido araquidónico a prostaglandinas, desviando de esta manera al ácido araquidónico hacia la formación de leucotrienos broncoconstrictores. El alto porcentaje de reacciones cruzadas con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides favorece un mecanismo que comprende la inhibición de la ciclooxigenasa. Se ha demostrado mayor concentración urinaria de leucotrienos y menor de prostenoides en asmáticos sensibles a la aspirina después de exponerse al estímulo,⁶⁶ y la respuesta se inhibe (aunque no se elimina) por medio de la administración de antagonistas de leucotrienos antes de la exposición.⁶⁷ La hipótesis no toma en cuenta la naturaleza idiosincrática de la reacción en sólo una minoría de sujetos asmáticos, ni el hecho extraordinario de que en algunos casos raros el paciente con asma muestra mejoría de la función pulmonar después de la administración de ácido acetilsalicílico.

El antecedente de empeoramiento del asma o de síntomas nasales u oculares después de la ingestión de

ácido acetilsalicílico suele ser suficiente para identificar a los pacientes sensibles al medicamento. En raras ocasiones se lleva a cabo una prueba de provocación con ácido acetilsalicílico controlada con placebo, bajo observación cuidadosa en el laboratorio de función pulmonar, para confirmar la sospecha clínica de sensibilidad a este medicamento. Muchos médicos eligen la acción dogmática de instruir a todos sus pacientes asmáticos para que eviten el uso de cualquier producto que contenga ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Debido al amplio uso del ácido acetilsalicílico en combinaciones de medicamentos que se prescriben y en preparaciones que se venden sin prescripción, esta actitud requiere mucha vigilancia. Por desgracia, una minoría de pacientes asmáticos sensibles a la aspirina lo son también al acetaminofén.⁶⁸

Los sulfitos, como el sulfito y metabisulfito de sodio y de potasio, se utilizan en la industria procesadora de alimentos como agentes para higienizar, como preservativos y como antioxidantes.⁶⁹ También se incluyen en un gran número de medicamentos, como algunas soluciones broncodilatadoras. En particular, los alimentos que se consumen en restaurantes contienen una gran cantidad de sulfitos, por lo que la presentación característica de la sensibilidad a los sulfitos sucede en el paciente asmático que unos minutos después de haber comido una ensalada en un restaurante se queja de rubor, debilidad, sibilancias y opresión torácica. Otras fuentes comunes de sulfitos son algunos vinos y cervezas, frutas frescas y secas, patatas sin cáscara, salsa de aguacate, así como camarones y otros mariscos que tienen concha. Las reacciones asmáticas pueden ser graves y poner en peligro la vida, pero suelen responder con rapidez al tratamiento con broncodilatadores. Se calcula que un cinco por ciento de las personas con asma tienen sensibilidad a los sulfitos; no se ha observado aumento de las reacciones cruzadas con el ácido acetilsalicílico. No existe una teoría satisfactoria que explique la patogenia de la sensibilidad a los sulfitos.

La tartrazina, un colorante para alimentos que ha sido aprobado bajo la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos como FD & C amarillo No. 5 (en los EUA, n. del t.), es un derivado del alquitrán de hulla que se utiliza en alimentos y bebidas preparadas, en medicamentos y en productos para la higiene bucal. Se ha informado de empeoramiento de la obstrucción de la circulación del aire en pacientes asmáticos en pruebas de provocación doble ciego y controladas con placebo que han utilizado tartrazina oral. En muchos casos las respuestas positivas ocurrieron sólo entre los asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico. Otros estudios han cuestionado la existencia de sensibilidad a la tartrazina; un equipo de investigación fue incapaz de demostrar reacciones anormales al colorante en 150 sujetos asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico.⁷⁰ Las dietas sin tartrazina son tan restrictivas que siempre debe demostrarse en forma cuidadosa la presencia de sensibilidad antes de imponer este tipo de dieta a un paciente.

ASMA OCUPACIONAL

Las personas con asma son susceptibles a las exacerbaciones de su enfermedad cuando se exponen a polvos o vapores irritantes en el sitio de trabajo. Sin embargo, el asma ocupacional se refiere al inicio reciente de asma causada por exposición prolongada a una sustancia específica inhalada en el sitio de

trabajo.⁷¹ Parece ser que el gas, polvo o vapor específico sensibiliza a las vías respiratorias: la exposición continua causa estrechamiento reversible de las vías respiratorias y el desarrollo de hiperreactividad bronquial inespecífica.

La historia clásica es la del trabajador que después de algunos meses en un trabajo (pero algunas veces después de varios años), nota la presencia de tos, sibilancias y opresión torácica poco después de llegar al sitio de trabajo, en especial después de una breve ausencia (la llamada asma del lunes por la mañana). Los síntomas persisten mientras el individuo está en el trabajo, pero a menudo desaparecen después de que regresa a casa. La exposición ocupacional continua puede provocar síntomas más persistentes, obstrucción más continua de la circulación del aire y susceptibilidad al espectro clásico de precipitantes del asma, además de los agentes nocivos que se encuentran en el medio de trabajo. Algunas personas con asma ocupacional refieren un inicio tardío de los síntomas asmáticos: los síntomas comienzan horas después de que el paciente sale del sitio de trabajo, lo que hace más difícil la identificación de una relación con el agente nocivo. En ocasiones los trabajadores tienen síntomas asmáticos nocturnos recurrentes durante varias noches después de una exposición relacionada con el trabajo.

Se ha relacionado a más de 200 sustancias con el asma ocupacional, y la lista sigue creciendo [*ver tabla 2*]. Las categorías principales de agentes nocivos son animales de laboratorio, aves, insectos y varios productos animales, plantas y polvo de madera, enzimas biológicas, isocianuros, anhídridos, metales, fundentes, medicamentos y otras sustancias químicas. Para algunos de estos agentes se ha implicado un mecanismo inmunológico que comprende la reacción de hipersensibilidad inmediata en la aparición del asma; para otras sustancias la atopia no predispone a las personas al desarrollo de la enfermedad, y no hay pruebas de una patogenia mediada por IgE. Los factores genéticos también participan en la susceptibilidad entre los trabajadores.⁷² La patología del asma ocupacional es semejante a la del asma no ocupacional.⁷³ Entre los trabajadores que se exponen a estos agentes, la prevalencia de la enfermedad varía según el agente sensibilizante. Por ejemplo, aparece asma en cerca de cinco a 10 por ciento de los trabajadores que se exponen al diisocianuro de tolueno, en un 20 por ciento de los panaderos que se exponen a la harina de trigo o de centeno, y hasta en el 50 por ciento de los que trabajan con sales de platino o enzimas proteolíticas.

Tabla 2 Causas de asma ocupacional

<i>Riesgo potencial</i>	<i>Personas en riesgo</i>	<i>Agente sensibilizante</i>
Animales de laboratorio, aves, insectos, otros productos animales	Trabajadores de laboratorio, manipuladores de animales, veterinarios	Ratas, ratones, conejos, cobayos
	Criadores de palomas, trabajadores de aves de corral, criadores de pájaros	Palomas, pollos, corderos
	Trabajadores de granos	Acaros de los granos
	Entomólogos	Polillas y mariposas
	Empacadores de cangrejos y de camarones	Cangrejos y camarones
Plantas, aserrín	Panaderos	Harina de trigo, harina de centeno
	Procesadores de alimentos	Granos de café, semillas de ricino
	Trabajadores de té	Hojas de Té
	Trabajadores tabacaleros	Hojas de tabaco
	Carpinteros, operadores de aserraderos, fabricantes de muebles	Polvos de madera, incluso el polvo del cedro rojo occidental
Enzimas biológicas	Trabajadores de la industria de detergentes	<i>Bacillus subtilis</i>
	Trabajadores de la industria farmacéutica, investigadores biomédicos	Pepsina, tripsina, bromelina
Isocianuros	Trabajadores de poliuretano, plásticos y barnices	Disocianuro de tolueno
	Pintores de automóviles con aerosoles	Disocianato de hexametileno
Anhídridos	Trabajadores de resinas y plásticos	Anhídrido ftálico, trimetilico y otros
Metales	Curtidores	Cromo
	Refinadores de platino	Platino
	Plateadores de metales	Níquel
Fundentes	Soldadores de aluminio	Aminoetiletanolamina
	Trabajadores electrónicos	Colofonio

Medicamentos, otros agentes químicos	Trabajadores farmacéuticos	Penicilina, cefalosporinas, metildopa, espiramicina, tetraciclina
	Trabajadores de plásticos y caucho	Azodicarbonamida
	Aisladores	Urea, formaldehído
	Trabajadores de refrigeración	Freón
	Peinadores	Sales de persulfato, henna

La exposición a gases irritantes puede variar del contacto con gas cloruro puro en derrames industriales o ambientales hasta la inhalación de humo (que contiene varios gases tóxicos, así como partículas y monóxido de carbono). Esta exposición puede causar muy diversos síndromes, desde una traqueobronquitis aguda hasta daño alveolar difuso que ocasiona un síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto. Existe una respuesta intermedia, denominada síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (SDRR), y que consiste en un estado asmático severo y persistente que puede ser difícil de tratar y que puede causar deterioro funcional a largo plazo. La enfermedad pulmonar previa y el tabaquismo crónico son factores de riesgo para que las reacciones sean más graves. El tratamiento de las respuestas más leves puede incluir esteroides inhalados, broncodilatadores y, si existe infección agregada, antibióticos.

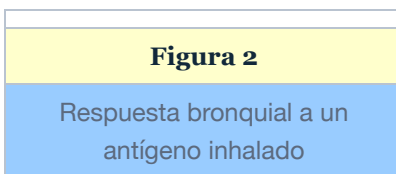
Para poder hacer el diagnóstico de asma ocupacional se necesita primero hacer el diagnóstico de asma. Después pueden confirmarse las variaciones de la función pulmonar que se relacionan con las exposiciones ocupacionales por medio de aparatos portátiles simples para registrar el flujo espiratorio máximo (medidores del flujo máximo). Para hacer el diagnóstico definitivo se necesita aislar al agente nocivo y hacer que el paciente inhale concentraciones de este agente controladas en forma cuidadosa, mientras se registra la función pulmonar de manera seriada durante varias horas. Las pruebas cutáneas con los extractos solubles adecuados y las pruebas de RAST para anticuerpos IgE específicos sólo determinan la existencia de sensibilización al agente. Muchos trabajadores tienen pruebas cutáneas o resultados de RAST positivos, pero no tienen signos de asma.

En la mayoría de los casos el asma ocupacional se cura al eliminar el agente nocivo o al transferir al paciente del sitio donde se encuentra este agente. La transferencia del paciente a un sitio en el que solo se reduzca la exposición, sin eliminarla del todo, no mejora los síntomas de modo eficaz.⁷⁵ En una minoría de los casos el asma persiste durante años después de que el individuo ha dejado el sitio de trabajo.

REACCIONES ASMATICAS TARDIAS

La obstrucción de la circulación del aire que aparece después de la inhalación de ciertos alérgenos o agentes industriales puede seguir uno de varios patrones [ver figura 2]. Después de cinco a 10 minutos

de la inhalación suele ocurrir una respuesta inmediata, la cual desaparece en forma espontánea en 30 a 60 minutos, de manera similar al patrón de obstrucción de la circulación del aire que aparece después de la provocación bronquial con histamina, metacolina o ejercicio. Esta reacción asmática temprana a menudo puede evitarse con el uso de cromoglicato de sodio y responde con rapidez a los broncodilatadores inhalados. En otras circunstancias se observa una respuesta tardía. Esta reacción asmática tardía suele ocurrir de seis a ocho horas después de la provocación por inhalación, es a menudo más severa que la respuesta inmediata y puede desaparecer en forma lenta después de un periodo de 12 a 24 horas. El cromoglicato de sodio y los esteroides pueden prevenir la aparición de reacciones asmáticas tardías, las cuales no responden tan bien a los broncodilatadores como lo hacen las reacciones asmáticas tempranas. Se dice que las personas que presentan reacciones tanto tempranas como tardías tienen reacciones dobles y, en ocasiones, la obstrucción nocturna recurrente a la circulación del aire persiste durante varios días después de una sola exposición.



Debido a que es difícil identificar las reacciones asmáticas tardías, excepto en las pruebas de provocación bronquial que se registran en forma cuidadosa, éstas siguen teniendo un interés sobre todo de investigación. Sin embargo, las reacciones tardías son importantes para el entendimiento básico del asma, ya que a menudo las manifestaciones clínicas de este padecimiento, en especial durante las exacerbaciones subagudas, semejan más a las reacciones asmáticas tardías que a las reacciones tempranas, tanto en su aparición en el tiempo como en la respuesta a los medicamentos. Las pruebas que se obtienen de las muestras de lavado broncoalveolar indican que la respuesta asmática tardía tiene correlación temporal con la entrada de eosinófilos y neutrófilos a las vías respiratorias.^{22,76} Existe la hipótesis de que la liberación de espasmógenos a partir de las células cebadas puede explicar la respuesta inmediata, que ocurre como resultado de la broncoconstricción, y que la liberación de factores quimiotácticos por las células cebadas es responsable de la infiltración celular subsecuente. Una segunda ola de liberación de mediadores, aunada a la inflamación de las vías respiratorias, explica la aparición de obstrucción tardía de la circulación del aire. En los modelos animales de la reacción asmática tardía, la aparición de hiperreactividad bronquial coincide con la respuesta tardía y puede prevenirse al inhibir esta respuesta.

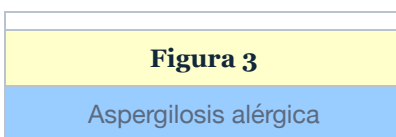
ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA

La aspergilosis broncopulmonar alérgica, reacción de hipersensibilidad a la colonización de las vías respiratorias por especies *Aspergillus*, ocurre en raras ocasiones, excepto en los pacientes con asma. Esta enfermedad suele desarrollarse en pacientes con atopia y asma de larga evolución, y se caracteriza por fiebre, síntomas similares a los de la influenza, mialgias y astenia. En la radiografía de tórax se observan

infiltrados pulmonares, que a menudo se acompañan de atelectasia de los lóbulos o segmentos afectados debido a los tapones mucosos espesos que ocluyen las vías respiratorias proximales. Aunque esta entidad con frecuencia se confunde con neumonía bacteriana, los cultivos de esputo son negativos para bacterias patógenas. Los signos para el diagnóstico apropiado son la presencia de eosinofilia en la sangre y en la expectoración, la pérdida de volumen que acompaña a los infiltrados pulmonares y la falta de respuesta de los infiltrados a los antibióticos.

En la luz bronquial de los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica se encuentran abundantes hifas de *Aspergillus*, pero no existe invasión tisular importante. Una respuesta inflamatoria profusa afecta tanto a la pared bronquial como al pulmón circundante. La infiltración aguda y crónica con necrosis de las paredes de los bronquios centrales provoca bronquiectasias y formación de tapones mucosos grandes asociados (impacto mucoso). En ocasiones el tejido bronquial y peribronquial es remplazado por una reacción granulomatosa (granulomatosis broncocéntrica). Una neumonía eosinofílica suele afectar al tejido pulmonar circuevecino.

Los infiltrados pulmonares pueden desaparecer de manera espontánea, pero a menudo recidivan, lo que da la apariencia radiográfica de infiltrados pulmonares migratorios [ver figura 3]. La enfermedad crónica suele afectar a los lóbulos superiores, y los signos clásicos son bronquiectasias (por lo general con afección de las vías respiratorias centrales) y fibrosis con retracción. La aspergilosis broncopulmonar alérgica crónica puede confundirse con tuberculosis, sobre todo porque en un tercio a la mitad de los casos ocurre hemoptisis.



El diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica puede confirmarse con las pruebas siguientes: (1) aislamiento repetido de organismos de *Aspergillus* del esputo, (2) reacción cutánea positiva inmediata al antígeno de *Aspergillus*, (3) concentración elevada de IgE sérica total (por lo general > 1,000 ng/ml en los pacientes que no reciben esteroides) y (4) concentraciones altas de anticuerpos de IgE e IgG específicos contra *Aspergillus* (las concentraciones suelen ser del doble que las de los sujetos asmáticos alérgicos de control que no tienen aspergilosis broncopulmonar alérgica).⁷⁷

El tratamiento consiste en esteroides sistémicos. Aunque anteriormente se consideraba que ni el tratamiento antimicótico ni los esteroides inhalados eran de utilidad, evaluaciones preliminares sobre itraconazol (un nuevo antimicótico con actividad importante contra especies *Aspergillus*)⁷⁸ aunado a beclometasona inhalada en dosis altas⁷⁹ indican que estas modalidades juntas pueden ser eficaces. Además de las pruebas sintomática y radiográfica de respuesta al tratamiento, se ha utilizado la concentración de IgE sérica total para seguir el curso de la enfermedad; en algunos casos el aumento en la concentración de IgE anuncia las exacerbaciones.

Tratamiento

MEDICAMENTOS ANTIASMATICOS

Los principales medicamentos que se utilizan para tratar el asma pueden clasificarse en dos grupos de acuerdo a sus acciones principales. Entre los medicamentos que actúan en primer lugar como relajantes del músculo liso traqueobronquial (broncodilatadores) se encuentran la teofilina y sus derivados, los antagonistas beta adrenérgicos y los anticolinérgicos. Entre los que actúan principalmente como inhibidores de la inflamación se encuentran los esteroides, el cromoglicato de sodio y otros antiinflamatorios.

Teofilina

La teofilina es una metilxantina que se relaciona mucho con la cafeína. Durante muchos años se creyó que la teofilina aumentaba las concentraciones de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) al inhibir la actividad de la fosfodiesterasa, enzima que facilita la conversión de AMPc a 5' AMP no cíclico. Más recientemente se han reconocido otros modos de acción de la teofilina, incluyendo el antagonismo de la adenosina a nivel de su receptor.^{81,82} La teofilina puede también tener efectos antiinflamatorios.

La absorción de teofilina en el tubo digestivo es casi completa. La velocidad de absorción puede variar mucho en relación con la fórmula. Puede lograrse un inicio rápido de acción con el elixir de teofilina (efecto máximo alrededor de los 60 minutos), mientras que con las preparaciones de liberación prolongada puede conseguirse una larga duración de acción (efecto máximo a las seis u ocho horas), lo que hace posible la dosificación una o dos veces al día. La absorción rectal es errática, y se ha abandonado la administración de teofilina en supositorios rectales. La aminofilina (sal etilenodiamínica de teofilina) y la oxtrifilina (sal colina de la teofilina) son más solubles en agua que la teofilina. La aminofilina es la preparación que se utiliza para administración intravenosa; su actividad broncodilatadora sólo se atribuye a la teofilina, que constituye el 85 por ciento del peso de la aminofilina.

La oxidación y la desmetilación de la teofilina se llevan a cabo en el hígado; los metabolitos hepáticos, junto con un pequeño porcentaje de teofilina sin cambios, se excretan luego en la orina. El promedio de la vida media sérica de la teofilina en adultos no fumadores es de alrededor de siete a nueve horas, pero los diferentes índices metabólicos entre los individuos y en el mismo individuo a lo largo del tiempo conducen a variaciones considerables en las concentraciones séricas de teofilina después de la administración de una dosis determinada. La depuración de teofilina se acelera en niños, en fumadores de cigarrillos y en personas que reciben difenilhidantoína; su depuración se retrasa por numerosas situaciones, como enfermedad hepática primaria, insuficiencia ventricular derecha y el uso de varios medicamentos, incluyendo cimetidina, eritromicina, ciprofloxacina y anticonceptivos orales.

Se ha encontrado que en pacientes con asma leve o moderada la respuesta broncodilatadora a la teofilina

varía en relación directa con su concentración sérica. Ocurre broncodilatación importante a concentraciones de teofilina tan bajas como 5 a 8 mg/L. A concentraciones mayores de 20 mg/L los efectos secundarios se vuelven más frecuentes. Por lo tanto, se recomienda un rango terapéutico entre 10 y 20 mg/L. A concentraciones mayores de 40 mg/L puede observarse toxicidad grave, como convulsiones y arritmias ventriculares. En ocasiones ocurren reacciones tóxicas graves con concentraciones séricas relativamente bajas (i.e., 25 a 40 mg/L). Este índice terapéutico estrecho, junto con los índices de depuración tan variables, hacen necesaria la medición de las concentraciones séricas de teofilina en muchas situaciones clínicas, sobre todo en pacientes con obstrucción severa de la circulación del aire, en quienes se desea un efecto broncodilatador máximo.

Los efectos secundarios del uso de teofilina son frecuentes y pueden ocurrir a concentraciones séricas dentro o aún abajo del índice terapéutico. Los signos y síntomas gastrointestinales incluyen náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea. Los efectos secundarios neurológicos más frecuentes son cefalea, nerviosismo, insomnio y temblor. La estimulación cardíaca puede causar taquicardia sinusal, extrasístoles y arritmias auriculares. En casos de toxicidad grave por teofilina causada por sobredosis (concentración de teofilina > 40 mg/L y sobre todo concentraciones > 60 mg/L), la depuración de teofilina puede acelerarse con la administración de carbón activado por vía oral o por sonda nasogástrica, ya que éste elimina cualquier residuo de teofilina en el estómago o en el intestino. En raras ocasiones es necesaria la hemoperfusión con carbón para reducir las concentraciones de teofilina en forma rápida.

El riesgo de toxicidad grave depende no solo de la concentración del medicamento, sino también de si la intoxicación es aguda o crónica. Por ejemplo, una concentración de teofilina entre 40 y 50 mg/L en un paciente con intoxicación aguda se asocia con un riesgo muy bajo de crisis convulsivas; sin embargo, la misma concentración en un paciente que ha recibido tratamiento por tiempo prolongado y cuya capacidad para eliminar el medicamento está deteriorada conlleva alto riesgo de intoxicación grave y de crisis convulsivas. Además, cuando un nivel tóxico se debe a menor depuración y no a intoxicación aguda, la duración del riesgo es mayor por el mayor tiempo de la vida media de eliminación de la teofilina.

Agonistas beta adrenérgicos

Los agonistas beta adrenérgicos funcionan como broncodilatadores al estimular a los receptores beta₂ del músculo liso traqueobronquial, con la activación consecuente de la adenil-ciclasa y elevación de la concentración intracelular de AMPc. Un estudio sugiere también que tienen un efecto antiinflamatorio leve.⁸³

La epinefrina tiene acción corta (30 a 60 minutos) cuando se inhala, y activa tanto a los receptores alfa como a los beta adrenérgicos. La estimulación beta adrenérgica predomina en las vías respiratorias, lo que ocasiona broncodilatación, pero la estimulación alfa adrenérgica periférica dominante produce vasoconstricción y puede causar elevación de la presión arterial. En la práctica clínica, la epinefrina se administra en primer lugar como inyección subcutánea para el alivio rápido de la obstrucción grave de la

circulación del aire. También se vende sin prescripción para inhalación en envases con dosis predeterminadas.

El isoproterenol es un agonista beta adrenérgico no selectivo que casi no tiene efecto sobre los receptores alfa adrenérgicos. A concentraciones equimolares el isoproterenol es un broncodilatador más potente que la epinefrina pero, al igual que ella, tiene duración de acción corta y no es efectivo por vía oral. Aunque se encuentra disponible para inhalación para el tratamiento del asma, su uso ha sido sustituido por agonistas beta₂ adrenérgicos más nuevos y más selectivos. En ocasiones se administra isoproterenol por vía intravenosa en casos de crisis asmáticas severas y persistentes, principalmente en niños.

La efedrina, por su estructura química diferente a la de la epinefrina, es resistente a la degradación en el aparato digestivo y puede administrarse por vía oral. Sin embargo, los cambios estructurales ocasionan pérdida de la potencia broncodilatadora y aumento de los efectos estimulantes sobre el sistema nervioso central. La efedrina se encuentra disponible en preparaciones de combinaciones fijas que contienen teofilina, pero su uso ha sido sustituido en gran parte por el de los beta agonistas más potentes que tienen menos actividad estimulante del SNC.

La isoetarina es una catecolamina beta₂ selectiva. Así como otras catecolaminas broncodilatadoras, su inicio de acción cuando se administra por inhalación es de uno a tres minutos, y la duración del efecto es de 60 a 90 minutos. Por tanto, es apropiada para su administración repetida en aerosol con objeto de lograr un alivio rápido de la obstrucción de la circulación del aire.

Otros agonistas selectivos beta₂ adrenérgicos tienen modificaciones estructurales que los hacen eficaces por vía oral, así como por inhalación. Además, la duración de la acción de estos compuestos se extiende de cuatro a seis horas, por lo que son adecuados para uso regular en el tratamiento de mantenimiento del asma. Ejemplos de estos agentes son el metaproterenol, la terbutalina y el salbuterol. El bitolterol, que es el agonista beta₂ adrenérgico selectivo de disponibilidad más reciente en los Estados Unidos, tiene una duración de acción un poco más larga, que va de seis a ocho horas. Por el momento sólo se encuentra disponible en un sistema de administración de dosis predeterminadas. El salmeterol, un agonista beta₂ adrenérgico de acción aún más prolongada, puede administrarse dos veces al día (en comparación con el resto, que se administran tres o cuatro veces al día), ya está disponible en los Estados Unidos,⁸⁴ y ha demostrado mejor control del asma⁸⁵ y mejor calidad de vida⁸⁶ al compararlo con el albuterol.

La frecuencia y severidad de los efectos secundarios de los agonistas beta adrenérgicos dependen no sólo de la dosis, sino también de la vía de administración. Los efectos secundarios son más prominentes con la administración parenteral, intermedios con la administración oral y menores con la inhalación. Los efectos secundarios frecuentes son los de estimulación simpática: nerviosismo y agitación, temblor muscular, latidos cardíacos violentos y palpitaciones. La estimulación cardíaca puede desencadenar taquicardia y arritmias cardíacas. Los movimientos intracelulares de potasio pueden causar hipocalcemia, aunque el significado clínico de este acontecimiento es incierto. Una preocupación teórica con la

administración crónica de beta agonistas es la aparición de tolerancia como resultado de la disminución del número de receptores de membrana⁸⁷ y de aumento en la respuesta de las vías aéreas a alérgenos⁸⁸ y a estímulos inespecíficos.⁸⁹ Sin embargo, los efectos son leves y la magnitud de la respuesta dilatadora a las dosis altas de beta agonistas en situaciones de urgencia no disminuye en los pacientes que los usan en forma regular. El uso habitual de esteroides inhalados puede prevenir algunos de los efectos adversos asociados con el uso rutinario de agonistas adrenérgicos beta₂.⁹⁰

Durante mucho tiempo, los agonistas adrenérgicos beta₂ administrados por inhalación han sido la clave del tratamiento del asma por su rápido inicio de acción, su eficacia y su conveniencia. A mediados de los años 80 se presentó un aumento en las muertes por asma después de la introducción de un nuevo agonista adrenérgico beta₂ en Nueva Zelanda, el fenoterol.⁹¹ Un estudio realizado en Saskatchewan, Canadá, sugirió que todos los agonistas adrenérgicos beta₂ se asocian con un mayor riesgo de episodios fatales y casi fatales de asma, sobre todo si se emplean en forma abundante, pero un meta-análisis ha sugerido que este riesgo es muy pequeño y puede limiarse a los agentes adrenérgicos beta₂ administrados por nebulizador.⁹² La dificultad más obvia con estos estudios consiste en definir si las cantidades excesivas del agente terapéutico causaron el problema o si los pacientes más graves usaron más estos agentes. Sin embargo, estudios posteriores han sugerido un aumento leve en la respuesta de las vías respiratorias a los alérgenos con el uso regular de los agonistas adrenérgicos beta₂.⁹³ Estas observaciones deben añadirse a la lista de efectos negativos potenciales asociados con el uso regular de estos medicamentos. Estos aspectos han sido objeto de grandes debates, pero hasta la fecha no ha podido alcanzarse un consenso.^{94,95}

Cuando los pacientes comienzan a sentir la necesidad de emplear los agonistas beta con más frecuencia y en mayor cantidad, deben ser revisados por el médico, analizando la posibilidad de factores agravantes, además de considerar la adición de otros tratamientos. Es un hecho que no existen suficientes datos como para modificar en forma significativa la manera como se emplean estos agentes. Sin embargo, la dependencia excesiva de los broncodilatadores inhalados, sin una atención suficiente al componente inflamatorio de la enfermedad, continúa siendo un problema en el manejo del asma. Un estudio sugirió que es posible que los esteroides inhalados, más que las dosis con horario de beta agonistas, deben ser el tratamiento de elección para los pacientes con asma y síntomas diarios.⁹⁶ En este estudio, el uso diario de esteroides inhalados, suplementado por agonistas beta solo según se requieran, proporcionó un mejor control del asma a largo plazo que las dosis con horario de agonistas beta.

Agentes anticolinérgicos

Los agentes anticolinérgicos se han usado como broncodilatadores durante siglos en forma de atropina y estramonio, derivados alcaloides de la planta *Datura*. Debido a que la atropina se absorbe bien hacia la sangre a través de la mucosa de las vías respiratorias, causa efectos secundarios sistémicos importantes, aún cuando se administre por inhalación. Se han producido congéneres atropínicos que se absorben mal hacia la circulación cuando se inhalan, y el primero de ellos, el bromuro de ipratropio, se ha puesto en

circulación para el tratamiento de la obstrucción de la circulación del aire causada por bronquitis crónica y enfisema. Aunque la indicación principal de los medicamentos anticolinérgicos en las enfermedades respiratorias parece ser en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, estos medicamentos son broncodilatadores con utilidad potencial en el tratamiento del asma.

La atropina y sus derivados compiten con la acetilcolina en sus receptores, los cuales son adyacentes a las terminaciones nerviosas parasimpáticas posganglionares (muscarínicas). El bromuro de ipratropio y el metonitrato de atropina, congéneres de amonio cuaternario de la atropina, difieren de la atropina en que son mal absorbidos por las superficies mucosas y son excluidos por la barrera hematoencefálica. Como consecuencia, causan muy pocos efectos secundarios sistémicos. Además, su duración de acción se extiende de cuatro a seis horas. Los estudios minuciosos indican que no alteran la función ciliar ni las propiedades viscoelásticas del moco.

En comparación con los agonistas beta adrenérgicos inhalados, el bromuro de ipratropio necesita un poco más de tiempo para alcanzar su efecto máximo (15 a 30 minutos), y tiene un efecto broncodilatador un poco menor en los pacientes con asma. Sus ventajas potenciales son (1) sus efectos mínimos de estimulación cardíaca, que hacen que su uso sea muy recomendable en pacientes con cardiopatía isquémica o arritmias cardíacas, y (2) su efecto broncodilatador aditivo cuando se usa en combinación con dosis submáximas de agonistas beta adrenérgicos.

Esteroides sistémicos

Los corticoides tienen poco o ningún efecto relajante directo sobre el músculo liso traqueobronquial. No obstante, en pacientes asmáticos que tienen obstrucción severa de la circulación del aire refractaria al tratamiento broncodilatador, son los medicamentos antiasmáticos más potentes que existen. Aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso de los esteroides en el tratamiento del asma, se cree que sus acciones antiinflamatorias son importantes en el alivio de la obstrucción de la circulación del aire. Un mecanismo antiinflamatorio posible es a través de la modulación de la liberación de citocinas por las células inflamatorias.⁹⁷ Otros mecanismos potenciales de acción incluyen el aumento de la síntesis de un inhibidor de la fosfolipasa A₂, que suprimiría la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de las membranas celulares, y la mayor regulación de los receptores beta adrenérgicos, lo que potenciaría la respuesta broncodilatadora a los agonistas beta adrenérgicos.⁹⁸

Aún existen muchas dudas en relación a la dosis óptima, horario, preparación y duración de uso de los esteroides en el tratamiento del asma y, como resultado, existen grandes diferencias entre los médicos en sus preferencias de uso. Los datos sugieren que las dosis bajas de hidrocortisona (200 mg/día) por vía intravenosa, son tan eficaces como dosis más altas (2,000 mg/día) en los pacientes hospitalizados,⁹⁹ y que no se requiere de una reducción demasiado lenta de la prednisona por vía oral para evitar las exacerbaciones tardías.¹⁰⁰

Los esteroides sistémicos se utilizan con frecuencia durante periodos cortos (una a tres semanas) para

tratar las exacerbaciones del asma refractaria a los broncodilatadores. La prednisolona y la prednisona, que se metaboliza a prednisolona en el hígado, son las preparaciones orales más usadas en el tratamiento del asma; los dos medicamentos tienen la misma eficacia cuando no existe enfermedad hepática severa. Debe evitarse el tratamiento crónico de mantenimiento debido a los bien conocidos efectos secundarios del uso de esteroides a largo plazo. En los pocos casos de asma en los que no puede lograrse el alivio de la obstrucción sintomática de la circulación del aire por otros medios, se administran esteroides por vía oral a la dosis efectiva más baja posible. En esta situación, la administración intermitente (como la de días alternos) reduce al mínimo los efectos secundarios y puede proveer control suficiente de los síntomas.

Esteroides inhalados, cromoglicato de sodio y nedocromil

Los esteroides inhalados y el cromoglicato de sodio difieren de otros medicamentos antiasmáticos en que no son broncodilatadores y en que no promueven el alivio rápido de la obstrucción de la circulación del aire. Su función es como tratamiento crónico de mantenimiento en la profilaxis contra las exacerbaciones recidivantes del asma.

En los Estados Unidos se encuentran a la venta cuatro preparaciones de esteroides que se absorben poco hacia la sangre después de su inhalación: beclometasona, triamcinolona, flunisolida y fluticasona.¹⁰¹ Estos medicamentos inhiben la fase tardía de la respuesta incluso cuando se administran después del estímulo antigénico,¹⁰² y si se administran por tiempo prolongado reducen la inflamación de las vías aéreas.¹⁰³ Si se administran en la tarde los esteroides inhalados pueden usarse en una sola dosis al día.¹⁰⁴ Después de un periodo de días a semanas de uso regular muchos pacientes tienen disminución de la actividad asmática. Como consecuencia, el tratamiento crónico con esteroides orales puede suspenderse en algunos pacientes, y a menudo reducirse la frecuencia de administración de los broncodilatadores.¹⁰⁵ Los esteroides inhalados suelen ser muy eficaces durante periodos de mayor exposición a aeroalergenos. Sus efectos secundarios locales incluyen glositis, ardor faríngeo, ronquera, disfonía y candidiasis oral. La última complicación ocurre en cinco a 15 por ciento de los pacientes que inhalan esteroides, y la incidencia puede reducirse al enjuagar la boca con agua después de cada uso. A pesar de la inhalación crónica de estas preparaciones, no ocurren cambios histológicos en la mucosa bronquial ni alteraciones en la flora orofaríngea. Otros efectos adversos sistémicos posibles en los adultos, que ocurren por lo general solo si se administran dosis altas, incluyen atrofia cutánea,¹⁰⁶ reducción en la densidad ósea y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.¹⁰⁷

El cromoglicato de sodio es único en su género entre los medicamentos antiasmáticos. No es un broncodilatador, no antagoniza la acción de los mediadores inflamatorios y no interviene en forma directa la inflamación ya establecida. Parece ser que actúa como inhibidor de la inflamación al evitar la liberación de mediadores químicos de las células cebadas, a pesar de que existan anticuerpos IgE unidos a las células y antígenos apropiados. Se ha considerado a este efecto como estabilizador de la membrana externa de las células cebadas. Se desconocen las vías celulares responsables de este efecto, las hipótesis incluyen una acción inhibidora en el mecanismo de compuerta que regula la entrada de calcio a la célula y la inhibición de la fosfodiesterasa.

El cromoglicato de sodio se absorbe mal en el aparato digestivo. Durante muchos años sólo estuvo disponible como un inhalante en forma de polvo que se obtenía de una cápsula de gelatina. Con mucha frecuencia el polvo tenía un efecto irritante, y menos del 10 por ciento del medicamento se depositaba en realidad en las vías respiratorias intrapulmonares. En la actualidad se encuentran disponibles sistemas de administración más eficaces: una solución de cromoglicato de sodio para nebulización y un aerosol en envase de presión con dosis preestablecidas.

Los estudios controlados demuestran el beneficio del cromoglicato de sodio en pacientes asmáticos atópicos durante la estación de alergias (se prefiere iniciar el medicamento una semana antes de la exposición al alérgeno), en pacientes con asma inducida por ejercicio (el medicamento se usa de 10 a 20 minutos antes del ejercicio), en pacientes con asma inducida por exposición a animales, y en los que tienen ciertas formas de asma ocupacional. En forma semejante a los esteroides inhalados, el cromoglicato de sodio también puede ser eficaz para reducir el requerimiento de esteroides sistémicos en algunos pacientes y para disminuir el uso de múltiples broncodilatadores en pacientes que requieren del uso frecuente de estos medicamentos. Las reacciones adversas ocurren con poca frecuencia e incluyen erupción cutánea, miositis, cefalea y malestar gastrointestinal. Como regla, los esteroides inhalados tienen mayor efecto ahorrador de esteroide que el cromoglicato de sodio. Además, son mucho menos costosos.

El nedocromil es un nuevo agente que tiene también actividad antiinflamatoria en el asma.¹⁰⁸ Este fármaco, que actúa como un antiinflamatorio no esteroide, tiene eficacia semejante al cromoglicato de sodio^{109,110} y puede ser útil en casos resistentes a esteroides.¹¹¹

Otros agentes antiinflamatorios

Algunos pacientes con asma son resistentes al tratamiento con esteroides o requieren dosis persistentemente altas para un control adecuado. Los estudios sugieren que estos pacientes tienen alteraciones de los mecanismos intracelulares de acción de los esteroides, algunos de los cuales pueden ser los efectos de las citocinas¹¹² y pueden ser reversibles con las dosis altas de esteroides.¹¹³ Sin embargo, algunos de estos pacientes requieren de otros tipos de agentes antiinflamatorios.

La administración de metotrexate a bajas dosis una vez por semana parece tener un efecto ahorrador de esteroides en pacientes asmáticos que dependen de la administración diaria de esteroides sistémicos para el control de los síntomas. Los datos de los estudios disponibles son controversiales.^{114,115} De hecho, el asma de muchos pacientes referidos a los especialistas para tratamiento con metotrexate puede controlarse con dosis más altas de esteroides inhalados, niveles terapéuticos de teofilina y anticolinérgicos inhalados, junto con la eliminación de otros problemas precipitantes como la enfermedad rinosinusal y el reflujo gastroesofágicos agregados. Se requiere más experiencia con este tratamiento potencialmente tóxico antes de que se use, excepto como último recurso en los pacientes con asma crónica muy incapacitante.

Un estudio encontró que el auranofin, una preparación de oro oral, tiene efectos ahorradores de esteroides en los asmáticos.¹¹⁶ La ciclosporina, un inhibidor de la activación de las células T, ha demostrado ser eficaz en un pequeño grupo de pacientes con asma severa.¹¹⁷ Varios otros agentes con efectos inhibitorios sobre la producción o acción de los leucotrienos se evalúan en la actualidad, pero aún no están disponibles en los Estados Unidos.¹¹⁸

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Los estudios realizados en pacientes hospitalizados por exacerbaciones del asma han demostrado diversas deficiencias en la atención que los pacientes han recibido antes de su ingreso, lo que sugiere que los lineamientos publicados no son empleados por los médicos de atención primaria.¹¹⁹ La educación del paciente es un aspecto clave del manejo, con frecuencia subutilizado,¹²⁰ y que tiene gran potencial para mejorar la evolución.¹²¹ La autovigilancia con el uso de flujómetros económicos puede mejorar la capacidad del paciente para juzgar la gravedad de la enfermedad y disminuir la morbilidad.¹²²

Atención ambulatoria

La atención del paciente asmático comienza con medidas preventivas. Al realizar la historia clínica deben buscarse los factores precipitantes de obstrucción de las vías respiratorias que pueden evitarse y, cuando sea posible, estos precipitantes deben ser eliminados del ambiente.¹²³ Entre los alérgenos e irritantes importantes en el hogar a menudo se encuentran los animales con mucho pelo, el humo de cigarrillos, las habitaciones con polvo o con moho, las almohadas de plumas, los cobertores y las alfombras lanudas. En general, los pacientes con antecedentes de asma pueden identificar a los alérgenos con facilidad con base en sus experiencias pasadas, por lo que las pruebas cutáneas en contra de numerosos antígenos potenciales rara vez demuestran ser necesarias o útiles. Las pruebas cutáneas pueden ser útiles para demostrar la hipersensibilidad a un alérgeno cuando la historia es sugestiva pero no concluyente. Además, debe recordarse que la exposición a alérgenos no siempre causa síntomas inmediatos, sino que puede inducir un estado de hiperreactividad bronquial a muchos estímulos inespecíficos. En este último caso, la relación entre la exposición a los alérgenos y el empeoramiento del asma puede no ser muy evidente para el paciente o el médico.

Durante los periodos de contaminación importantes del aire exterior puede ser útil un filtro de aire o el aire acondicionado. Puede determinarse sensibilidad a sulfitos y a ácido acetilsalicílico por medio de preguntas apropiadas. Deben evitarse los medicamentos beta bloqueadores, incluso en soluciones oftálmicas; si es muy necesario, debe utilizarse un agente bloqueador-beta₁ selectivo a la dosis más baja posible. El tratamiento del escurrimiento nasal posterior o del reflujo esofágico de ácido gástrico¹²⁴ puede disminuir los síntomas en algunos pacientes que padecen estos trastornos.

Existe controversia en relación al uso de la inmunoterapia para el asma crónica.¹²⁵ En teoría, la

administración intradérmica repetida de un alérgeno identificado en cantidades que van en aumento gradual podría provocar desensibilización a ese antígeno, al parecer por inducción de anticuerpos IgG que bloquean la unión antígeno-IgE. Los estudios sugieren que la inmunoterapia puede ser eficaz en algunos pacientes con tipos específicos de asma alérgica, pero la utilidad de la inmunoterapia en la mayoría de los enfermos no se ha demostrado del todo.

Los datos resumidos antes sugieren que la inflamación de las vías respiratorias es el problema principal en el asma y que la hiperrespuesta de las vías aéreas, el broncoespasmo y la hipersecreción de moco son manifestaciones secundarias. Como resultado de este concepto, el tratamiento principal del asma ha cambiado de broncodilatador a antiinflamatorio,¹²⁶ en especial a base de esteroides inhalados. Un estudio de pacientes con asma demostró un menor deterioro de la función pulmonar después de la adición de esteroides inhalados a un esquema de broncodilatadores inhalados.¹²⁷

Muchos pacientes con asma sólo necesitan tratamiento broncodilatador intermitente para síntomas ocasionales. En estos pacientes se prefieren los agonistas beta adrenérgicos que se administran por medio de un inhalador de dosis preestablecidas, debido a que tienen un inicio rápido de acción, un efecto broncodilatador potente y efectos secundarios mínimos. Los esteroides inhalados, si se emplean en forma regular, podrían aliviar el problema, pero su costo y dificultad de uso hace que los agonistas beta empleados por razón necesaria constituyan una opción más atractiva.

El mayor inconveniente del tratamiento inhalado es la dificultad que tienen algunos pacientes para la autoadministración del sistema de aerosol en dosis preestablecidas, ya sea por falta de coordinación o por algún impedimento físico. Los dispositivos espaciadores o las bolsas de depósito (en los que se rocía el medicamento del envase y de los cuales el paciente luego inhala) pueden ayudar mucho a los pacientes que tienen mala coordinación; existe un adaptador para pacientes con manos artríticas.

El uso regular de esteroides es apropiado en pacientes con síntomas diarios y obstrucción persistente de la circulación del aire. Los agonistas beta adrenérgicos se usan en estos pacientes por razón necesaria, probablemente con más frecuencia. Algunos médicos y pacientes prefieren las preparaciones orales de teofilina como medicamentos de primera elección. Las ventajas de la teofilina son la conveniencia del horario de administración una o dos veces al día, la solución de los problemas de administración del medicamento que se encuentran con los agentes inhalados, y la larga duración de acción que proporcionan las preparaciones de liberación lenta, que proveen actividad broncodilatadora durante el sueño. Las principales desventajas son los efectos secundarios nocivos frecuentes y el hecho de que a menudo deben medirse las concentraciones sanguíneas de teofilina, debido a que no es posible determinar en forma exacta las concentraciones basándose solo en la dosis y en el peso corporal.

Cuando ni los esteroides inhalados más un agonista beta adrenérgico inhalado o teofilina controlan los síntomas de un individuo en forma adecuada, suelen prescribirse los dos broncodilatadores juntos, casi siempre usando el agonista beta adrenérgico en forma regular antes de cada dosis de esteroide inhalado. La combinación de un agonista beta adrenérgico y de teofilina provee un efecto broncodilatador aditivo.

Los beta agonistas que se administran por vía oral a menudo causan efectos secundarios desagradables (v.gr., agitación, temblores y taquicardia) por estimulación simpática excesiva y, por lo tanto, deben reservarse para los pacientes que no pueden tolerar los agonistas beta adrenérgicos inhalados o la teofilina. El bromuro de ipratropio inhalado, si se administra a pacientes con asma, está indicado en personas que necesitan broncodilatación adicional a la que proporcionan los beta agonistas y la teofilina y, debido a que el medicamento tiene mínimos efectos estimulantes cardiacos, en pacientes con angina de pecho o arritmias cardiacas concomitantes.

En pacientes que continúan con síntomas a pesar del tratamiento con esteroides inhalados y la combinación de un agonista beta adrenérgico inhalado y teofilina, quizá con adición de bromuro de ipratropio, pueden seguirse dos caminos terapéuticos. Los síntomas más leves o crónicos pueden tratarse aumentando la dosis de esteroides inhalados o agregando cromoglicato de sodio inhalado o nedocromil. Los síntomas más severos y agudos suelen justificar un curso corto de esteroides orales. Con frecuencia los pacientes muestran mejoría notable con los esteroides orales, pero tienen recidiva de los síntomas poco tiempo después de suspender el medicamento. Las recidivas se tratan reiniciando los esteroides y cambiando en forma gradual a días alternos hasta la dosis mínima necesaria para mantener los síntomas del paciente a un nivel aceptable. Los pacientes que no pueden manejarse de esta manera pueden requerir medicamentos antiinflamatorios.

El asma nocturna y la interrupción asociada del sueño implican morbilidad importante en algunos pacientes con asma. Los intentos por aliviar este problema se dirigen a eliminar los posibles estímulos agresores del ambiente y a administrar broncodilatadores de acción prolongada lo más tarde posible para no interferir con la capacidad del paciente para quedarse dormido.¹²⁸ El salmeterol, cuya actividad persiste por 10 a 12 horas, puede ser útil para este objetivo. Un estudio sugiere que la administración de prednisona a las 3:00 P.M. aumenta los efectos de los esteroides orales sobre los síntomas nocturnos. En raras ocasiones será necesario despertar al paciente a determinada hora durante la noche para que reciba medicamentos y expectore secreciones antes de que se presente una exacerbación. Por lo general, si se abate la actividad global del paciente con asma, se resolverán los síntomas nocturnos.

El asma inducido por ejercicio también puede ser muy limitante en los pacientes asmáticos, en especial en los que realizan actividad física. Los agonistas beta adrenérgicos inhalados y el cromoglicato de sodio actúan como terapéuticos y profilácticos, y los segundos tienen efecto terapéutico una vez iniciado el ataque. Como en el asma nocturna, el tratamiento de la actividad global del asma mejorará el componente inducido por ejercicio.

Tratamiento de urgencia

Se necesita tratamiento de urgencia para el paciente con insuficiencia respiratoria debida a una agudización severa del asma. El tratamiento más eficaz consiste en la administración repetida de un agonista beta adrenérgico de acción corta, ya sea como solución en aerosol (v.gr., isoproterenol o isoetarina) o como inyección subcutánea (v.gr., epinefrina o terbutalina).¹²⁹ La administración sistémica

de los beta agonistas no ofrece ventajas, y se prefiere la vía inhalada como primera opción, incluso en exacerbaciones severas. El beta agonista se administra con un inhalador de dosis fijas, y su eficacia es la misma que si se administra por nebulización, método que requiere de la participación de un inhaloterapeuta, lo que influye en la relación costo-eficacia. En pacientes menores de 45 años estos medicamentos pueden administrarse cada 15 o 20 minutos hasta tres o cuatro dosis sin consecuencias hemodinámicas adversas, aunque los efectos secundarios desagradables de la sobrestimulación adrenérgica son universales. Se ha encontrado que la aminofilina intravenosa es sólo un broncodilatador débil en esta situación y añade poco o nada a este régimen máximo de simpaticomiméticos. Los dispositivos para respiración con presión positiva intermitente (PPI), que eran populares hace más de 10 años para la administración de medicamentos broncodilatadores, han sido abandonados debido a su alto costo, su inconveniencia y el posible riesgo de complicaciones cuando se comparan con los nebulizadores manuales y los inhaladores con dosis preestablecidas, los cuales son más económicos, fáciles de usar y cómodos. Los pacientes que están suficientemente enfermos como para requerir atención urgente deben recibir una dosis intravenosa de esteroides al principio del tratamiento porque los esteroides no tendrán efecto sino hasta 12 horas después. Las dosis altas no son más eficaces que las dosis de rutina de hidrocortisona o metilprednisolona.¹³⁰

La medición de la función pulmonar por espirometría o determinación del flujo espiratorio máximo es un método útil para determinar la severidad de la crisis asmática y la respuesta al tratamiento. Los pacientes cuyo VEF₁ o flujo espiratorio máximo está disminuido a 25 por ciento del normal o más bajo tienen riesgo de hipercapnia y ameritan medición de los gases arteriales. Es probable que los sujetos que tienen hipercapnia a pesar del tratamiento broncodilatador inicial deban recibir cuidados posteriores en una unidad de cuidados intensivos. La hipercapnia indica obstrucción severa y potencialmente grave de las vías respiratorias, y por fortuna la mayoría de los asmáticos hipercápnicos puede tratarse con la ayuda de intubación y ventilación mecánica.¹³¹

Algunos pacientes responden en forma rápida a un régimen broncodilatador intensivo y pueden egresar del hospital muy pronto. Debido a que en estos pacientes suele permanecer cierto grado de obstrucción persistente de la circulación del aire a pesar de la desaparición de la disnea y de las sibilancias, la mayoría de los pacientes deben ser enviados a casa bajo un programa de tratamiento intensivo, que a menudo incluye un curso breve de esteroides. Además, se ha encontrado que el uso habitual de esteroides orales durante una semana después del alta del servicio de urgencias reduce la frecuencia de recaídas en pacientes tratados por exacerbación aguda del asma.¹³² Otros pacientes sólo tienen mejoría leve y gradual a pesar de la administración repetida de broncodilatadores potentes. Es más probable que la obstrucción a la circulación del aire sea causada en forma predominante por edema e infiltración de las vías respiratorias y por secreciones intraluminales, más que por constricción del músculo liso traqueobronquial estricta. Los pacientes que no mejoran en forma importante a pesar del tratamiento vigoroso en la sala de urgencias se encuentran en estado asmático.

Tratamiento intrahospitalario

El tratamiento intrahospitalario del estado asmático representa en gran medida una simple continuación de las acciones iniciadas durante la fase de tratamiento en la sala de urgencias, con observación continua y estrecha de signos de insuficiencia respiratoria.¹³³ Los broncodilatadores inhalados siguen siendo la base del tratamiento broncodilatador. En crisis severas, que ponen en peligro la vida, pueden administrarse agonistas beta adrenérgicos de acción corta en aerosol, tan frecuente como cada hora o dos horas en caso necesario. Al mejorar la obstrucción a la circulación del aire puede ser preferible la administración menos frecuente. La utilidad de la aminofilina en el manejo hospitalario del asma aguda es motivo de controversia.¹³⁴ Un estudio reciente ha sugerido que existe mejoría de la función pulmonar cuando se agrega aminofilina al tratamiento con un agonista beta adrenérgico inhalado y esteroides intravenosos.¹³⁵

Los corticosteroides están indicados en casi todos los pacientes que ingresan por asma grave y persistente. Dos esquemas que se emplean con frecuencia para el tratamiento de estos pacientes son (1) hidrocortisona, 2 mg/kg en bolo I.V., seguido de 0.5 mg/kg/h en infusión continua, y (2) metilprednisolona, 60 a 125 mg en bolo I.V. cada seis horas. La dosis y vía de administración óptimas de los esteroides siguen siendo inciertas.

Muchos pacientes mejoran con el tratamiento, aunque la mejoría puede ser lenta y tardan varios días. Las determinaciones seriadas de la función pulmonar son útiles para vigilar la respuesta al tratamiento. Cuando el VEF₁ llega a 50 o 60 por ciento de lo normal, los pacientes suelen tener síntomas mínimos o no tenerlos, y desaparecen las amplias fluctuaciones en la circulación del aire que a menudo caracterizan al curso inicial de un paciente. Puede entonces disminuirse la frecuencia e intensidad del esquema broncodilatador, los medicamentos intravenosos pueden cambiarse a preparaciones orales y se iniciará un programa de tratamiento que podrá continuarse después del alta.

En ocasiones el paciente empeora a pesar del tratamiento apropiado. En este caso es necesario vigilar de cerca los gases arteriales. La intubación y la ventilación mecánica asistida son necesarias en casos con hipercapnia progresiva o acidosis respiratoria importante. Las medidas extremas, como la administración intravenosa de isoproterenol, el lavado bronquial para extraer los tapones mucosos y la anestesia general, pueden ser peligrosas y están indicadas en muy raras ocasiones.

Las medidas auxiliares consisten en oxígeno suplementario para los pacientes con desaturación de oxígeno arterial (saturación de O₂ <90 por ciento) y tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro (v.gr., ampicilina, tetraciclina, eritromicina o trimetoprim-sulfametoxazol) para los pacientes con fiebre y esputo purulento que no se debe a eosinófilos. Otras intervenciones que pueden proporcionar, cuando mucho, sólo un beneficio mínimo, son la hidratación vigorosa, la inhalación de vapores salinos, el tratamiento mucolítico (v.gr., acetilcisteína) y la fisioterapia torácica.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention: Asthma-United States, 1982-1992. JAMA 273:451, 1995
2. Dodge RR, Burrows B: The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. Am Rev Respir Dis 122:567, 1980
3. Weitzman M, Gortmaker SL, Sobol AM, et al: Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. JAMA 268:2673, 1992
4. Doull IJ, Lawrence S, Watson M, et al: Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med 153:1280, 1996
5. Weiss ST, Tager IB, Weiss JW, et al: Airways responsiveness in a population sample of adults and children. Am Rev Respir Dis 129:898, 1984
6. Sears MR, Jones DT, Holdaway MD, et al: Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. Thorax 41:283, 1986
7. Hopp RJ, Townley RG, Biven RE, et al: The presence of airway reactivity before the development of asthma. Am Rev Respir Dis 141:2, 1990
8. Van Schayck CP, Dompeling E, Van Herwaarden CLA, et al: Interacting effects of atopy and bronchial hyperresponsiveness on the annual decline in lung function and the exacerbation rate in asthma. Am Rev Respir Dis 144:1297, 1991
9. Bronnimann S, Burrows B: Natural history of asthma. Chest 87 (suppl):214S, 1985
10. Burrows B, Barbee RA, Cline MG, et al: Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. Chest 100:935, 1991

11. Braman SS, Kaemmerlen JT, Davis SM: Asthma in the elderly: a comparison between patients with recently acquired and long-standing disease. *Am Rev Respir Dis* 143:336, 1991
12. Benatar SR: Fatal asthma. *N Engl J Med* 314:423, 1986
13. Lang DM, Polansky M: Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. *N Engl J Med* 331:1542, 1994
14. Ulrik CS, Frederiksen J: Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 108:10, 1995
15. Kallenbach JM, Frankel AH, Lapinsky SE, et al: Determinants of near fatality in acute severe asthma. *Am J Med* 95:265, 1993
16. Drislane FW, Samuels MA, Kozakewich H, et al: Myocardial contraction band lesions in patients with fatal asthma: possible neurocardiologic mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 135:498, 1987
17. Richards GN, Kolbe J, Fenwick J, et al: Demographic characteristics of patients with severe life threatening asthma: comparison with asthma deaths. *Thorax* 48:1105, 1993
18. Connolly MJ, Crowley JJ, Charan NB, et al: Reduced subjective awareness of bronchoconstriction provoked by methacholine in elderly asthmatic and normal subjects as measured on a simple awareness scale. *Thorax* 47:410, 1992
19. Beasley R, Burgess C, Crane J, et al: Pathology of asthma and its clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 92:148, 1993
20. Saetta M, Di Stefano A, Rosina C, et al: Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 143:138, 1991

21. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, et al: Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 131:599, 1985
22. Metzger WJ, Richerson HB, Worden K, et al: Bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic patients following allergen bronchoprovocation. *Chest* 89:477, 1986
23. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al: Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 323:1033, 1990
24. Poston RN, Chanez P, Lacoste JY, et al: Immunohistochemical characterization of the cellular infiltration in asthmatic bronchi. *Am Rev Respir Dis* 145:918, 1992
25. Busse WW, Coffman RL, Gelfand EW, et al: Mechanisms of persistent airway inflammation in asthma: a role for T cells and T-cell products. *Am J Respir Crit Care Med* 152:388, 1995
26. Bradding P, Roberts JA, Britten KM, et al: Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor- α in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 10:471, 1994
27. Serafin WE, Austen KF: Mediators of immediate hypersensitivity reactions. *N Engl J Med* 317:30, 1987
28. Aalbers R, de Monchy JGR, Kauffman HF, et al: Dynamics of eosinophil infiltration in the bronchial mucosa before and after the late asthmatic reaction. *Eur Respir J* 6:840, 1993
29. Frigas E, Gleich GJ: The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 77:527, 1986
30. Cuss FM, Dixon CMS, Barnes PJ: Effects of inhaled platelet activating factor on pulmonary function and bronchial responsiveness in man. *Lancet* 2:189, 1986
31. Hozawa S, Haruta Y, Ishioka S, et al: Effects of a PAF antagonist, Y-24180, on bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1198, 1995

32. Moreno RH, Hogg JC, Paré PD: Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 133:1171, 1986
33. de Jongste JC, Jongejan RC, Kerrebijn KF: Control of airway caliber by autonomic nerves in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 143:1421, 1991
34. Hall IP, Wheatley A, Wilding P, et al: Association of Glu 27 (2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 345:1213, 1995
35. Henderson WR, Shelhamer JH, Reingold DB, et al: Alpha-adrenergic hyper-responsiveness in asthma. *N Engl J Med* 300:642, 1979
36. Richardson J, Beland J: Nonadrenergic inhibitory nervous system in human airways. *J Appl Physiol* 41:764, 1976
37. Barnes PJ: Is asthma a nervous disease? The Parker B. Francis Lectureship. *Chest* 107:119S, 1995
38. Schellenberg RR, Foster A: In vitro responses of human asthmatic airway and pulmonary vascular smooth muscle. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 75:237, 1984
39. Flavahan NA, Aarhus LL, Rimele TJ, et al: Respiratory epithelium inhibits bronchial smooth muscle tone. *J Appl Physiol* 58:834, 1985
40. Martin J, Powell E, Shore S, et al: The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 121:441, 1980
41. Blackie SP, al-Majed S, Staples CA, et al: Changes in total lung capacity during acute spontaneous asthma. *Am Rev Respir Dis* 142:79, 1990
42. Collard P, Njinou B, Nejadnik B, et al: Single breath diffusing capacity for carbon monoxide in stable asthma. *Chest* 105:1426, 1994

43. Ferrer A, Roca J, Wagner PD, et al: Airway obstruction and ventilation-perfusion relationships in acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 147:579, 1993
44. Mountain RD, Heffner JE, Brackett NC Jr, et al: Acid-base disturbances in acute asthma. *Chest* 98:651, 1990
45. McFadden ER Jr: Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl Med* 292:555, 1975
46. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, et al: Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 100:395, 1996
47. Watson WTA, Becker AB, Simons FER: Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 91:97, 1993
48. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, et al: Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 308:18, 1994
49. Shimoda T, Kohno S, Takao A, et al: Investigation of the mechanism of alcohol-induced bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 97:74, 1996
50. Menon P, Rando RJ, Stankus RP, et al: Passive cigarette smoke-challenge studies: increase in bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 89:560, 1992
51. Ulrik CS, Backer V, Dirksen A: A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. *Thorax* 47:14, 1992
52. Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al: An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 119:977, 1993

53. Zieverink SE, Harper AP, Holden RW, et al: Emergency room radiography of asthma: an efficacy study. *Radiology* 145:27, 1982
54. Cardiac asthma. *Lancet* 335:693, 1990
55. McFadden ER Jr, Gilbert IA: Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 330:1362, 1994
56. Mackay TW, Wallace WA, Howie SE, et al: Role of inflammation in nocturnal asthma. *Thorax* 49:257, 1994
57. Bonnet R, Jörres R, Heitmann U, et al: Circadian rhythm in airway responsiveness and airway tone in patients with mild asthma. *J Appl Physiol* 71:1598, 1991
58. Miller TP, Greenberger PA, Patterson R: The diagnosis of potentially fatal asthma in hospitalized adults: patient characteristics and increased severity of asthma. *Chest* 102:515, 1992
59. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, et al: Long-term prognosis of near-fatal asthma: a 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 146:76, 1992
60. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, et al: Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 330:1329, 1994
61. Sur S, Crotty TB, Kephart GM, et al: Sudden-onset fatal asthma: a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 148:713, 1993
62. Carroll N, Elliot J, Morton A, et al: The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 147:405, 1993
63. Bai TR: Abnormalities in airway smooth muscle in fatal asthma: a comparison between trachea and bronchus. *Am Rev Respir Dis* 143:441, 1991

64. Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, et al: Respiratory arrest in nearfatal asthma. *N Engl J Med* 324:285, 1991
65. Pleskow WW , Stevenson DD, Mathison DA, et al: Aspirin-sensitive rhinosinusitis/ asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 71:574, 1983
66. Sladek K, Szczeklik A: Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Respir J* 6:391, 1993
67. Christie PE, Smith CM, Lee TH: The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist, SK&F 104353, inhibits aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 144:957, 1991
68. Settipane RA, Schrank PL Simon RA, et al: Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 96:480, 1995
69. Stevenson DD, Simon RA: Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 68:26, 1981
70. Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR, et al: Adverse reactions to tartrazine. *J Allergy Clin Immunol* 78:182, 1986
71. Chan-Yeung M, Malo J-L: Occupational asthma. *N Engl J Med* 333:107, 1995
72. Bignon JS, Aron Y, Ju LY, et al: HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 149:71, 1994
73. Frew AL Chan H, Lam S, et al: Bronchial inflammation in occupational asthma due to western red cedar. *Am J Respir Crit Care Med* 151:340, 1995
74. Antó JM, Sunyer L Reed CE, et al: Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures. *N Engl J Med* 329:1760, 1993

75. Grammer LC, Shaughnessy MA, Henderson J et al: A clinical and immunologic study of workers with trimellitic-anhydride-induced immunologic lung disease after transfer to low exposure jobs. *Am Rev Respir Dis* 148:54, 1993
76. Gratziau C, Carroll M, Montefort S, et al: Inflammatory and T-cell profile of asthmatic airways 6 hours after local allergen provocation. *Am J Respir Crit Care Med* 153:515, 1996
77. Kauffman HF, Tomee JFC, van der Werf TS, et al: Review of fungus-induced asthmatic reactions. *Am J Respir Crit Care Med* 151:2109, 1995
78. Denning DW, Van Wye JE, Lewiston NJ, et al: Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. *Chest* 100:813, 1991
79. Imbeault B, Cormier Y: Usefulness of inhaled high-dose corticosteroids in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 103:1614, 1993
80. Weinberger M, Hendeles L: Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 334:1380, 1996
81. Feoktistov I, Biaggioni I: Adenosine A2b receptors evoke interleukin-8 secretion in human mast cells: an enprofylline-sensitive mechanism with implications for asthma. *J Clin Invest* 96:1979, 1995
82. Banner KH, Page CP: Theophylline and selective phosphodiesterase inhibitors as anti-inflammatory drugs in the treatment of bronchial asthma. *Eur Respir J* 8:996, 1995
83. Twentyman OP, Finnerty JP, Holgate ST: The inhibitory effect of nebulized albuterol on the early and late asthmatic reactions and increase in airway responsiveness provoked by inhaled allergen in asthma. *Am Rev Respir Dis* 144:782, 1991
84. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, et al: A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 327:1420, 1992

85. D'Alonzo GE, Nathan RA, Henochowicz S, et al: Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. *JAMA* 271:1412, 1994
86. Juniper EF, Johnston PR, Borkhoff CM, et al: Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol. *Am J Respir Crit Care Med* 151:66, 1995
87. Grove A, Lipworth BJ: Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet* 346:201, 1995
88. Bhagat R, Swystun VA, Cockcroft DW: Salbutamol-induced increased airway responsiveness to allergen and reduced protection versus methacholine: dose response. *J Allergy Clin Immunol* 97:47, 1996
89. Inman MD, O'Byrne PM: The effect of regular inhaled albuterol on exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 153:65, 1996
90. de Jong JW, van der Mark TW, Koëter GH, et al: Rebound airway obstruction and responsiveness after cessation of terbutaline: effects of budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 153:70, 1996
91. Crane J, Pearce N, Flatt A, et al: Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case control study. *Lancet* 1:917, 1989
92. Mullen M, Mullen B, Carey M: The association between β_2 -agonist use and death from asthma: a meta-analytic integration of case-control studies. *JAMA* 270:1842, 1993
93. Cockcroft DW, McParland CP, Britto SA, et al: Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 342:833, 1993,
94. Wanner A: Is the routine use of inhaled β_2 -adrenergic agonists appropriate in asthma treatment? Yes [editorial]. *Am J Respir Crit Care Med* 151:597, 1995

95. Sears MR: Is the routine use of inhaled β -adrenergic agonists appropriate in asthma treatment? No [editorial]. *Am J Respir Crit Care Med* 151:600, 1995
96. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, et al: Comparison of a β_2 -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 325:388, 1991
97. Bentley AM, Hamid Q, Robinson DS, et al: Prednisolone treatment in asthma. Reduction in the numbers of eosinophils, T cells, tryptase-only positive mast cells, and modulation of IL4, IL-5, and interferon- γ cytokine gene expression within the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 153:551, 1996
98. Barnes PJ : Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 97:159, 1996
99. Bowler SD, Mitchell CA, Armstrong JG: Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. *Thorax* 47:584, 1992
100. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, et al: Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 341:324, 1993
101. Barnes PJ: Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 332:868, 1995
102. Paggiaro PL, Dente FL, Morelli MC, et al: Postallergen inhaled budesonide reduces late asthmatic response and inhibits the associated increase of airway responsiveness to methacholine in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1447, 1994
103. Trigg q, Manolitsas ND, Wang J, et al: Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 150:17, 1994
104. Pincus DJ, Szeffler SJ, Ackerson LM, et al: Chronotherapy of asthma with inhaled steroids: the effect of dosage timing on drug efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 95:1172, 1995

105. Noonan M, Chervinsky P, Busse WW , et al: Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1467, 1995
106. Autio P, Karjalainen J, Risteli L, et al: Effects of an inhaled steroid (budesonide) on skin collagen synthesis of asthma patients in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1172, 1996
107. Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, et al: Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 96:571, 1995
108. Pelikan Z, Kottnerus I: Inhibition of the late asthmatic response by nedocromil sodium administered more than two hours after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 92:19, 1993
109. Lal S, Dorow PD, Venho KK, et al: Nedocromil sodium is more effective than cromolyn sodium for the treatment of chronic reversible obstructive airway disease. *Chest* 104:438, 1993
110. Schwartz HJ, Blumenthal M, Brady R, et al: A comparative study of the clinical efficacy of nedocromil sodium and placebo. How does cromolyn sodium compare as an active control treatment? *Chest* 109:945, 1996
111. Marin JM, Carrizo SJ, Garcia R, et al: Effects of nedocromil sodium in steroid-resistant asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 97:602, 1996
112. Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK: Glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 152:S125, 1995
113. Spahn JD, Leung DY, Surs W, et al: Reduced glucocorticoid binding affinity in asthma is related to ongoing allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1709, 1995
114. Stewart GE II, Diaz JD, Lockey RF, et al: Comparison of oral pulse methotrexate with placebo in the treatment of severe glucocorticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 94:482, 1994

115. Coffey MJ, Sanders G, Eschenbacher WL, et al: The role of methotrexate in the management of steroid-dependent asthma. *Chest* 105:117, 1994

116. Nierop G, Gijzel WP, Bel EH, et al: Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* 47:349, 1992

117. Lock SH, Kay AB, Barnes NC: Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153:509, 1996

118. Chung KF: Leukotriene receptor antagonists and biosynthesis inhibitors: potential breakthrough in asthma therapy. *Eur Respir J* 8:1203, 1995

119. Hartert TV, Windom HH, Peebles RS Jr, et al: Inadequate outpatient medical therapy for patients with asthma admitted to two urban hospitals. *Am J Med* 100:386, 1996

120. Bone RC: Goals of asthma management: a step-care approach. *Chest* 109:1056, 1996

121. Wilson SR, Scamagas P, German DF, et al: A controlled trial of two forms of self-management education for adults with asthma. *Am J Med* 94:564, 1993

122. Ignacio-Garcia JM, Gonzalez-Santos P: Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. *Am J Respir Crit Care Med* 151:353, 1995

123. Hoover GE, Platts-Mills TA: What the pulmonologist needs to know about allergy. *Clin Chest Med* 16:603, 1995

124. Simpson WG: Gastroesophageal reflux disease and asthma: diagnosis and management. *Arch Intern Med* 155:798, 1995

125. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM: Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 151:969, 1995
126. Cockcroft DW, Hargreave FE: Outpatient management of bronchial asthma. *Med Clin North Am* 74:797, 1990
127. Dompeling E, van Schayck CP, van Grunsven PM, et al: Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids: a 4-year prospective study. *Ann Intern Med* 118:770, 1993
128. Martin RJ: Nocturnal asthma: circadian rhythms and therapeutic interventions. *Am Rev Respir Dis* 147:S25, 1993
129. Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, et al: Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 122:365, 1980
130. Emerman CL, Cydulka RK: A randomized comparison of 100-mg vs 500mg dose of methylprednisolone in the treatment of acute asthma. *Chest* 107:1559, 1995
131. Mountain RD, Sahn SA: Clinical features and outcome in patients with acute asthma presenting with hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 138:535, 1988
132. Chapman KR, Verbeek PR, White JG, et al: Effect of a short course of prednisone in the prevention of early relapse after the emergency room treatment of acute asthma. *N Engl J Med* 324:788, 1991
133. Manthous CA: Management of severe exacerbations of asthma. *Am J Med* 99:298, 1995
134. Rodrigo C, Rodrigo G: Treatment of acute asthma: lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. *Chest* 106:1071, 1994.
135. Huang D, O'Brien RG, Harman E, et al: Does aminophylline benefit adults admitted to the hospital for an acute exacerbation of asthma? *Ann Intern Med* 119:1155, 1993

Figuras

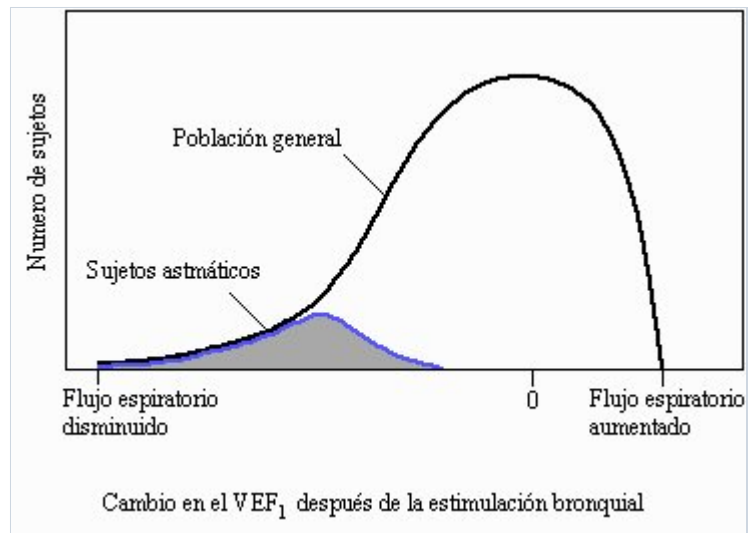


Figura 1 Flujo espiratorio después de un broncoprovocador Se muestran los cambios en el flujo espiratorio, medidos por el VEF₁, después de la administración de una concentración determinada de un estimulador bronquial agonista, en la población general. Un aumento mayor en el flujo espiratorio implica una reactividad bronquial mayor. La reactividad bronquial se distribuye en forma normal, con un curso oblicuo hacia la reactividad aumentada. La figura indica que los sujetos asmáticos tienen grados variables de hiperreactividad bronquial y que algunas personas con respuesta bronquial aumentada no presentan datos clínicos de asma.

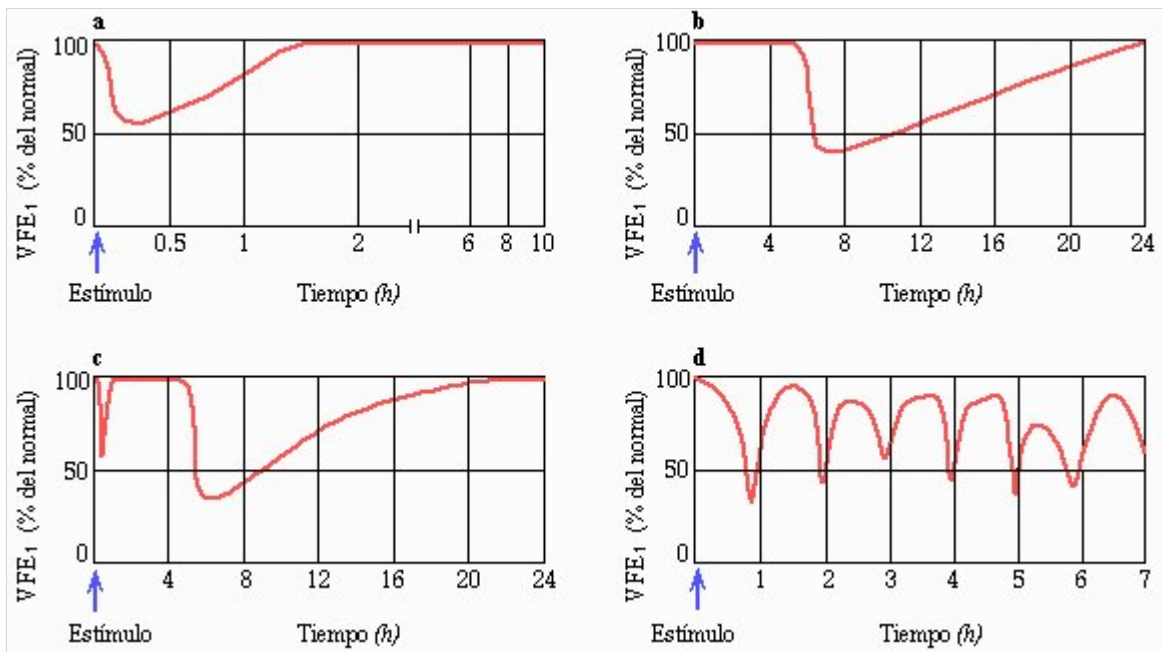


Figura 2 Respuesta bronquial a un antígeno inhalado. Se muestran cuatro patrones de respuestas bronquiales a un antígeno inhalado. (a) La respuesta temprana ocurre pocos minutos después de la administración del estímulo y desaparece sin tratamiento durante los 30 a 60 minutos siguientes. (b) La respuesta tardía aparece varias horas después de la estimulación bronquial y desaparece en forma gradual durante las 12 a 24 horas siguientes. (c) La respuesta doble combina aspectos de la reacción temprana y de la tardía. (d) En ocasiones las disminuciones en el flujo espiratorio recidivan durante varias noches después de una sola prueba de estimulación . Nótese que se utilizan varias escalas de tiempo.

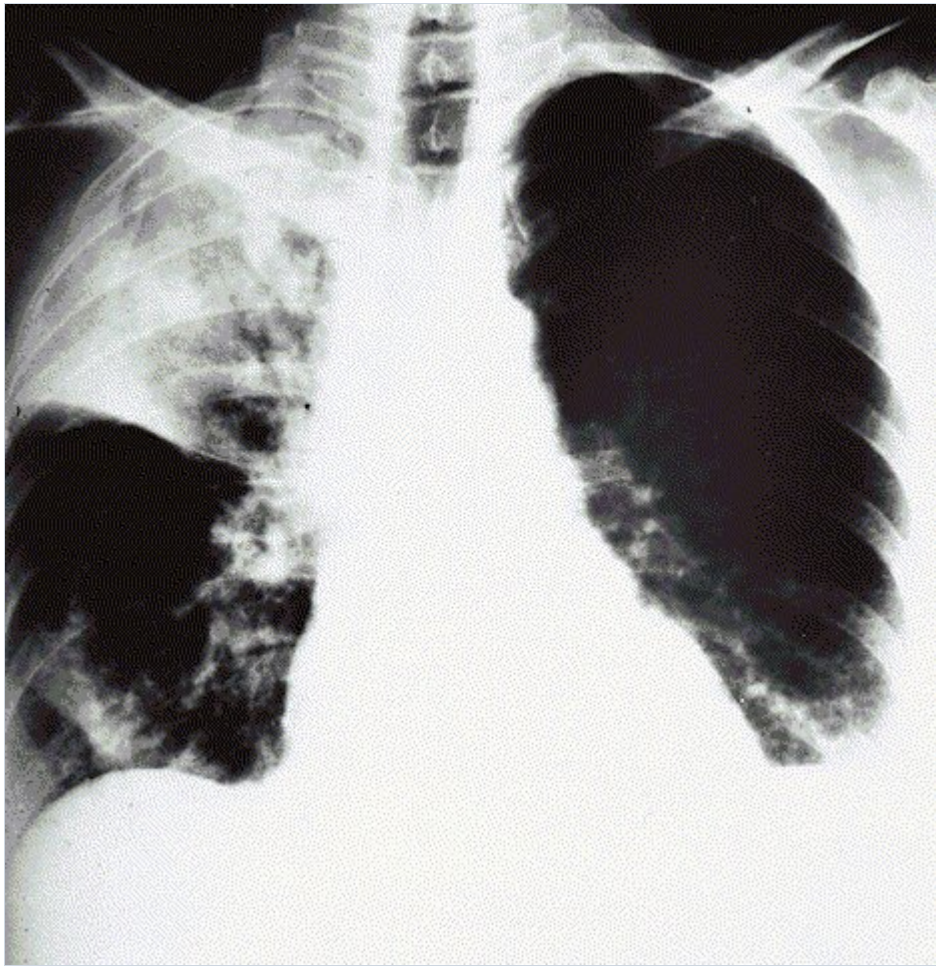


Figura 3 Aspergilosis alérgica Esta radiografía de tórax en posición posteroanterior pertenece a un paciente asmático con aspergilosis broncopulmonar alérgica. Los signos radiográficos característicos son la naturaleza migratoria de los infiltrados, la afección predominante del lóbulo superior y la atelectasia que los acompaña. La cisura menor forma el límite inferior del infiltrado del lóbulo superior derecho; la cisura menor está desplazada en dirección cefálica, lo que indica pérdida de volumen en el lóbulo superior derecho.

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

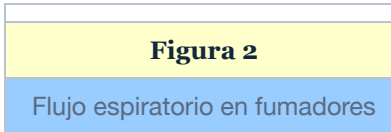
El VEF_1 puede utilizarse para determinar la prevalencia de obstrucción crónica a la circulación del aire. Si se define como anormal a un valor de menos de 65 por ciento del que se espera, se consideraría que cuatro a seis por ciento de los hombres y dos a tres por ciento de las mujeres en la población 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).

Figura 1
Distribución de los valores de flujo espiratorio

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 descende.

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 ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$) 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 morbilidad 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, VASODILATADORES 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.

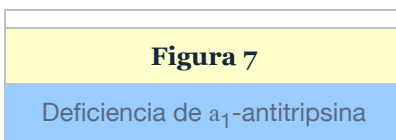
El modelo genético que describe la herencia de los genes de α_1 -antitripsina invoca a múltiples alelos autosómicos codominantes en un solo locus. Al locus se le ha llamado P_i , por el sistema inhibidor de proteasas, y se han identificado más de 30 alelos por medio del reconocimiento de los productos 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 ($\text{FEV}_1 < 1 \text{ L}$) 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 broncrográfico.

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.

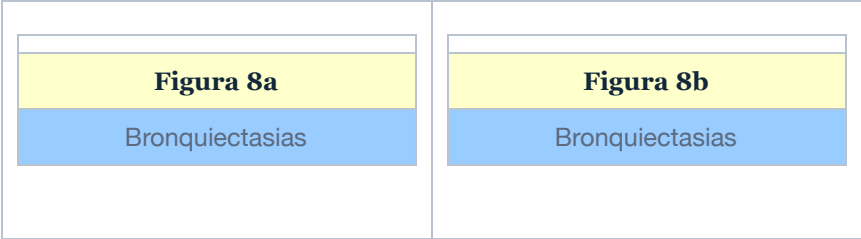
En la mayoría de los casos el cuadro clínico y la radiografía del tórax son suficientes para hacer el diagnóstico probable de bronquiectasias. Los antecedentes en la historia clínica como tos crónica y expectoración purulenta, a menudo en la niñez, sugieren el diagnóstico. Además, con mucha frecuencia 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.

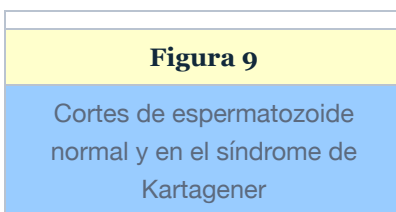
El tratamiento de la fibrosis quística incluye el de las infecciones y el uso de técnicas de apoyo respiratorio diseñadas para movilizar secreciones, incluyendo la percusión rutinaria y el drenaje postural.⁹⁰ Se ha aconsejado utilizar un chaleco neumónico de drenaje bronquial que facilita la vibración 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

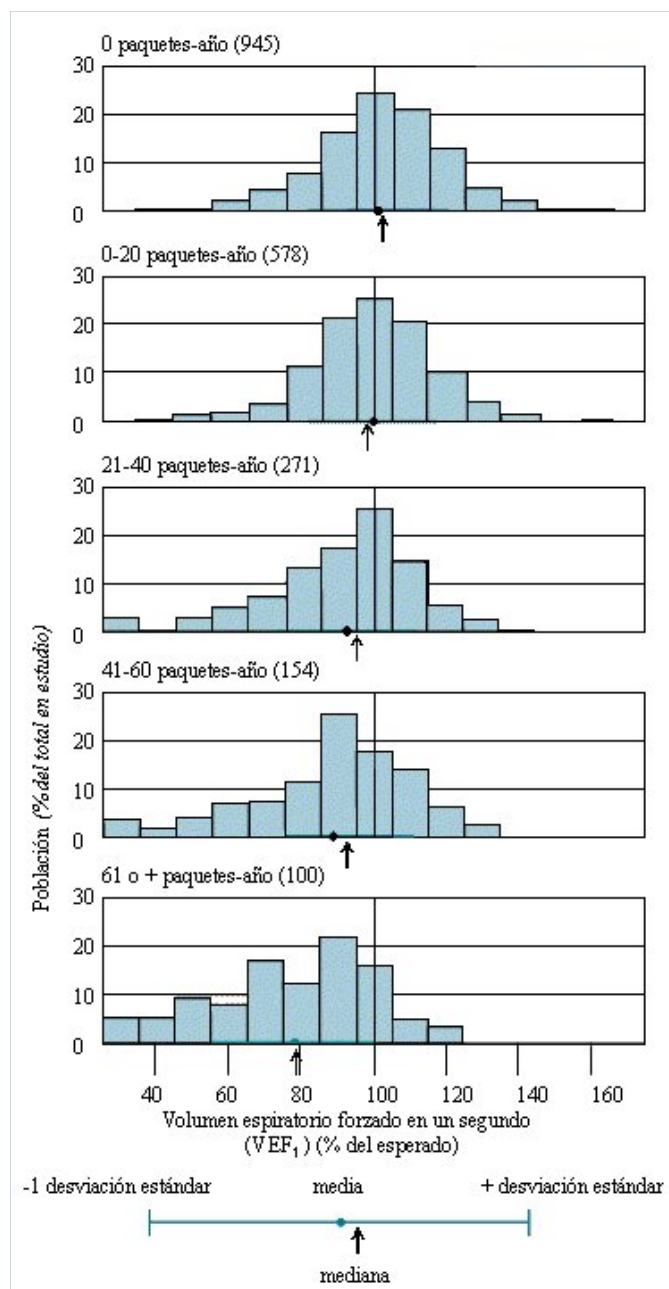


Figura 1 Distribución de los valores de flujo espiratorio. Existe una distribución normal de los valores de flujo espiratorio en los no fumadores, que ha sido medida por el porcentaje esperado del volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁). En los fumadores la distribución se desvía hacia valores de VEF₁ más bajos, con una tendencia a los límites más bajos cuando aumenta el número de paquetes-años de tabaquismo.

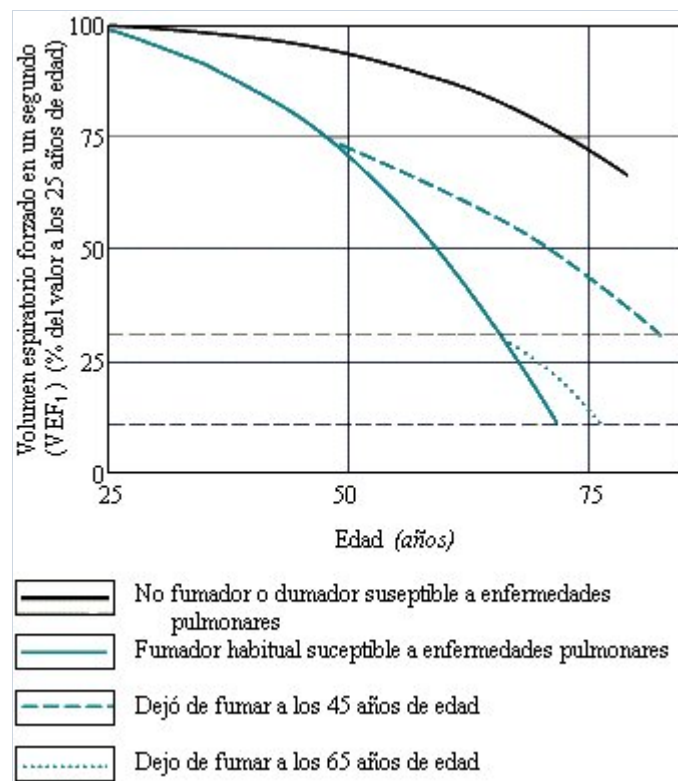


Figura 2 Flujo espiratorio en fumadores El flujo espiratorio, medido por el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF 1), desciende de dos a tres veces más rápido en los fumadores que son susceptibles a tener enfermedad pulmonar obstructiva que en los no fumadores o en los que fuman pero no son 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.

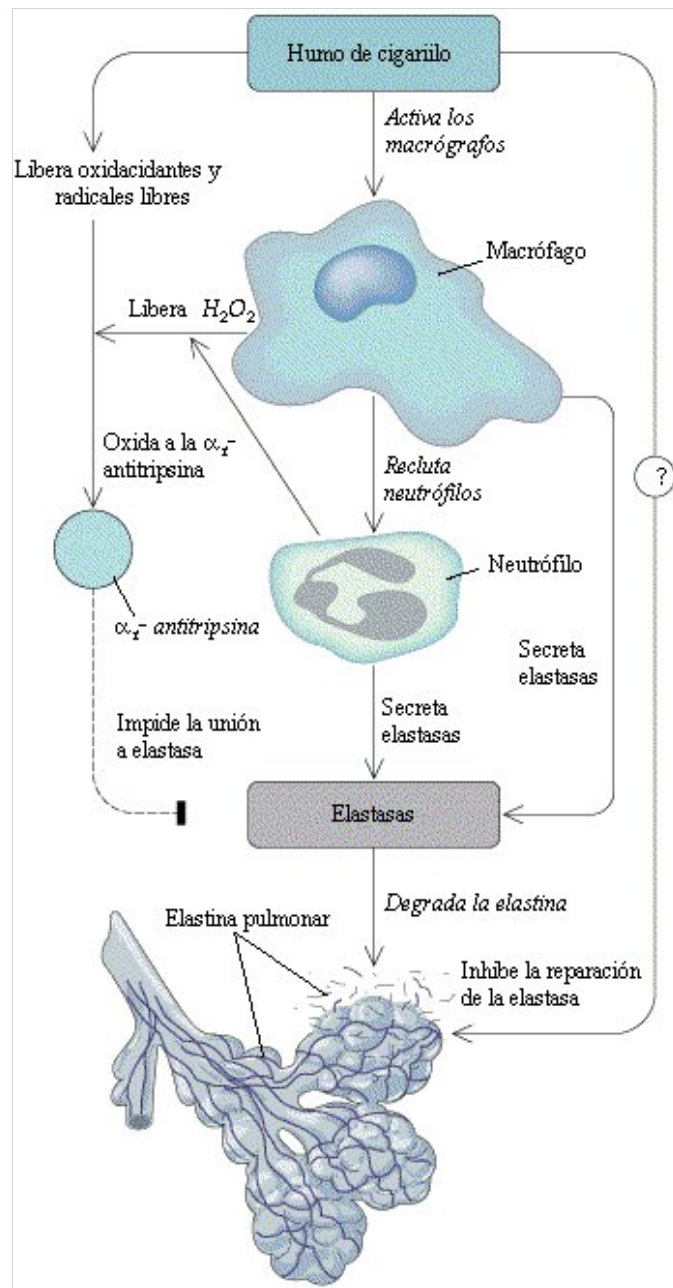


Figura 3 Posibles mecanismos de daño por tabaquismo. El hábito de fumar puede favorecer la degradación de la elastina pulmonar mediante varios mecanismos. Los componentes del humo del cigarrillo activan a los macrófagos, los cuales liberan factores que reúnen a los neutrófilos y los estimulan para liberar 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.

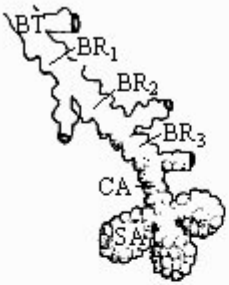
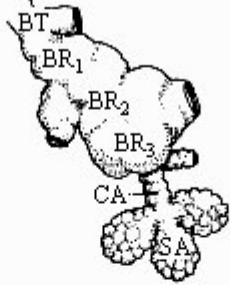
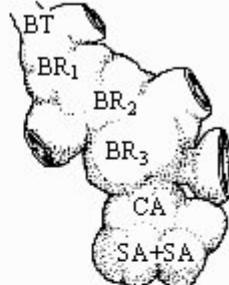
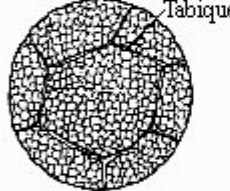
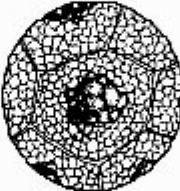
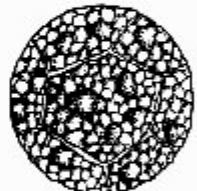
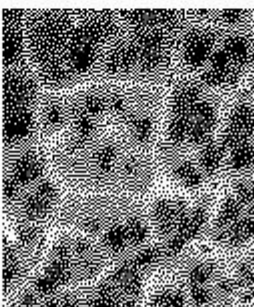
	Normal	Enfisema centroacinar (centrolobulillar)	Enfisema panacinar (panlobulillar)
ESTRUCTURA ACINAR			
PATRON LOBULAR			
EJEMPLOS HISTOPATOLÓGICOS			

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.

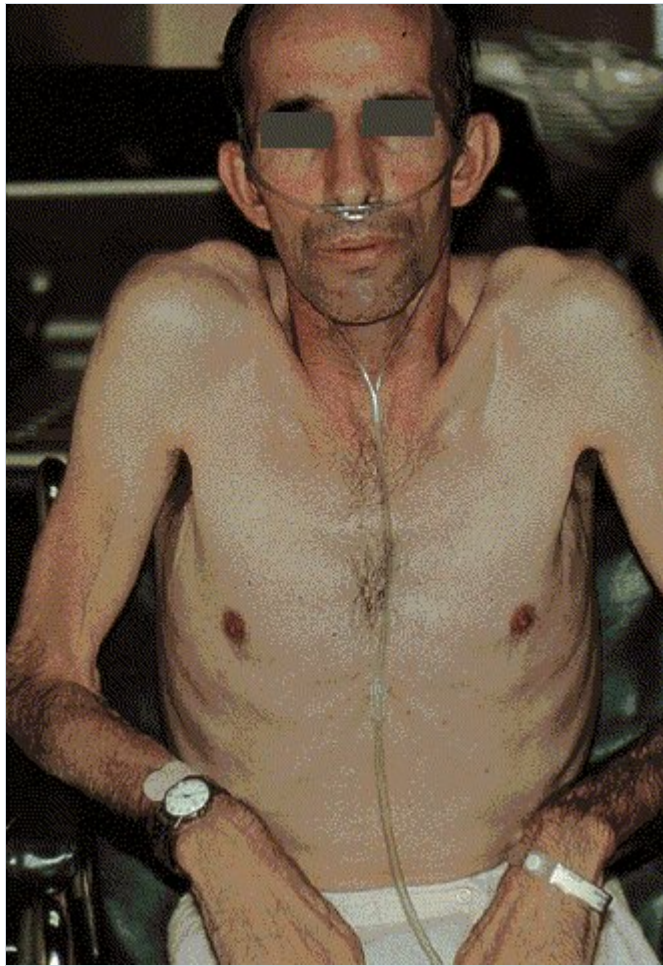


Figura 6a Soplador rosado y abotagado azul En las etapas avanzadas de la obstrucción crónica de la circulación del aire pueden surgir dos tipos clínicos distintos. Los pacientes tipo A (llamados sopladores rosados, a) tienen disnea sin hipoxemia importante y tienden a ser delgados, a tener sobredistensión 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.

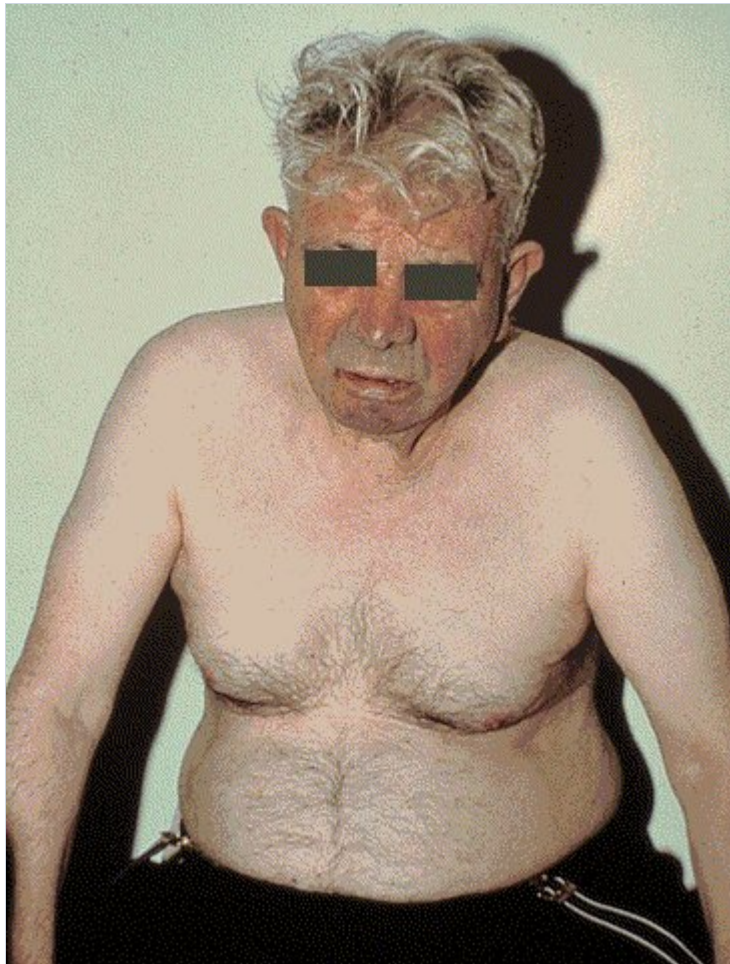


Figura 6b Soplador rosado y abotagado azul En las etapas avanzadas de la obstrucción crónica de la circulación del aire pueden surgir dos tipos clínicos distintos. Los pacientes tipo A (llamados sopladores rosados, a) tienen disnea sin hipoxemia importante y tienden a ser delgados, a tener sobredistensión 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.

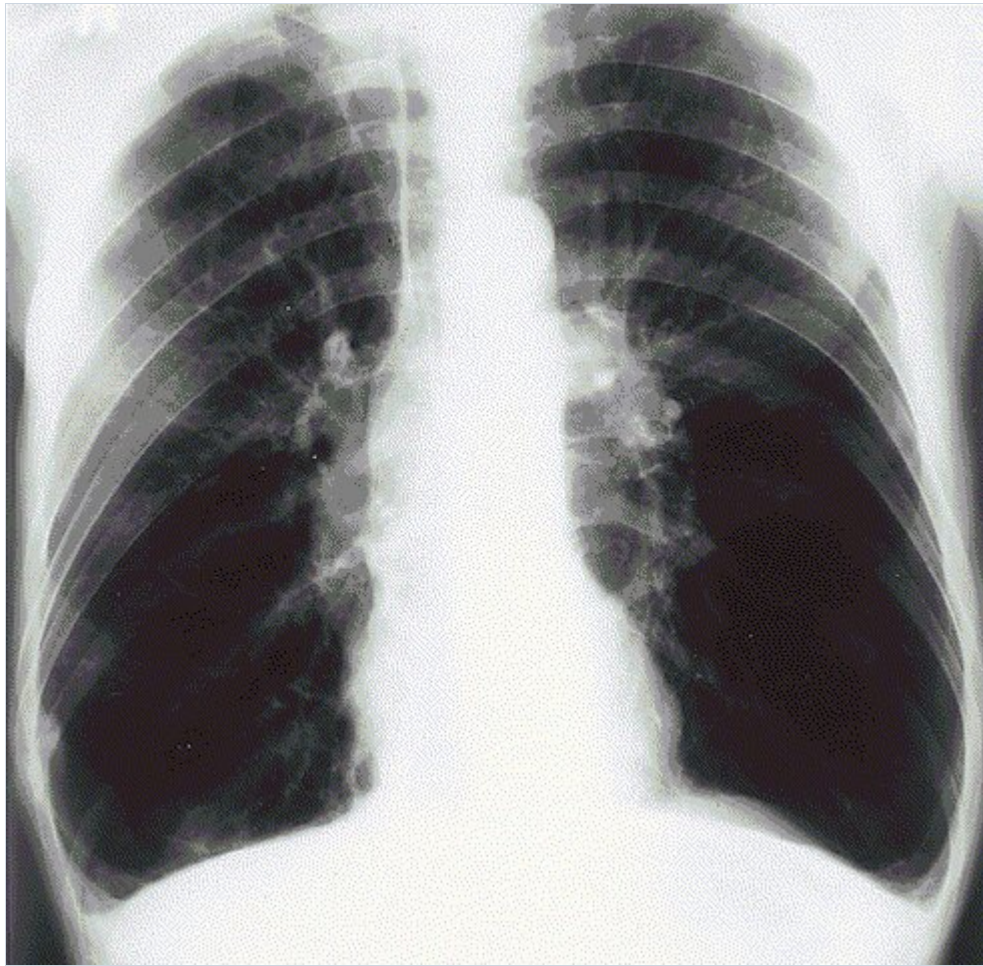


Figura 7 Deficiencia de alfa 1 -antitripsina La radiografía del tórax de un paciente con deficiencia homocigota de alfa1-antitripsina muestra sobredistensión y aumento de la radiolucidez de los campos pulmonares con bulas basales bilaterales. Entre otras observaciones se encuentran la prominencia de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

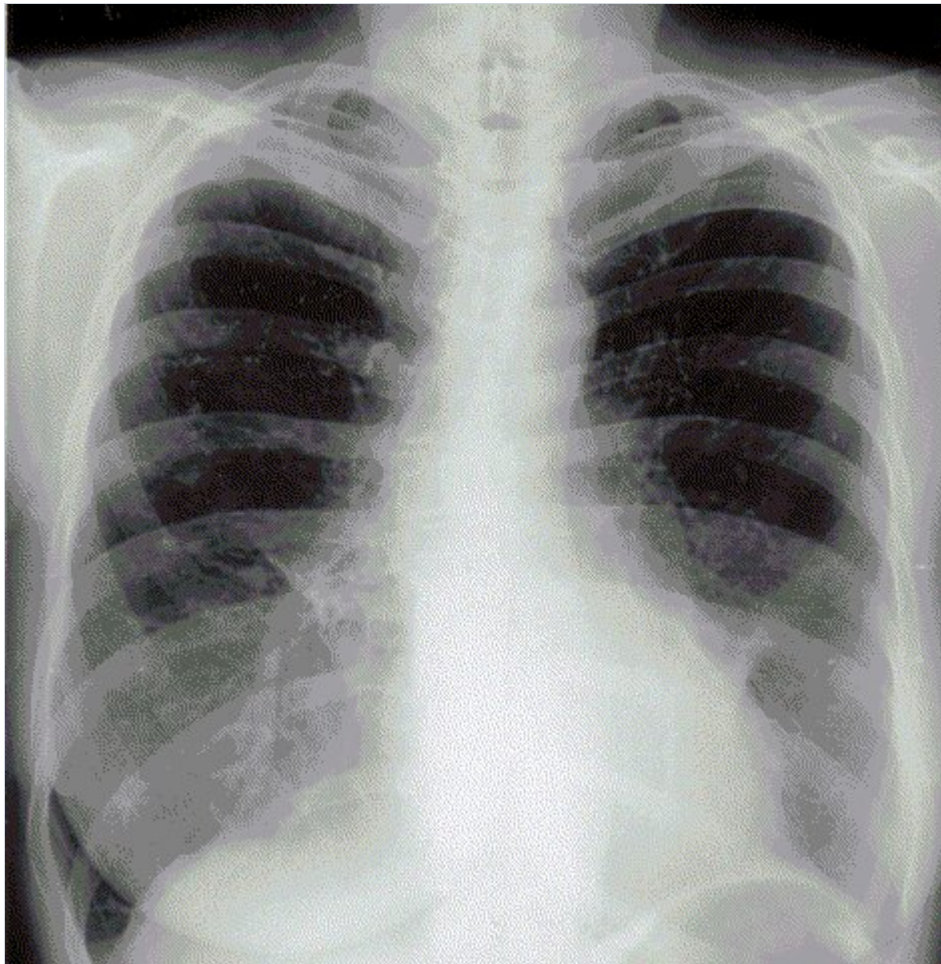


Figura 8a Bronquiectasias Comparación de una radiografía de tórax y una TC en un paciente con hemoptisis, la radiografía solo sugiere un infiltrado en el lóbulo medio derecho, la TC muestra bronquiectasias en el lóbulo medio derecho, que son el origen del sangrado.

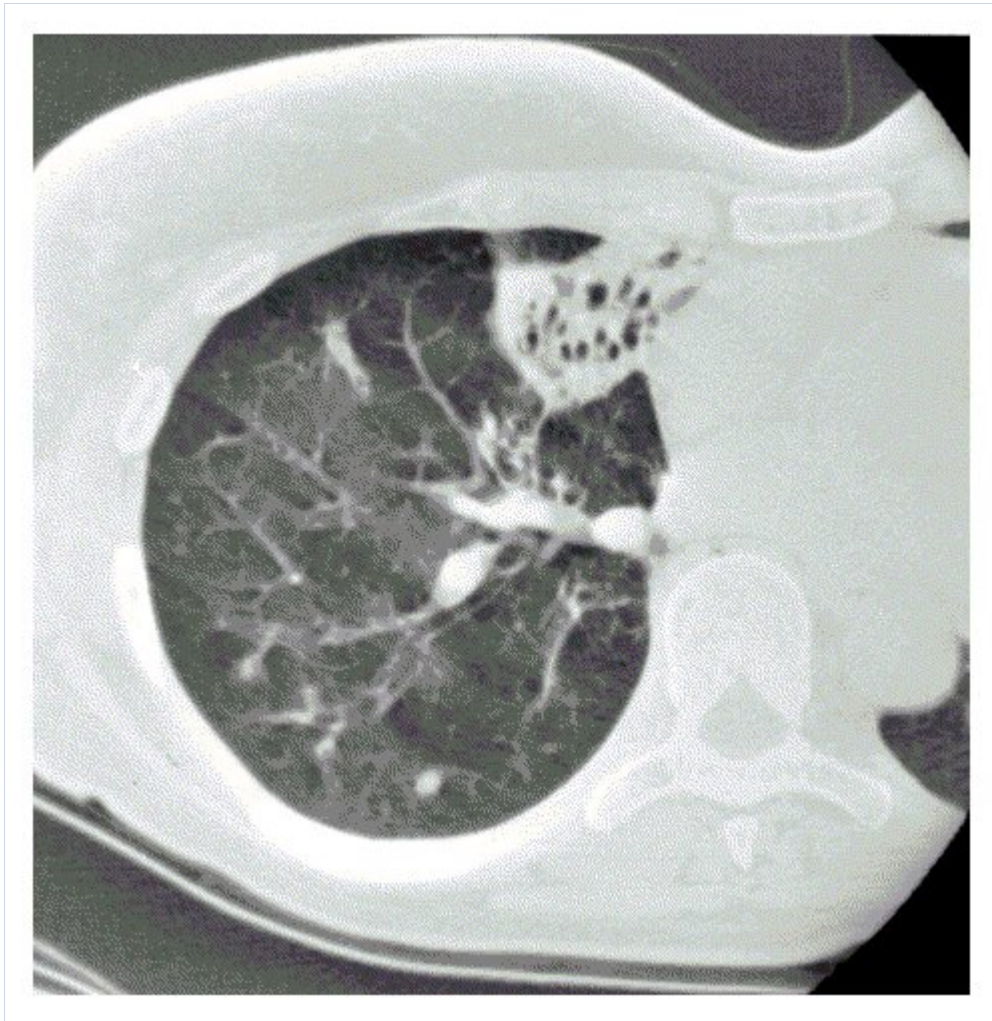


Figura 8b Bronquiectasias Comparación de una radiografía de tórax y una TC en un paciente con hemoptisis, la radiografía solo sugiere un infiltrado en el lóbulo medio derecho, la TC muestra bronquiectasias en el lóbulo medio derecho, que son el origen del sangrado.

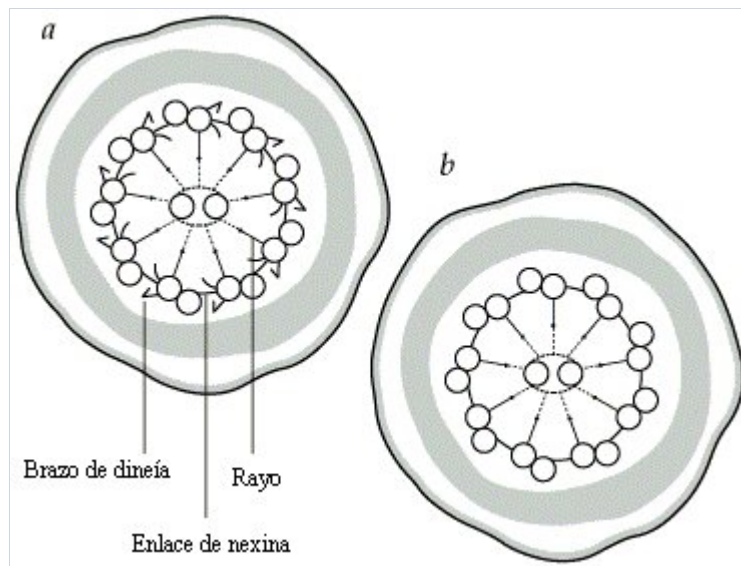


Figura 9 Cortes de espermatozoide normal y en el síndrome de Kartagener El corte transversal de la cola de un espermatozoide normal (a) permite observar los brazos de dineína que se muestran también en el diagrama (b). En el corte transversal de la cola de un espermatozoide de un paciente con síndrome 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.

IV ENFERMEDAD PULMONAR FOCAL Y MULTIFOCAL

DR. SCOTT F. DAVIES

DR. ROLAND H. INGRAM, JR.

Generalidades

En algunos pacientes con enfermedad pulmonar la radiografía de tórax demuestra infiltrados intersticiales difusos. El diagnóstico diferencial en estos casos es amplio e incluye una gran variedad de enfermedades que comparten una fisiología restrictiva y síntomas clínicos de falta de aire con el ejercicio. Aunque las radiografías de tórax son semejantes en muchos de los padecimientos intersticiales, no permiten, per se, reducir los posibles diagnósticos diferenciales. Los enfermos con enfermedades pulmonares obstructivas también comparten una fisiología semejante, obstrucción al flujo del aire durante la espiración, pero las radiografías de tórax son normales o muestran hiperinflación. Por lo tanto, las radiografías de tórax no son una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de los diferentes padecimientos obstructivos.

Sin embargo, muchos padecimientos pulmonares no encajan en una clasificación de enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva. Los enfermos con estos padecimientos tienen alteraciones focales o multifocales en la radiografía de tórax, y el patrón de la alteración es crucial para establecer el diagnóstico diferencial. En esta subsección se clasifica a las enfermedades pulmonares focales y multifocales en siete categorías: (1) infiltrados pulmonares focales, (2) infiltrados pulmonares multifocales, (3) infiltrados segmentarios verdaderos, (4) infiltrados cavitados, (5) nódulos pequeños únicos, (6) masas grandes y (7) nódulos múltiples. Existen enfermedades infecciosas, neoplásicas, no infecciosas y no neoplásicas que pueden causar cada uno de estos patrones radiográficos. El diagnóstico diferencial para estas categorías no es semejante, aunque de ninguna manera mutuamente excluyente. Muchos padecimientos que se caracterizan por infiltrados focales pueden en ocasiones presentar infiltrados multifocales; estas enfermedades se analizan en la sección de infiltrados focales [*ver adelante*, Infiltrados pulmonares focales]. Otras enfermedades suelen presentar casi siempre infiltrados múltiples, siendo raro que la patología se localice en una sola área, y se analizan en la sección de infiltrados multifocales [*ver adelante*, Infiltrados pulmonares multifocales]. Los infiltrados que corresponden en forma exacta a la anatomía segmentaria del pulmón suelen ser causados por una alteración en el bronquio o arteria pulmonar, causando el infiltrado [*ver adelante*, Infiltrados segmentarios verdaderos]. Los infiltrados cavitados, los nódulos únicos pequeños, las masas grandes y los nódulos múltiples se analizan en forma independiente porque cada categoría tiene un diagnóstico diferencial distinto.

El diagnóstico de un padecimiento focal o multifocal se inicia al descubrir una radiografía de tórax anormal o hallazgos anormales en las nuevas técnicas de imagenología. El patrón observado se asocia con un grupo de posibilidades diagnósticas, como se analiza en esta subsección. En cada categoría radiográfica, los hallazgos clínicos de la enfermedad, la presencia o ausencia de alteraciones pleurales o mediastinales y las pruebas de laboratorio habituales, sirven para disminuir las posibilidades diagnósticas. En algunos padecimientos la combinación de hallazgos radiográficos, clínicos y de laboratorio son muy específicos. En otros se requiere de información citológica, histopatológica o microbiológica para realizar el diagnóstico específico.

En cada una de las siete categorías las enfermedades infecciosas y neoplásicas son más frecuentes que las no infecciosas y no neoplásicas. Por su gran diversidad, los comentarios sobre cada una de las enfermedades son breves y se centran principalmente en el diagnóstico diferencial. Se hace énfasis en los padecimientos no infecciosos y no neoplásicos.

Infiltrados pulmonares focales

Cuando un infiltrado pulmonar es denso es probable que exista secreción purulenta, sangre, agua o tejido dentro de los espacios alveolares. Un infiltrado focal en parches y menos denso sugiere un estadio menos avanzado de un mismo proceso. Muchas condiciones diferentes pueden causar infiltrados focales visibles en la radiografía de tórax [ver tabla 1].

Tabla 1 Principales causas de infiltrados pulmonares focales	
Causas	Ejemplos
Infecciosas	Neumonía bacteriana Neumonía por <i>Mycoplasma</i> Tuberculosis
Neoplásicas	Cáncer pulmonar primario Cáncer de células alveolares Linfoma
No infecciosas ni neoplásicas	Neumonitis por radiación Neumonía lipoidea Contusión pulmonar Embolia pulmonar Torsión del lóbulo

Neumonía bacteriana

La causa más frecuente de un infiltrado focal es la neumonía bacteriana. Existen cinco signos clínicos que en combinación son muy sugestivos del diagnóstico: (1) inicio súbito, (2) un infiltrado nuevo o creciente en la radiografía de tórax [ver figura 1a], (3) fiebre, (4) expectoración purulenta, y (5) cuenta de leucocitos alta, baja o desplazada hacia la izquierda. La ausencia de uno o más de estos datos no elimina la posibilidad de neumonía bacteriana, pero sí aumenta la probabilidad de otro diagnóstico. Por ejemplo, si el inicio es crónico, es más probable que el diagnóstico sea una infección tuberculosa o micótica, o un padecimiento inmunológico o inflamatorio no infeccioso. La ausencia de fiebre y expectoración purulenta favorece el diagnóstico de una neoplasia o un padecimiento no infeccioso y no neoplásico.

Figura 1a Infiltrado focal: neumonía bacterémica	Figura 1b Infiltrado focal: cáncer de células alveolares	Figura 1c Infiltrado focal: neumonía lipoidea

Debido a que muchas bacterias diferentes pueden causar neumonía, no puede realizarse un diagnóstico etiológico específico con base en los datos clínicos o radiográficos. Los hemocultivos positivos tienen una especificidad casi perfecta, pero baja sensibilidad, mientras que los cultivos de expectoración positivos sólo sugieren la etiología, porque las muestras de expectoración pueden contener cualquiera de las bacterias que colonizan la orofaringe. *Streptococcus pneumoniae* es la causa más frecuente de neumonía bacteriana, siendo responsable de alrededor del 85 por ciento de todos los casos en adultos jóvenes sanos. Entre los fumadores crónicos, alcohólicos crónicos, diabéticos, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y ancianos sanos, *S. pneumoniae* causa alrededor del 40 por ciento de todos los casos, pero también *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e incluso *Legionella pneumoniae* son causa frecuente de neumonía bacteriana. Por lo tanto, el tratamiento de la neumonía en estos pacientes debe ser de amplio espectro para cubrir a estos organismos. Por último, un mayor número de agentes patógenos puede causar neumonía en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos que tienen catéteres endovasculares y sondas, y en pacientes debilitados que son incapaces de cuidarse por sí mismos. *S. pneumoniae* causa sólo de cinco a 10 por ciento de los casos de neumonía en estos pacientes, mientras que *H. influenzae*, *K. pneumoniae* y *S. aureus* son agentes etiológicos importantes. Aun más frecuentes son los bacilos gram negativos virulentos con posible resistencia a antibióticos, incluyendo *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Proteus*. El tratamiento antibiótico para los pacientes en unidades de cuidados intensivos o debilitados debe cubrir estos organismos.

Otras causas infecciosas de infiltrados focales son *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, tuberculosis, virus, rickettsias, hongos y parásitos.

ENFERMEDADES NEOPLASICAS

El carcinoma de células alveolares y el linfoma se manifiestan con frecuencia como infiltrados pulmonares focales, aunque también causan infiltrados multifocales. Los cánceres pulmonares primarios suelen manifestarse como nódulos o masas, pero pueden hacerlo como infiltrados focales densos. La ausencia de fiebre y de secreción purulenta (a menos de que exista una neumonía posobstructiva) y la mayor duración de los síntomas indican que la causa del infiltrado denso puede ser no infecciosa.

Carcinoma de células alveolares

El carcinoma de células alveolares se presenta como una o más áreas de consolidación densa del espacio aéreo; en ocasiones la radiografía de tórax del carcinoma de células alveolares recuerda la de la neumonía lobar [ver figura 1b]. Los pacientes tienen tos y expectoración mucoide, algunos producen grandes cantidades de expectoración y un pequeño número refiere que la expectoración es salada. Son frecuentes la pérdida de peso y el malestar, no así la fiebre ni los calosfríos. Las metástasis son menos frecuentes que en otros cánceres pulmonares primarios, y la evolución de la enfermedad es más prolongada. El carcinoma de células alveolares no se relaciona con tabaquismo. Las pruebas diagnósticas deben comenzar con una citología de expectoración, progresando hasta la broncoscopia fibróptica, con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial o, si es necesario, biopsia abierta. La enfermedad localizada puede ser extirpada en algunos casos; el tratamiento con radiación y la quimioterapia no son de mucha utilidad.

Linfoma

El linfoma también puede presentarse como una consolidación focal y densa en la radiografía de tórax. Cuando el linfoma es tipo Hodgkin pueden existir múltiples áreas contiguas de afección tumoral que crecen y se fusionan, causando un infiltrado denso con bordes irregulares. Casi siempre existe adenopatía hiliar y mediastinal, y pueden haber derrames pleurales hasta en el 30 por ciento de los enfermos. Los procedimientos diagnósticos, que varían en cada caso, incluyen broncoscopia fibróptica, biopsia del infiltrado por aspiración o de los ganglios mediastinales (usando agujas que obtienen tejido central), mediastinoscopia o biopsia pleural (ciega con una aguja de Cope o de Abrams, o bajo visión directa a través de un toracoscopio). La biopsia de los ganglios cervicales asociados o de la médula ósea es útil en algunos casos. El tratamiento es sistémico.

El linfoma no Hodgkin tiene una presentación diferente. La radiografía de tórax puede mostrar un infiltrado denso con bordes irregulares, semejante al infiltrado que se observa en la neumonía bacteriana o en el carcinoma de células alveolares. Puede no existir afección de los ganglios mediastinales e hiliares.

Ocurren derrames pleurales en una tercera parte de los pacientes.

ENFERMEDADES NO INFECCIOSAS Y NO NEOPLÁSICAS

La embolia pulmonar puede causar un infiltrado o zona de atelectasia focal, pero con más frecuencia ocasiona infiltrados multifocales, nódulos múltiples o no causa cambios en la radiografía. Varios padecimientos no infecciosos y no neoplásicos se presentan en forma típica como infiltrados pulmonares focales. La historia clínica es muy importante para realizar el diagnóstico porque estos padecimientos ocurren en casos clínicos específicos.

Neumonitis por radiación

La neumonitis por radiación se presenta cierto tiempo después de la radiación pulmonar y es dependiente de la dosis. Los síntomas, que incluyen tos no productiva, disnea y fiebre, se desarrollan alrededor de ocho semanas después de terminar un tratamiento de radioterapia que consista en 4,000 cGy (4,000 rads), y una semana antes por cada 1,000 cGy (1,000 rads) adicionales que se administren.¹ El inicio suele ser subagudo. El examen físico demuestra estertores y signos de consolidación. La hiperpigmentación de la piel sobre el pulmón irradiado es frecuente, pero no correlaciona con la gravedad del daño pulmonar. Los resultados de laboratorio incluyen leucocitosis inespecífica e hipoxemia. El lavado broncoalveolar permite descartar un tumor o infección, lo que es muy importante dentro del diagnóstico diferencial, y puede demostrar células displásicas tipo II, que sugieren daño por radiación. El lavado demuestra también linfocitosis, tanto en las áreas afectadas como en las no afectadas.^{2,3} La lesión pulmonar inducida por medicamentos causa cambios citopáticos semejantes en las células tipo II, pero en estos casos suele coexistir inflamación neutrofílica.

La radiografía de tórax muestra un infiltrado de densidad variable. Es muy característico el infiltrado con bordes bruscos y que correlaciona exactamente con el área de radiación. En ocasiones la tomografía computada muestra regiones de consolidación del espacio aéreo que no son visibles en la radiografía de tórax de rutina. Muchos pacientes mejoran en forma gradual en un periodo de varias semanas. Cuando la enfermedad es grave, suele utilizarse tratamiento esteroideo, cuyo beneficio es incierto. Es típico que el área pulmonar afectada cicatrice y se contraiga con el tiempo, presentándose disminución progresiva del volumen en la radiografía de tórax.

Neumonía lipoidea

La neumonía lipoidea es un padecimiento no infeccioso, inflamatorio, causado por la aspiración de aceite mineral y otras sustancias oleosas. Es frecuente en ancianos y pacientes con trastornos de la deglución. En ausencia de estos trastornos, puede ser causado por el uso de crema petrolada u otras sustancias oleosas aplicadas a los labios o nariz por resequedad crónica. El síntoma más común es la tos crónica, aunque ésta puede ser atribuida a una enfermedad pulmonar coexistente; la fiebre no es frecuente. La enfermedad suele descubrirse durante una radiografía de tórax de rutina que muestre un infiltrado focal

denso, generalmente en un lóbulo inferior o en el lóbulo medio derecho [*ver figura 1c*].⁴ La apariencia radiográfica de este tipo de infiltrado en un paciente prácticamente asintomático sugiere neumonía crónica o cáncer pulmonar.⁵ La tomografía computada puede demostrar un infiltrado de muy baja densidad causado por el acúmulo de lípidos, la densidad suele variar de -60 a -150 unidades Hounsfield (el agua corresponde a 0). Por el contrario, la densidad de los cánceres pulmonares suele variar entre +60 a +150 unidades Hounsfield.⁶ Pueden demostrarse macrófagos cargados de lípidos por medio de tinción de rojo o para lípidos, que colorea las gotas de grasa de rojo brillante. La tinción puede aplicarse a muestras de lavado broncoalveolar o de aspirado transtorácico. Una prueba positiva apoya el diagnóstico, pero se requiere cierta cautela al respecto. Puede ocurrir neumonía lipóide endógena en un bronquio obstruido y, si ese es el caso, el lípido deriva de la ruptura de las membranas celulares.⁷ Por lo tanto, la demostración de macrófagos llenos de lípidos por medio de un aspirado con aguja no descarta la necesidad de una broncoscopia para descartar la obstrucción de un bronquio. Además, otros padecimientos pulmonares, incluyendo la hemorragia pulmonar y cánceres primarios y metastásicos pueden asociarse con macrófagos cargados de lípidos.⁸ Para establecer el diagnóstico de neumonía lipóide exógena es necesario analizar con cuidado todos los datos clínicos, citopatológicos y radiográficos, incluyendo la TC. Muchos casos se diagnostican sólo después de realizar una toracotomía para la resección de una aparente neoplasia. El único tratamiento específico consiste en evitar la exposición al aceite mineral y otros agentes que contengan lípidos. La neumonía lipóidea suele mejorar en forma lenta al eliminar el agente responsable, aunque no siempre ocurre desaparición completa del infiltrado.

Contusión pulmonar

La contusión pulmonar es una causa importante de infiltrados focales, casi siempre densos. Suele ser resultado de un traumatismo contuso al tórax, por caídas o accidentes automovilísticos. Varias horas después del traumatismo se presenta un infiltrado en un área profunda bajo el sitio de impacto, que representa la presencia de sangre y líquido de edema en el pulmón. Puede existir lesiones asociadas, como fracturas costales y neumotórax traumático. El cortocircuito focal puede causar hipoxemia refractaria. Si la lesión es severa toda la zona se necrosa y forma una gran cavidad con bordes internos irregulares.

Torsión lobar

La torsión de un lóbulo del pulmón es muy poco frecuente y suele ocurrir en el posoperatorio, sobre todo después de la resección del lóbulo superior izquierdo. El pedículo vascular del lóbulo restante se tuerce y compromete, y el lóbulo aumenta de densidad al llenarse de sangre y líquido de edema. El diagnóstico suele hacerse por la radiografía, pero puede ser difícil. En el diagnóstico diferencial se incluyen infección, edema o hemorragia pulmonar unilaterales. El tratamiento consiste en eliminar la torsión en forma quirúrgica en los casos tempranos o resecar el lóbulo si ya no es viable.

Infiltrados pulmonares multifocales

La mayoría de los padecimientos que causan infiltrados únicos pueden también ocasionar infiltrados múltiples [ver tabla 2]. La neumonía neumocócica y otras neumonías bacterianas pueden ser multifocales [ver figura 2a], la neumonía por *Mycoplasma* puede causar infiltrados multifocales, lo mismo que la influenza. Las características clínicas de las neumonías con infiltrados multifocales son semejantes a las de las neumonías con un sólo infiltrado, excepto que la gravedad aumenta en relación con la extensión de la enfermedad. La tromboembolia pulmonar puede también manifestarse como infiltrados multifocales, una radiografía de tórax normal, un derrame pleural uni o bilateral y un infiltrado focal son otros patrones radiográficos posibles en el caso de tromboembolia. La embolia pulmonar séptica suele asociarse con infiltrados multifocales; debido a que estos infiltrados son característicamente nodulares, el análisis de este padecimiento se incluye en los nódulos múltiples [ver adelante, Nódulos múltiples]. Por último, la sarcoidosis es quizá el padecimiento menos característico entre los padecimientos pulmonares no infecciosos y no neoplásicos. Su presentación habitual es de un infiltrado difuso con o sin adenopatía hilar; sin embargo, también puede pertenecer a las categorías de infiltrados pulmonares multifocales [ver figura 2b] y de nódulos múltiples, porque causa de modo relativamente frecuente estos patrones radiográficos.

Figura 2a Infiltrado multifocal: neumonía bacteriana	Figura 2b Infiltrado multifocal: sarcoidosis	Figura 2c Infiltrado multifocal: carcinoma de células alveolares

Tabla 2 Principales causas de infiltrados pulmonares multifocales

Causas	Ejemplos
Infecciosas	Neumonía bacteriana Neumonía por <i>Mycoplasma</i> Influenza Tuberculosis Neumonías micóticas endémicas Aspergilosis invasora
Neoplásicas	Cáncer de células alveolares Linfoma
No infecciosas ni neoplásicas	Neumonía eosinofílica simple Neumonía eosinofílica crónica Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada Granulomatosis y angitis alérgica Sarcoidosis

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Tuberculosis

La tuberculosis primaria suele ser focal y asociarse con adenopatía hiliar ipsilateral. Sin embargo, la mayoría de los casos diagnosticados de tuberculosis son resultado de la reactivación de una infección latente. Los infiltrados bilaterales en las porciones superiores del pulmón son más características de la tuberculosis de reactivación, que suele ser multifocal. El motivo de ello es que las regiones superiores tienen una relación ventilación-perfusión más alta, lo que ocasiona una mayor tensión local de oxígeno, que favorece el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*. Los segmentos más afectados son el apical y posterior de los lóbulos superiores, seguidos por los segmentos apical-posterior de los lóbulos inferiores. También pueden afectarse por diseminación broncogénica la lingula, el lóbulo medio y los segmentos basales de los lóbulos inferiores. La adenopatía hiliar es frecuente en niños, no así en adultos. Ocurre afección concomitante de la pleura en algunos pacientes.

La cavitación es frecuente, pero incluso en ausencia de ésta, debe considerarse el diagnóstico de tuberculosis cuando existan infiltrados multifocales. Pueden existir patrones radiográficos atípicos, como los infiltrados aislados en los lóbulos inferiores, sobre todo en ancianos y pacientes debilitados, que pueden sufrir complicaciones y un diagnóstico tardío.⁹ Los enfermos inmunosuprimidos, en especial los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), tienen con frecuencia patrones radiográficos atípicos, incluyendo infiltrados de los lóbulos medios o inferiores, adenopatía hiliar y

ausencia de cavitación.^{10,11}

Neumonías micóticas endémicas

Las neumonías micóticas endémicas se adquieren por la inhalación de organismos, más que por la microaspiración de organismos faríngeos (el mecanismo de infección de la mayoría de las neumonías por bacterias), y tienden a afectar múltiples áreas, en especial en los casos graves. La blastomicosis y la coccidioidomicosis suelen causar infiltrados densos múltiples.

Melioidosis

La melioidosis es una neumonía bacteriana indolente causada por el bacilo gram negativo *P. pseudomallei*. Es más frecuente en el sureste de Asia y puede presentarse varios meses o incluso años después de que los pacientes emigraron a áreas no endémicas. Son característicos los infiltrados multifocales. La enfermedad clínica recuerda a la tuberculosis, excepto porque la predominancia por los lóbulos superiores no es tan evidente en la melioidosis.

Aspergilosis invasora

Una infección micótica oportunista que también se adquiere por inhalación, la aspergilosis invasora, ocurre en pacientes con disminución en el número o función de los fagocitos. La neutropenia prolongada por quimioterapia citotóxica en casos de leucemia aguda es el factor predisponente más frecuente. El tratamiento con esteroides a dosis altas también predispone a la infección, lo mismo que diversos esquemas inmunosupresores utilizados en el trasplante de órganos sólidos y, en especial, en el trasplante de médula ósea. Los datos clínicos incluyen fiebre, disnea, dolor torácico pleurítico, hemoptisis e hipoxemia. La radiografía de tórax muestra infiltrados múltiples densos característicos, que pueden ser no bien delimitados, con borde en cuña y periféricos, o incluso nodulares. Las lesiones individuales pueden cavitarse, en especial cuando el número de neutrófilos comienza a recuperarse después de la quimioterapia. Durante este tiempo de recuperación el paciente tiene el mayor riesgo de sufrir una hemoptisis grave.

El diagnóstico es difícil. Cualquier cultivo positivo para *Aspergillus* en muestras de expectoración o de material de broncoscopía tiene gran valor predictivo en los pacientes con neutropenia importante.¹² Estos cultivos son menos específicos en los receptores de trasplantes u otros pacientes con inmunosupresión moderada, y no tienen casi significado en los enfermos con bronquitis crónica, quienes con frecuencia son colonizados por este organismo. Los cultivos negativos no descartan el diagnóstico y el retraso del tratamiento empeora el pronóstico. Por lo tanto, se ha convertido en una regla administrar tratamiento en forma empírica. Cuando a pesar del tratamiento antibacteriano de amplio espectro persiste la fiebre durante siete días en pacientes con neutropenia importante, la supervivencia mejora si se administra al paciente tratamiento para una infección micótica profunda.^{13,14} El tratamiento consiste en anfotericina B por vía intravenosa, que se administra en dosis de 0.5 a 0.6 mg/kg/día como

tratamiento empírico, e incluso en una dosis mayor (1.0 a 1.5 mg/kg/día) si la enfermedad progresa en un paciente con diagnóstico comprobado o si se establece el diagnóstico en un paciente que ha sido tratado en forma empírica.¹⁵ Es difícil evaluar la respuesta al tratamiento porque el diagnóstico puede corroborarse en muy pocos pacientes.

ENFERMEDADES NEOPLASICAS

Dos neoplasias que se manifiestan por infiltrados focales [*ver antes*, Infiltrados pulmonares focales] presentan también con frecuencia infiltrados multifocales: el carcinoma de células alveolares [*ver figura 2c*] y la enfermedad de Hodgkin. Esta última suele asociarse casi siempre con adenopatía hiliar y mediastinal, mientras que el carcinoma de células alveolares no.

PADECIMIENTOS NO INFECCIOSOS Y NO NEOPLASICOS

Varios padecimientos pulmonares no infecciosos y no neoplásicos poco frecuentes pueden manifestarse por áreas múltiples de infiltración pulmonar. Cinco se analizan con más detalle, la neumonía eosinofílica simple, la eosinofilia pulmonar tropical, la neumonía eosinofílica crónica, la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) y la granulomatosis y angitis alérgica (síndrome de Churg-Strauss).

Neumonía eosinofílica simple

Los pacientes con neumonía eosinofílica simple, con frecuencia denominada síndrome de Löffler,^{15,16} presentan tos productiva y fiebre. La radiografía de tórax muestra infiltrados en parches, típicamente en los campos pulmonares inferiores, que se resuelven en una a dos semanas. La clave principal del diagnóstico es el aumento en el número de eosinófilos periféricos del dos por ciento normal a cinco a 60 por ciento del total de leucocitos. Rara vez está indicado realizar un lavado broncoalveolar porque los pacientes no están graves, pero cuando éste se realiza, se encuentra eosinofilia pulmonar. Las principales causas de este tipo de neumonía son los medicamentos y los helmintos, por lo general nemátodos como *Ascaris* y *Strongyloides*, que migran a través del pulmón durante una fase de su infestación. El tratamiento incluye suspensión del medicamento agresor o eliminación del helminto identificado en la muestra de excremento. Entre los medicamentos que causan el síndrome se incluyen carbamacepina, cloropromacina, cocaína, imipramina, isoniácida, naproxen, nitrofurantoína, penicilinas, sulfonamidas, tetraciclina, y agentes quimioterapéuticos como bleomicina y methotrexate.¹⁷

Eosinofilia pulmonar tropical

La eosinofilia pulmonar tropical, que es causada por una hiperreactividad inmunológica a las microfilarias, se caracteriza por disnea, sibilancias y tos que empeoran durante la noche, así como fiebre, pérdida de peso y fatiga. La radiografía de tórax demuestra lesiones intersticiales micronodulares que pueden ser difusas o multifocales. La eosinofilia periférica es de más de 3,000/mm³, las concentraciones de IgE sérica son altas y existen anticuerpos contra las microfilarias. Dos parásitos filarias, *Wuchereria*

bancrofti y *Brugia malayi*, causan el síndrome, y la respuesta al medicamento antifilaria dietilcarbamacina puede ser dramática. Puede ser necesario tratar al paciente durante más de un mes para erradicar al organismo y evitar la fibrosis intersticial progresiva que puede presentarse con el tratamiento incompleto.¹⁸

La eosinofilia en sangre es menos prominente en pacientes con las formas crónicas de la enfermedad. Los pacientes que han vivido en áreas en donde la eosinofilia pulmonar tropical es endémica pueden sufrir un trastorno pulmonar restrictivo u obstructivo que es consecuencia de los episodios previos de eosinofilia tropical.

Neumonía eosinofílica crónica

La neumonía eosinofílica crónica es más seria que la neumonía eosinofílica simple.^{19,20} Afecta principalmente a las mujeres entre 20 y 40 años de edad; sin embargo, se ha reportado en pacientes de ambos sexos y de todas las edades. La mayoría de los enfermos tienen enfermedad moderada o severa de uno a varios meses de evolución, con fiebre, diaforesis nocturna, tos no productiva, sensación de respiración entrecortada y pérdida de peso. Los pacientes con enfermedad avanzada pueden sufrir insuficiencia respiratoria. Aunque en algunos pacientes se ha realizado el diagnóstico de asma, hasta una tercera parte tienen antecedentes de atopia, incluyendo rinitis alérgica y pólipos nasales. Algunos enfermos tienen sibilancias por primera ocasión como parte de la enfermedad. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados periféricos densos que son referidos como un edema pulmonar inverso, o el negativo fotográfico del edema pulmonar. Cuando la presentación clínica y la radiografía son típicos, el diagnóstico puede realizarse por clínica.²¹ Alrededor de dos terceras partes de los pacientes tienen eosinofilia periférica, una minoría tiene aumento en la concentración sérica de IgE.²² El lavado broncoalveolar muestra aumento en los eosinófilos y linfocitos. La biopsia abierta de pulmón, que se requiere en muy pocas ocasiones, demuestra linfocitos y eosinófilos en las paredes y espacios alveolares, así como bronquiolitis obliterante hasta en una tercera parte de las muestras.

La etiología de la neumonía eosinofílica crónica es desconocida. La enfermedad puede representar una respuesta de hipersensibilidad a antígenos desconocidos o puede deberse a activación inmunológica idiopática. El tratamiento con esteroides es muy eficaz. Suele administrarse prednisona a una dosis inicial de 40 a 60 mg/día. Los síntomas mejoran en unos días y la radiografía se normaliza en varias semanas. Después de la remisión los esteroides se disminuyen en forma gradual, durante un periodo de varios meses. Cuando ocurren recurrencias, éstas responden a dosis más altas de esteroides.²³

Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada

La bronquiolitis obliterante es un proceso patológico característico en el que las vías respiratorias distales se llenan con tapones de tejido conectivo laxo que contiene fibroblastos y células inflamatorias. Las manifestaciones clínicas en los pacientes con este padecimiento incluyen obstrucción severa a la circulación del aire y mala respuesta al tratamiento, la radiografía de tórax no muestra infiltrados.

Algunos casos son idiopáticos, pero otros se asocian con alteraciones inmunológicas específicas como artritis reumatoide,²⁴ reacción de injerto contra huésped en los receptores de trasplante de médula ósea,²⁵ y rechazo crónico en los receptores de trasplante pulmonar.²⁶

La bronquiolitis obliterante con neumonía organizada describe una entidad patológica distinta, que quizá deba llamarse neumonía organizada con bronquiolitis obliterante. El parénquima pulmonar está afectado y los espacios alveolares se llenan de tejido conectivo laxo que contiene fibroblastos y células inflamatorias mixtas. El proceso afecta también las vías respiratorias distales contiguas, por lo que los tapones de la bronquiolitis obliterante son característicos. Los datos clínicos de la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada son diferentes de los de la bronquiolitis obliterante aislada, e incluyen infiltrados uni o multifocales en la radiografía de tórax, alteración fisiológica restrictiva más que obstructiva, y buena respuesta al tratamiento en algunos casos.²⁷

Como en la bronquiolitis obliterante, los datos patológicos de la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada son inespecíficos y pueden ocurrir en infecciones virales, exposición tóxica (incluyendo la inhalación de dióxido de nitrógeno) y neumonitis por hipersensibilidad.²⁸⁻³⁰ Sin embargo, parece ser un padecimiento pulmonar primario específico, quizá de origen inmunológico, con sus propias características clínicas y radiográficas, como fue descrito desde la primera vez por Epler y otros investigadores.³¹ En ocasiones es denominado bronquiolitis obliterante idiopática con neumonía organizada, para distinguirlo de casos en los cuales los hallazgos patológicos son semejantes pero tienen etiología conocida. Quizá la mitad de todos los casos que tienen los hallazgos patológicos característicos son idiopáticos, aunque el porcentaje exacto depende mucho de la selección de pacientes. La bronquiolitis obliterante idiopática con neumonía organizada es importante porque constituye una enfermedad crónica del parénquima pulmonar que es clínicamente distinta de la fibrosis pulmonar idiopática, responde mejor al tratamiento con esteroides y tiene un mejor pronóstico. La mayoría de los pacientes tienen un cuadro catarral, febril al inicio; la fiebre desaparece pero persiste la tos no productiva. Son frecuentes el malestar general y la pérdida de peso. La mitad de los pacientes tiene disnea. La radiografía de tórax suele mostrar infiltrados múltiples periféricos densos. Un patrón menos frecuente consiste en un infiltrado lobar denso, que recuerda a la neumonía bacteriana por su apariencia. Debido a la larga evolución del padecimiento, la sospecha clínica suele ser de infecciones crónicas, como blastomycosis, o incluso de carcinoma de células alveolares. Los hallazgos más característicos en la TC, que muestra la extensión de la enfermedad mejor que la radiografía de tórax, consisten en consolidación bilateral en parches del espacio aéreo, opacidades nodulares pequeñas, y engrosamiento y dilatación de la pared bronquial. Estas alteraciones son subpleurales en la mitad de los casos, pero se distribuyen en todos los lóbulos afectados en el resto.³²

El diagnóstico suele hacerse por biopsia transbronquial. Una minoría de los pacientes requiere de biopsia abierta. Dos terceras partes de los mismos responden en forma dramática al tratamiento esteroideo. La dosis inicial habitual de prednisona es de 40 a 60 mg al día. Después de la remisión, la dosis se disminuye en forma gradual a 20 mg al día y se mantiene a ese nivel durante cuatro a seis meses, después de lo cual se suspende. Algunos pacientes recurren y requieren nuevos esquemas de tratamiento, pocos

de ellos requieren tratamiento continuo durante meses o incluso años.

Granulomatosis y angeítis alérgica

También conocida como síndrome de Churg-Strauss, la granulomatosis y angeítis alérgica es una vasculitis granulomatosa poco frecuente.^{33,34} Casi todos los pacientes tienen antecedentes alérgicos con asma bronquial previo durante un promedio de ocho años antes del diagnóstico de la vasculitis. Los enfermos presentan fiebre, dificultad respiratoria y diversas molestias relacionadas con la afección de la piel y nervios (v.gr., púrpura, nódulos cutáneos dolorosos, infartos cutáneos, pie o muñeca caídos, o neuropatía dolorosa). Ocurre afección del miocardio en una minoría de los pacientes, pero en ocasiones ésta puede dominar el cuadro clínico. Las sibilancias son frecuentes. La afección renal clínicamente significativa es rara. En el 25 por ciento de los casos la radiografía de tórax muestra infiltrados periféricos o nódulos que algunas veces se cavitan. Pueden ocurrir derrame pleural, pericárdico o ambos, con o sin infiltrados. Los datos de laboratorio incluyen anemia y leucocitosis. Sin embargo, la clave del diagnóstico es la eosinofilia periférica importante que excede los niveles que se observan en el asma (la cuenta absoluta de eosinófilos es de 10,000/mm³ o mayor) y que correlaciona con la actividad de la enfermedad. El diagnóstico se hace por clínica, en ocasiones apoyado por la evidencia histopatológica de la enfermedad en la biopsia de piel, y con menos frecuencia de la biopsia de pulmón. El esquema de tratamiento es semejante al descrito para la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada. Se administra prednisona, por vía oral, en una dosis inicial de 40 a 60 mg/día, que se disminuye en forma gradual después de cuatro a seis semanas a 20 mg/día, manteniéndose esta dosis durante seis a 12 meses antes de intentar suspenderla gradualmente con una estrecha vigilancia. Los datos clínicos, en especial la cuenta de eosinófilos, deben vigilarse durante el tratamiento y la remisión.

Otros padecimientos multifocales no infecciosos y no neoplásicos

Existen otros padecimientos pulmonares inmunológicos que pueden manifestarse por infiltrados multifocales. La granulomatosis de Wegener es la más frecuente de las vasculitis pulmonares, el espectro radiográfico de la enfermedad incluye infiltrados y nódulos que suelen ser múltiples y con frecuencia se cavitan [*ver adelante*, Infiltrados cavitados]. La granulomatosis linfomatoide es una vasculitis pulmonar rara que se manifiesta por infiltrados bilaterales de los lóbulos inferiores, ocurriendo cavitación en alrededor de una tercera parte de los casos.³⁵

Las enfermedades del tejido conjuntivo pueden asociarse con afección pulmonar multifocal. La neumonitis asociada con el lupus eritematoso generalizado (LEG) puede ser difusa, aunque también puede presentarse como infiltrados densos en los lóbulos inferiores.³⁶ Existen otros datos clínicos y serológicos de lupus. La esclerodermia y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo suelen presentar infiltrados intersticiales difusos, por lo general con predominio basal.

La enfermedad pulmonar asociada a artritis reumatoide tiene muchas formas, incluyendo fibrosis pulmonar, derrames pleurales y nódulos pulmonares necrobióticos, cuya apariencia patológica es

semejante a la de los nódulos reumatoides subcutáneos. También pueden ocurrir infiltrados periféricos densos, semejantes a masas. Algunas lesiones pueden cavitarse, éstas son más frecuentes en hombres con títulos altos de factor reumatoide y nódulos reumatoides subcutáneos.

Otros padecimientos no infecciosos y no neoplásicos que pueden causar infiltrados multifocales incluyen la silicosis y otras enfermedades causadas por la inhalación de polvos inorgánicos. Cuando la enfermedad es extensa puede desarrollarse fibrosis masiva progresiva, produciendo grandes opacidades. Estas comienzan en las áreas periféricas del pulmón y tienden a migrar hacia el centro al perderse volumen pulmonar. La radiografía de tórax casi siempre muestra pequeños nódulos que son más prominentes en los lóbulos superiores. Los enfermos tienen tos productiva y disnea al ejercicio. Los datos fisiológicos son típicos de la enfermedad restrictiva, pero muchos pacientes tienen también obstrucción a la circulación del aire causada por tabaquismo o daño a las vías respiratorias por el acúmulo masivo de polvos.

El síndrome de Caplan ocurre en pacientes con artritis reumatoide y que han tenido exposición ocupacional al polvo de carbón u otras partículas, como el sílice, asbesto, polvo de aluminio o de hierro. La tendencia a formar infiltrados grandes, como masas, es más evidente en estos pacientes que en otros con artritis reumatoide. Los infiltrados son múltiples y pueden tener más de 5 cm de diámetro, aspecto nodular y pueden cavitarse e incluso calcificarse. Histológicamente recuerdan a otros nódulos reumatoides necrobióticos, excepto porque pueden demostrarse con facilidad las partículas extrañas. La historia ocupacional y los nódulos y fibrosis evidentes en la radiografía de tórax son la clave diagnóstica.

En la espondilitis anquilosante, una artropatía seronegativa que causa rigidez en la columna, la calcificación de los ligamentos espinales ocasiona la apariencia radiográfica característica denominada espina de bambú. La expansión torácica está limitada y los volúmenes pulmonares se reducen. Los enfermos pueden desarrollar infiltrados fibrosos densos o fibrobulosos que son característicos y que casi siempre se limitan a las zonas superiores.³⁷ La radiografía de tórax es parecida a la de la tuberculosis, y puede ocurrir cavitación. Una vez que se han desarrollado las cavidades, los espacios aéreos anormales pueden colonizarse con *Aspergillus*, causando bolas micóticas e incluso una enfermedad localmente invasora denominada aspergilosis necrosante crónica. La enfermedad pulmonar asociada con la espondilitis anquilosante no progresa hacia las porciones inferiores del pulmón, ni ocasiona insuficiencia respiratoria. La disnea al ejercicio y la tos no productiva son los síntomas más frecuentes. Una vez que ha ocurrido colonización o infección por *Aspergillus*, pueden predominar los síntomas de la infección micótica local, incluyendo hemoptisis, tos productiva y síntomas generales leves o moderados. La infección por *Aspergillus* localmente invasora puede extenderse en forma directa a la pleura, pero casi nunca se disemina por vía hematógena a sitios distantes.

Infiltrados segmentarios verdaderos

Una radiografía de tórax que muestre afección casi completa de un segmento pulmonar, en especial si se asocia con pérdida de volumen, debe hacer sospechar enfermedad del bronquio o de la arteria pulmonar que irriga ese segmento [ver tabla 3].

Tabla 3 Principales causas de infiltrados segmentarios verdaderos

Causas	Ejemplos
Infecciosas	Neumonía bacteriana Neumonía por <i>Mycoplasma</i> Tuberculosis Aspergilosis invasora, neumonía por <i>Mucor</i> , neumonía por <i>Pseudomonas</i> Bronquiectasias
Neoplásicas	Cáncer pulmonar primario Tumores carcinoides Cilindromas, cáncer mucoepidermoide
No infecciosas ni neoplásicas	Cuerpo extraño Amiloidosis y sarcoidosis Asma con tapones de moco Aspergilosis broncopulmonar alérgica Infarto pulmonar

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Las neumonías bacterianas comunes causadas por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* suelen no ser verdaderamente segmentarias a menos de que afecten todo un lóbulo. Por el contrario, la afección de uno o más segmentos discretos, con frecuencia en las bases pulmonares, es frecuente en la neumonía por *Mycoplasma* [ver figura 3a].³⁸ Las características clínicas de esta llamada neumonía atípica incluyen un inicio subagudo, tos productiva con expectoración mucoide y malestar general, incluyendo cefalea y mialgias. La neumonía por *Mycoplasma* se diagnostica por pruebas serológicas, que detectan o un aumento en el título de IgM durante la fase aguda o un aumento de cuatro veces el título de IgG en dos muestras. Las nuevas pruebas diagnósticas, que son más rápidas y utilizan sondas moleculares específicas, son muy prometedoras. El mejor tratamiento para la neumonía por *Mycoplasma* es la eritromicina. Otros compuestos nuevos relacionados con la eritromicina son la azitromicina y la claritromicina. Estos agentes se toleran mejor, causan menos alteraciones gastrointestinales que la eritromicina y ofrecen la ventaja adicional de una dosificación menos frecuente y de un espectro de actividad más amplio, en especial contra *H. influenzae*. Sin embargo, son bastante más caros.

Figura 3a Infiltrado segmentario: neumonía por <i>Mycoplasma</i>	Figura 3b Infiltrado segmentario: tumor carcinoide	Figura 3c Infiltrado segmentario: aspergilosis

Tres tipos de neumonía tienen una gran tendencia a la angioinvasión y pueden presentar infiltrados periféricos densos en forma de cuña causados por la combinación de infección e infarto de un segmento pulmonar. Los pacientes pueden tener fiebre y expectoración purulenta por la infección, y hemoptisis y dolor pleural por el infarto pulmonar. *Aspergillus* y *Mucor* son causas importantes de este síndrome en pacientes inmunosuprimidos, en especial en los que tienen neutropenia o que reciben tratamiento con esteroides en dosis altas. La neumonía por *Pseudomonas* es una causa importante de este síndrome en pacientes debilitados.

Las bronquiectasias son un padecimiento de las vías respiratorias que puede manifestarse por un infiltrado segmentario periférico, causado por la presencia de bronquios dilatados llenos de moco y de infiltrado, y con pérdida asociada de volumen. Pueden observarse niveles hidroaéreos en las vías respiratorias saculares dilatadas. Debido a que la TC es más sensible y específica que la radiografía de tórax para demostrar las bronquiectasias, ha remplazado a la broncografía en el diagnóstico de este proceso. La presentación clínica habitual consiste en tos crónica con expectoración purulenta. El tratamiento incluye antibióticos supresores, drenaje postural y, en casos raros y muy seleccionados, resección quirúrgica de la enfermedad focal.

La tuberculosis es una enfermedad pulmonar parenquimatosa, pero que puede afectar mucho las vías respiratorias. Es frecuente que existan bronquiectasias como secuela tardía. Pueden observarse infiltrados segmentarios verdaderos en las etapas aguda o tardía de esta infección crónica.

ENFERMEDADES NEOPLASICAS

Los tumores pulmonares malignos que se originan en el parénquima pulmonar se manifiestan como nódulos o masas. Los que se originan en las vías respiratorias centrales aíslan un segmento del pulmón, causando infección distal, atelectasias, o ambas; la infección o atelectasia corresponde en forma exacta al segmento, lóbulo o pulmón obstruido. Los síntomas incluyen tos y hemoptisis o expectoración purulenta, así como fiebre por la neumonía obstructiva.

Tumores carcinoides del pulmón

Los tumores carcinoides del pulmón son adenocarcinomas de bajo grado de malignidad. La mayoría de éstos se originan en las vías respiratorias centrales, por lo que se manifiestan por un infiltrado o atelectasia segmentaria con más frecuencia que los cánceres primarios del pulmón [ver figura 3b]. Los

tumores carcinoides crecen con más lentitud y metastatizan menos que los cánceres primarios, y no se relacionan con el tabaquismo. Aunque la edad promedio de incidencia es de 55 años, los tumores carcinoides se presentan durante toda la edad adulta; por el contrario, la incidencia de los cánceres primarios del pulmón aumenta con la edad.³⁹ El resultado es que los tumores carcinoides, a pesar de su poca frecuencia, son responsables de un alto porcentaje de los tumores pulmonares en los pacientes en la tercera y cuarta década de la vida, pero de sólo un pequeño porcentaje en los pacientes de edad avanzada, en quienes predominan los cánceres primarios.

Otros tumores pulmonares

Varios otros tumores pulmonares crecen en forma típica en las vías respiratorias centrales, y se manifiestan por infiltrados, atelectasias segmentarias, o ambos. Los carcinomas adenoides quísticos, conocidos como cilindromas, y los carcinomas mucoepidermoides son neoplasias con bajo grado de malignidad que se originan en las glándulas mucosas y se presentan en la tráquea o los bronquios centrales. El cuadro clínico es semejante al de los tumores carcinoides, pero los tumores de glándulas mucosas tienen una frecuencia diez veces menor que los tumores carcinoides. Los tumores carcinoides, los cilindromas y los carcinomas mucoepidermoides eran agrupados antes como adenomas bronquiales. Sin embargo, no son adenomas, ni deben clasificarse juntos porque tienen poco en común, excepto su localización en las vías respiratorias proximales. Su fisiopatología es distinta, y se cree que se originan de células neurosecretoras en el caso de los carcinoides, y de glándulas mucosas en los otros dos tipos.

Los tumores benignos del pulmón son poco frecuentes. La mayoría son hamartomas, que se presentan en la periferia como nódulos [*ver adelante*, Nódulos pequeños únicos]. Los tumores benignos que se presentan en las vías respiratorias centrales son extremadamente raros, siendo la mayor parte fibromas o lipomas.

PADECIMIENTOS NO INFECCIOSOS Y NO NEOPLASICOS

Cuerpos extraños

La aspiración de un cuerpo extraño es una causa importante de un infiltrado segmentario. Sin embargo, sólo el 10 por ciento de los cuerpos extraños son radiodensos. Cuando lo son pueden identificarse de inmediato en la radiografía (v.gr., un diente, una moneda, un pasador). Cuando el cuerpo extraño no es visible en la radiografía, el diagnóstico requiere de un examen broncoscópico. Sólo debe realizarse una broncoscopia si el clínico puede combinar la historia clínica (v.gr., alteración de la conciencia, ahogamiento, tos irritativa, infecciones repetidas o hemoptisis) con la presencia de un infiltrado segmentario verdadero en la radiografía de tórax y si sospecha que se ha aspirado un cuerpo extraño.

Amiloidosis y sarcoidosis

La amiloidosis pulmonar presenta muchos patrones radiográficos distintos, incluyendo infiltrados

difusos y nódulos o masas únicos o múltiples. El depósito de amiloide en una vía respiratoria central puede causar obstrucción y un infiltrado segmentario. La sarcoidosis también tiene distintas manifestaciones, con frecuencia se presenta como una enfermedad intersticial difusa con o sin crecimiento ganglionar hiliar y mediastinal, pero también puede tener presentaciones atípicas, incluyendo nódulos múltiples. Una presentación poco frecuente es la sarcoidosis endobronquial con un infiltrado segmentario causado por obstrucción proximal.

Asma

El asma puede causar infiltrados segmentarios o lobares. La simple obstrucción por moco durante una exacerbación aguda puede ocasionar un infiltrado segmentario o lobar y atelectasias. Este patrón ocurre con frecuencia al mejorar el paciente, quizá porque la hiperinflación se resuelve y las vías respiratorias no están ya tan dilatadas. El problema se trata con tratamiento esteroideo continuo. No está indicado realizar broncoscopia, y ésta puede ser peligrosa durante los periodos de exacerbación aguda.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

La aspergilosis broncopulmonar alérgica, que también se asocia con el asma,^{40,41} es una enfermedad de hipersensibilidad que afecta principalmente los bronquios centrales. Participan en la patogenia la hipersensibilidad inmediata y tardía. El inicio de la enfermedad ocurre con más frecuencia durante la cuarta y la quinta décadas de la vida, y casi todos los pacientes tienen asma atópica de larga evolución. Incluso los pocos pacientes que no tienen antecedente definitivo de asma tienen cierta obstrucción a la circulación del aire cuando presentan el padecimiento. El paciente típico tiene historia de sibilancias intermitentes de larga evolución, volviéndose la enfermedad más crónica y más sintomática, con fiebre, calosfríos, infiltrados pulmonares y tos productiva (que en ocasiones se asocia con cilindros bronquiales color café). Las sibilancias son frecuentes durante la enfermedad activa y en muchas ocasiones se malinterpreta el episodio de aspergilosis broncopulmonar alérgica como una recidiva del asma.

La radiografía de tórax puede mostrar un infiltrado o atelectasia segmentarios, con mayor frecuencia en los lóbulos superiores [ver figura 3c]. Estos infiltrados son segmentarios porque corresponden en forma directa al bronquio afectado. El infiltrado puede desaparecer, sólo para ser seguido por la aparición de otro en diferente localización. Cuando el paciente presenta síntomas típicos, las sombras ramificadas (como dedos), causadas por el impacto de moco en los bronquios centrales dilatados son virtualmente patognomónicas de aspergilosis broncopulmonar alérgica.^{42,43} Las características de laboratorio de la enfermedad son claves importantes para el diagnóstico. Los títulos altos de anticuerpos específicos de IgE contra los antígenos de *Aspergillus* son un indicador específico para la enfermedad, y tienen gran sensibilidad en los pacientes con exacerbaciones de la misma.⁴⁴ De hecho, los títulos correlacionan con la actividad del padecimiento y son un buen método para vigilar el tratamiento.⁴⁵ Otros resultados de laboratorio pueden sugerir el diagnóstico y justificar la medición de anticuerpos específicos.⁴⁶ Las características clínicas y de laboratorio de la aspergilosis broncopulmonar alérgica incluyen las siguientes:

1. Cuenta de eosinófilos mayor de la observada en el asma extrínseca (por lo general mayor a 1,000/mm³ pero menor que la observada en el síndrome de Churg-Strauss, que suele ser de más de 10,000/mm³).
2. Concentración total de IgE mayor de la observada en el asma extrínseca (por lo general mayor de 1,000 ng/ml).
3. Cultivos de expectoración positivos para *Aspergillus*.
4. Pruebas cutáneas positivas para antígenos de *Aspergillus*, que demuestren hipersensibilidad inmediata y tardía.
5. Dos o más episodios de neumonía con resolución completa durante el intervalo.

Los broncogramas que muestran bronquiectasias centrales típicas son muy sugestivos del padecimiento, pero en la actualidad se realizan en pocas ocasiones. La TC de cortes delgados puede demostrar los mismos datos característicos.⁴⁷ Las pruebas de función respiratoria suelen mostrar cierto grado de obstrucción por el asma subyacente. Durante la exacerbación, la obstrucción a la circulación del aire puede empeorar o no modificarse, y el principal dato agudo puede ser un componente restrictivo añadido con disminución aguda en la capacidad vital y la capacidad pulmonar total.⁴⁸

La evolución clínica de la aspergilosis broncopulmonar alérgica varía. Los pacientes deben recibir suficiente tratamiento esteroideo para prevenir la destrucción de los bronquios (y la eventual fibrosis pulmonar), sin que se produzca toxicidad innecesaria. Cuando la enfermedad está activa, se administra prednisona en dosis diarias (0.5 mg/kg) hasta que se presente mejoría clínica, lo que suele tardar dos semanas. El paciente recibe entonces la misma dosis pero cada tercer día, durante varios meses. Esta dosis se disminuye en forma gradual hasta suspenderse o mantenerse en la mínima necesaria para suprimir tanto los síntomas como el nivel de IgE específica contra antígenos de *Aspergillus*.⁴⁹ La vigilancia clínica e inmunológica cuidadosa permite tratar en forma pronta las exacerbaciones con tratamientos breves de prednisona a dosis altas, para minimizar el daño pulmonar crónico.

Infarto pulmonar

La obstrucción de una arteria segmentaria por una tromboembolia puede causar un infarto pulmonar. El infiltrado suele ser periférico y en ocasiones tiene un límite central muy bien definido que forma la base de un cono, la llamada giba de Hampton. El cuadro clínico se caracteriza por disnea, dolor torácico pleurítico y hemoptisis ocasional; con frecuencia existe derrame pleural.

Infiltrados cavitados

La cavitación del pulmón puede ser causada por una infección purulenta, una neoplasia de rápido

crecimiento, o un proceso inmunológico destructivo, como la vasculitis [ver tabla 4]. Como en otros infiltrados focales y multifocales, las infecciones y las neoplasias son los padecimientos más frecuentes, por lo que deben tomarse muy en cuenta.

Tabla 4 Principales causas de infiltrados pulmonares cavitados	
Causas	Ejemplos
Infecciosas	Neumonía bacteriana necrosante Tuberculosis Otras infecciones supurativas crónicas Infestaciones parasitarias
Neoplásicas	Cáncer primario de pulmón Cáncer pulmonar metastásico
No infecciosas ni neoplásicas	Granulomatosis de Wegener Ampollas y bulas con infección secundaria

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Las bacterias piógenas pueden causar necrosis y cavitación del pulmón. Es raro que *S. pneumoniae* cause cavitación, cuando ésta ocurre suele indicar una infección mixta con bacterias anaeróbicas.

Las neumonías por aerobios gram negativos, incluyendo las causadas por *K. pneumoniae* o *P. aeruginosa*, se cavitan con más frecuencia. Las neumonías por gram negativos pueden comenzar como un infiltrado denso de gran tamaño, y al avanzar la enfermedad aparecen cavidades múltiples. La neumonía estafilocócica, que se adquiere por microaspiración, puede complicar a la influenza u ocurrir de novo. En este padecimiento son frecuentes las cavidades múltiples de pequeño tamaño. La infección piémica por estafilococo suele ser causada por endocarditis de las cavidades cardíacas derechas y se presenta en forma típica como infiltrados redondos, escasos, que crecen y se cavitan. Los derrames paraneumónicos y el empiema son bastante frecuentes en ambas formas de infección pulmonar estafilocócica.

Las infecciones anaeróbicas mixtas se manifiestan como un absceso pulmonar purulento, único y redondo, que puede ser hasta de 10 cm y que con frecuencia tiene nivel hidroaéreo. También pueden presentarse como infiltrados focales con múltiples cavidades pequeñas. En la gangrena pulmonar, que por fortuna es un padecimiento muy poco frecuente, existe compromiso vascular del lóbulo afectado, con vasculitis y trombosis focal. Todo el lóbulo se cavita, dejando porciones de pulmón necrótico que flotan

en líquido. Es probable que las bacterias anaeróbicas participen en la etiología de la mayor parte de los casos de gangrena pulmonar, ya sea solas o como parte de una infección mixta con organismos aeróbicos. El diagnóstico de esta entidad se basa en los datos radiográficos.

Infecciones supurativas

Las infecciones supurativas crónicas causan necrosis en forma típica. La tuberculosis suele afectar el lóbulo superior. Las cavidades son pequeñas a medianas, tienen paredes gruesas y no suelen tener nivel hidroaéreo [ver figura 4a]. Las infecciones por micobacterias atípicas, en especial las causadas por *Mycobacterium avium-intracellulare*, se manifiestan por cavidades más grandes e impactantes, en especial porque estas infecciones tienden a ocurrir en pacientes con enfermedad pulmonar bulosa subyacente. Los espacios aéreos anormales previos que se infectan son difíciles de distinguir de las nuevas zonas de necrosis causadas por *M. avium-intracellulare*

Figura 4a Infiltrado cavitado: tuberculosis	Figura 4b Infiltrado cavitado: cáncer de células grandes	Figura 4c Infiltrado cavitado: granulomatosis de Wegener

Otras infecciones semejantes a la tuberculosis incluyen la melioidosis, la histoplasmosis cavitada crónica y la aspergilosis necrosante crónica. Los últimos dos padecimientos ocurren con más frecuencia en pacientes con defectos estructurales previos en los pulmones, típicamente en enfermos con enfisema buloso.

La histoplasmosis es una infección granulomatosa pura que es raro que cause cavitaciones en huéspedes normales. La blastomicosis y la coccidioidomicosis presentan una histopatología mixta, granulomatosa y piógena, y la necrosis pulmonar es más frecuente. Las infecciones por *Aspergillus* y *Mucor* producen necrosis pulmonar e infartos con cavitación frecuente. Las infecciones por *Nocardia* son subagudas, pero también supurativas, y pueden presentar lesiones cavitadas únicas o múltiples. Las lesiones individuales tienden a ser redondas y bien delimitadas, y los niveles hidroaéreos son frecuentes.

Infecciones parasitarias

Las infecciones parasitarias con cavidades incluyen a los quistes equinocócicos, que se localizan en los lóbulos inferiores, de paredes delgadas y con un nivel líquido irregular causado por el colapso de la pared del quiste. Aunque poco frecuente en los Estados Unidos, la equinococosis es muy común en algunas regiones de Africa y Asia. La paragonimiasis se adquiere principalmente en el este y sureste de Asia, y puede manifestarse por infiltrados, derrames pleurales y una eosinofilia muy importante. Una forma más crónica de la enfermedad se manifiesta por nódulos fibrosos. También pueden formarse quistes

pequeños de paredes delgadas y cavidades cuando los nódulos se suavizan y cavitan, expectorándose su contenido. Los quistes y cavidades tienen un tamaño de 2 a 4 cm.

Los abscesos pulmonares amibianos, también raros en los Estados Unidos, casi siempre ocurren en el lóbulo inferior derecho y suelen tener paredes gruesas e irregulares; con frecuencia se asocian con absceso hepático.

ENFERMEDADES NEOPLASICAS

Cualquier cáncer primario de pulmón de rápido crecimiento puede cavitarse. El cáncer de células epidermoides lo hace con más frecuencia, y menos el adenocarcinoma y el cáncer de células grandes [*ver figura 4b*]; a pesar de su crecimiento rápido, es raro que el cáncer de células pequeñas se cavite. Las cavidades tienen paredes gruesas, como se esperaría, ya que son causadas por necrosis central de una masa en crecimiento.

Las metástasis hematógenas también pueden cavitarse. Cuando son múltiples pueden cavitarse sólo algunas. Se ha notificado cavitación en muchos tipos de metástasis, pero con más frecuencia en cánceres epidermoides que se originan en la cabeza y cuello, cervix o piel, y menos en adenocarcinomas.

PADECIMIENTOS NO INFECCIOSOS Y NO NEOPLASICOS

La cavitación en los padecimientos no infecciosos y no neoplásicos suele ser causada por procesos inmunológicos destructivos, como vasculitis o necrobiosis reumatoide.

Granulomatosis de Wegener

La vasculitis pulmonar más frecuente, la granulomatosis de Wegener, se caracteriza por granulomas necrosantes de las vías respiratorias superiores e inferiores, glomerulonefritis necrosante y otras características de las vasculitis sistémicas.⁵⁰⁻⁵² La edad promedio de inicio es a los 40 años, pero puede ocurrir a cualquier edad, teniendo una prevalencia ligeramente mayor en hombres. Los datos clínicos varían mucho y se relacionan con los sitios afectados. Los síntomas generales incluyen fiebre, malestar y pérdida de peso. La afección de las vías respiratorias superiores se manifiesta por rinorrea, dolor sinusal, úlceras nasales y nasofaríngeas, y otitis media. Los síntomas respiratorios incluyen tos, disnea y hemoptisis. Es común la afección cutánea, ocular o articular, y el daño renal es muy frecuente. La radiografía de tórax muestra nódulos o infiltrados, que son múltiples en el 90 por ciento de los casos. Por lo menos una lesión está cavitada en alrededor del 70 por ciento de los enfermos [*ver figura 4c*].^{53,54} Los datos de laboratorio inespecíficos incluyen anemia, leucocitosis, trombocitosis y aumento en la velocidad de sedimentación globular. El 50 por ciento de los pacientes tiene factor reumatoide positivo, pero la prueba de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia es negativa.

En la actualidad existe una mejor prueba de laboratorio para el diagnóstico de la granulomatosis de

Wegener. La mayor parte de los pacientes tienen autoanticuerpos anticitoplasmáticos, también llamados anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA, por sus siglas en inglés, n. del t.) para designar a la célula blanco que se usa en la prueba para demostrar los anticuerpos.^{55,56}

Las pruebas de ANCA tienen dos patrones principales. Las pruebas citoplasmicas (cANCA) se caracterizan por tinción granular del citoplasma de las células blanco (el autoanticuerpo está dirigido contra la proteinasa-3 de serina). Las pruebas de ANCA perinuclear (pANCA) presentan tinción que está limitada al área perinuclear de las células blanco. Una prueba pANCA positiva puede estar causada por autoanticuerpos dirigidos contra la proteinasa-3 de serina, la mieloperoxidasa u otros antígenos. La prueba cANCA tiene buena sensibilidad y especificidad para la granulomatosis de Wegener. Por lo menos el 80 por ciento de los pacientes con granulomatosis de Wegener activa tienen una prueba cANCA positiva.⁵⁷⁻⁵⁹ Por otro lado, más del 90 por ciento de los enfermos con una prueba cANCA positiva tienen la enfermedad o una vasculitis sistémica con síndrome de sobreposición (v.gr., poliarteritis microscópica con afección pulmonar y renal). Por lo tanto, la presencia de una prueba cANCA positiva indica vasculitis.

Debido a que la prueba pANCA positiva puede deberse a varios anticuerpos, es menos específica que la cANCA y puede ocurrir en individuos normales y en pacientes con varios padecimientos autoinmunes, incluyendo artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esprue y hepatitis crónica. Sin embargo, una prueba pANCA positiva causada por anticuerpos antimieloperoxidasa tiene casi la misma especificidad para vasculitis sistémica que la prueba positiva cANCA que resulta de la presencia de anticuerpos contra proteinasa-3 de serina, aunque el espectro de la vasculitis puede ser más amplio. Para establecer que una prueba pANCA positiva está dirigida a antimieloperoxidasa (por lo que es específica para vasculitis) debe realizarse una prueba inmunosorbente ligada a enzimas (ELISA) para establecer la presencia de anticuerpos antimieloperoxidasa. La especificidad y sensibilidad de la prueba cANCA y de la prueba pANCA mieloperoxidasa positiva son semejantes a las de otras pruebas de anticuerpos aceptadas para diagnóstico, incluyendo los anticuerpos anti-ADN de doble cadena en lupus eritematoso generalizado y los anticuerpos contra receptor de acetilcolina para la miastenia gravis.⁶⁰ Un estudio sugiere que el lavado broncoalveolar puede ser también útil para el diagnóstico.⁶¹ El lavado demostró un promedio de 48 por ciento de neutrófilos y cuatro por ciento de eosinófilos. En todos los pacientes con enfermedad generalizada, tanto el suero como el líquido de lavado tuvieron un resultado positivo para ANCA. Aunque la prueba de ANCA representa un adelanto diagnóstico, es conveniente confirmarlo por histopatología. Si las lesiones pulmonares son el único sitio susceptible de biopsia, es mejor realizar una biopsia abierta o toracoscópica que una biopsia transbronquial. La biopsia se caracteriza por granulomas y vasculitis necrosante.

Si no se trata, la mayor parte de los enfermos con granulomatosis de Wegener fallecen en el lapso de un año. El tratamiento incluye esteroides y ciclofosfamida, por lo general en forma secuencial. Los esteroides se emplean para el control rápido y la quimioterapia para la supresión a largo plazo.⁵¹ Ambos agentes son tóxicos y muy inmunosupresores. Debido a que las infecciones pulmonares por oportunistas son un riesgo importante en los pacientes que reciben este tipo de tratamiento, sería conveniente contar

con un tratamiento menos tóxico. Desde 1985 han surgido evidencias anecdóticas respecto a que los pacientes con enfermedad poco grave de las vías respiratorias superiores y pulmones, pero sin afección renal u otras lesiones graves, tienen buena evolución si reciben trimetoprim-sulfametoxazol por periodos prolongados.^{62,63} No se conoce la explicación a este hallazgo, y las investigaciones cuidadosas han sido incapaces de demostrar ningún agente infeccioso.

Otros infiltrados cavitados no infecciosos y no neoplásicos

Otros procesos pulmonares destructivos pueden en ocasiones manifestarse como un infiltrado, un nódulo o una masa cavitada. Entre éstos se incluyen los nódulos o masas reumatoides, las lesiones conglomeradas por silicosis, e incluso la sarcoidosis. Sin embargo, la cavitación en estos padecimientos no es frecuente.

Son más importantes las ampollas y las bulas, que son estructuras de paredes delgadas que pueden ser congénitas, pero que con más frecuencia son causadas por enfisema. Cuando existe infección agregada estos espacios quísticos pueden presentar niveles hidroaéreos e infiltrados circundantes.^{64,65} Si no existen radiografías de tórax previas, puede ser difícil diferenciar entre la cavitación por infección agregada de una bula, o la llamada bulitis.

Nódulos pequeños únicos

Los nódulos pequeños únicos, con frecuencia denominados lesiones de moneda, por lo general corresponden a granuloma o cánceres pulmonares primarios [ver tabla 5]. Es importante reconocer estas lesiones porque los cánceres que se descubren en esta etapa con frecuencia pueden curarse. Por lo general, por la alta frecuencia del cáncer pulmonar, un nódulo debe considerarse como maligno hasta que no se demuestre que es benigno. El clínico debe hacerse tres preguntas. La primera es, ¿Se tratará de un cáncer? La respuesta es negativa si una radiografía de tórax tomada hace dos años o más muestra una lesión del mismo tamaño, o mayor en la placa previa. Esto podría suceder si la lesión no fue reconocida en ese momento o si la evaluación inicial fue inapropiada. (A menos de que el paciente tenga menos de 35 años, es inadecuado solo vigilar estas lesiones). La respuesta también es negativa si la lesión es en blanco de tiro central o si tiene otro patrón de calcificación benigna, como en anillo o sólida, o si se ha demostrado antes que es benigna. Si no puede demostrarse que la lesión sea benigna y el paciente tiene menos de 35 años, la posibilidad de malignidad es muy baja y se justifica la vigilancia cuidadosa durante dos años. Si no puede demostrarse que la lesión sea benigna (o se demostró que es maligna) y el paciente tiene más de 35 años, surge la segunda pregunta. ¿Puede resecarse? No podrá si invade la pleura o el pericardio en forma local, si existen nódulos contralaterales, subcarinales o traqueales altos, si el nervio laríngeo recurrente está atrapado por el tumor o si existen metástasis a distancia. Si se demuestra que no existe ninguna de estas situaciones después de una evaluación apropiada que incluya una TC de tórax y del abdomen superior, un examen físico y pruebas de laboratorio de rutina, la tercera pregunta consiste en ¿Puede tolerar el paciente la cirugía? La tolerancia del paciente está determinada principalmente por la reserva cardiopulmonar y las enfermedades asociadas.

Tabla 5 Principales causas de nódulos pequeños únicos	
Causas	Ejemplos
Infecciosas	Granuloma
Neoplásicas	Cáncer pulmonar primario Hamartoma
No infecciosas ni neoplásicas	Malformación arteriovenosa Quistes broncogénicos

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La mayoría de los nódulos pulmonares infecciosos son granulomas. Los histoplasmosas son los más frecuentes, en especial en las amplias áreas del centro de los Estados Unidos bañadas por los ríos Ohio y Mississippi. Es raro que los histoplasmosas causen daño, su único problema consiste en demostrar que no son una neoplasia [ver antes y figura 5a]. En el desierto del suroeste de los Estados Unidos la coccidioidomicosis es una causa frecuente de un nódulo periférico. Los tuberculomas son poco comunes en los Estados Unidos, pero sí lo son en países con alta incidencia de tuberculosis. Los criptococos pueden ser nódulos pequeños o masas grandes [ver adelante, Masas grandes]. Una causa rara de nódulo pulmonar que casi siempre se diagnostica después de la resección por sospecha de cáncer es la infección por *Dirofilaria immitis*, la filaria cardiaca del perro. Una lesión no puede considerarse como un granuloma sólo porque el paciente tenga evidencia inmunológica de infección por un patógeno específico en un área distante al pulmón, como pruebas cutáneas o títulos serodiagnósticos positivos. El organismo debe ser identificado en forma directa o por cultivo de la expectoración o de material obtenido por aspiración con aguja. De otra manera, no puede excluirse el diagnóstico de cáncer.

Figura 5a Nódulo solitario: histoplasmosa	Figura 5b Nódulo solitario: adenocarcinoma	Figura 5c Nódulo solitario: quiste broncogénico

ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Los cánceres pulmonares de todos los tipos celulares pueden manifestarse como nódulos solitarios. Esta presentación es más característica del adenocarcinoma [*ver figura 5b*], pero el cáncer epidermoide, el de células grandes, el de células pequeñas e incluso el de células alveolares pueden manifestarse por nódulos. Es raro que un nódulo aislado represente una lesión metastásica. En una serie de 887 nódulos únicos, sólo 26 fueron metastásicos, y 23 de los pacientes con nódulos metastásicos tenían un cáncer primario conocido fuera del pulmón.⁶⁵ (Diez de los 23 tenían diagnóstico de cáncer de colon.) Por lo tanto, en sólo tres de los 887 casos fue el nódulo solitario la primera manifestación de metástasis de un cáncer primario no diagnosticado fuera del pulmón. Alrededor del 25 por ciento de los tumores carcinoides se manifiestan como nódulos solitarios, la obstrucción endobronquial es una forma de presentación más frecuente [*ver antes*, Infiltrados segmentarios verdaderos].

Los hamartomas son los tumores benignos que con más frecuencia se manifiestan como un nódulo, y constituyen el cinco por ciento de todos éstos. Es muy probable que un nódulo con depósitos aislados de calcio, la denominada calcificación en palomita de maíz, sea un hamartoma. Otros tumores benignos pulmonares son muy poco frecuentes, y se localizan en el interior de la tráquea o los bronquios.

PADECIMIENTOS NO INFECCIOSOS Y NO NEOPLASICOS

Es raro que los nódulos sean no infecciosos y no neoplásicos. Los quistes broncogénicos y las malformaciones arteriovenosas pueden presentarse como nódulos [*ver figura 5c*]. Los secuestros pulmonares suelen ser mayores [*ver adelante*, Masas grandes]. Los nódulos reumatoides, la granulomatosis de Wegener y la amiloidosis pulmonar son padecimientos poco frecuentes que sólo en raras ocasiones se manifiestan como un nódulo aislado.

Masas grandes

La mayoría de los granulomas son relativamente pequeños. Cuando se analiza una masa única de más de 6 cm de diámetro, el diagnóstico diferencial cambia lo suficiente como para justificar una categoría independiente de lesiones. Mientras que las neoplasias son causa frecuente de masas grandes, otros padecimientos lo son menos [*ver tabla 6*]. El diagnóstico diferencial de las masas grandes infecciosas y no neoplásicas ni infecciosas es diferente que el de los nódulos pequeños.

Tabla 6 Principales causas de masas pulmonares grandes (> 6 cm)

<i>Causas</i>	<i>Ejemplos</i>
Infecciosas	Neumonía bacteriana (redonda) Blastomycosis Criptococosis Aspergilosis invasora, mucormycosis
Neoplásicas	Cáncer pulmonar primario Cáncer de células alveolares Linfoma
No infecciosas ni neoplásicas	Secuestro Quiste broncogénico

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La neumonía bacteriana se manifiesta en ocasiones como un infiltrado redondeado. El resto de las características clínicas no cambia; esto es, el inicio súbito, la expectoración purulenta, la cuenta anormal de leucocitos y la fiebre. *S. pneumoniae* es el organismo que con más frecuencia produce un infiltrado redondeado, pero el diagnóstico diferencial de esta infección incluye a otras bacterias aeróbicas [*ver antes*, Infiltrados pulmonares focales].

Un absceso pulmonar anaeróbico puede causar también un infiltrado redondeado, y representa la fase de desarrollo que precede al inicio de la cavitación. Si los bronquios asociados con un absceso pulmonar por anaerobios están ocluidos, la expectoración no puede escapar, ni puede entrar aire. Por ello, los abscesos pueden presentarse como masas redondas y homogéneas.

La infección criptocócica puede manifestarse como una masa solitaria hasta de 10 cm de diámetro, con frecuencia con pocos síntomas inflamatorios. Sin embargo, la blastomycosis es la infección micótica que con mayor frecuencia se presenta como una masa redondeada, sobre todo en el segmento apical posterior del lóbulo inferior, proyectándose sobre el hilio en la proyección estándar pósterioanterior de la radiografía de tórax. La blastomycosis es una de las enfermedades benignas que con más frecuencia se descubren cuando se realiza una toracotomía por sospecha de un cáncer pulmonar.

La aspergilosis pulmonar invasora y la mucormycosis pulmonar ocurren en pacientes con neutropenia o en enfermos con depresión de la función de los neutrófilos, casi siempre secundaria al tratamiento con dosis altas de esteroides. Aunque estas enfermedades se presentan con más frecuencia como infiltrados multifocales [*ver antes*, Infiltrados pulmonares multifocales], también pueden hacerlo como un

infiltrado grande y redondo semejante a una masa [ver figura 6a].

Figura 6a Masa grande: infección por <i>Mucor</i>	Figura 6b Masa grande: carcinoma de células gigantes	Figura 6c Masa grande: secuestro intralobar

ENFERMEDADES NEOPLASICAS

Las masas grandes son la forma más frecuente de presentación de los cánceres de células grandes del pulmón [ver figura 6b] y no son raras en el adenocarcinoma y el cáncer epidermoide. El cáncer de células alveolares suele manifestarse como una masa de lento crecimiento, que puede ocupar la mayor parte de un lóbulo o un pulmón. Los linfomas Hodgkin y no Hodgkin se presentan como masas. El primero, mas no el segundo, casi siempre se asocia con adenopatía hiliar, mediastinal o ambas.

PADECIMIENTOS NO INFECCIOSOS Y NO NEOPLASICOS

Los secuestros broncopulmonares pueden ser intralobares o extralobares, y se presentan en forma típica como grandes masas con bordes bien definidos [ver figura 6c]. Los secuestros intralobares se localizan en el segmento basal posterior adyacente al diafragma, y dos de cada tres de estos secuestros se encuentran en el lado izquierdo. Los secuestros extralobares están contiguos al diafragma, el 90 por ciento se localiza en el pulmón izquierdo y no se limitan tanto al segmento posterior como los secuestros intralobares.⁶⁶

La neumonía lipoidea y la contusión pulmonar suelen manifestarse como infiltrados [ver antes, Infiltrados pulmonares focales], pero en ocasiones pueden parecer masas redondas. También los quistes broncogénicos pueden presentarse como masas grandes.

Nódulos múltiples

Las metástasis hematógenas son la causa más probable de nódulos múltiples, en especial si el paciente no tiene fiebre y si los nódulos tienen diferentes tamaños. Debido a que la diseminación hematógena al pulmón lleva tiempo, los diferentes nódulos tienen intervalos más largos o más cortos de crecimiento antes de su descubrimiento. Las otras causas de nódulos múltiples son poco frecuentes [ver tabla 7]. El diagnóstico diferencial de los nódulos múltiples es diferente al de los nódulos pequeños únicos o al de las masas grandes.

Tabla 7 Principales causas de nódulos pulmonares múltiples	
Causas	Ejemplos
Infecciosas	Embolia séptica Granuloma múltiples
Neoplásicas	Cáncer metastásico
No infecciosas ni neoplásicas	Malformaciones arteriovenosas Granulomatosis de Wegener Sarcoidosis y amiloidosis Nódulos reumatoides

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Endocarditis e infecciones endovasculares

Los abscesos piémicos son causados principalmente por endocarditis del lado derecho del corazón o por otras infecciones endovasculares, y *S. aureus* es el agente patógeno más frecuente. La mayoría de los enfermos están en estado tóxico, con fiebre alta y calosfríos. La cuenta de leucocitos suele estar elevada, con aumento en el porcentaje de neutrófilos y de formas inmaduras, y los hemocultivos pueden ser positivos. Si la causa del cuadro clínico es una endocarditis, puede escucharse un soplo tricuspídeo, y las pulsaciones venosas bruscas en el cuello (ondas V grandes con descensos Y rápidos) pueden proporcionar evidencia de una válvula insuficiente. La ecocardiografía transtorácica demuestra vegetaciones, que están compuestas de plaquetas y fibrina, en cerca de la mitad de los casos. La ecocardiografía transesofágica las revela en más del 80 porciento de los enfermos. En la radiografía de tórax se observan nódulos pequeños múltiples, por lo general de 1 a 3 cm de diámetro [ver figura 7a]. Con el tiempo las lesiones pueden crecer y cavitarse. Los nódulos subpleurales se asocian con frecuencia con derrame pleural, que puede ser estéril, aunque son muy frecuentes los derrames inflamatorios paraneumónicos o incluso los empiemas francos.

Figura 7a Nódulos múltiples: endocarditis	Figura 7b Nódulos múltiples: carcinoma metastásico de células epidermoides	Figura 7c Nódulos múltiples: granulomatosis de Wegener

Otras infecciones

Los nódulos pulmonares múltiples pueden también ser ocasionados por infecciones subagudas o crónicas. Por ejemplo, la melioidosis puede manifestarse como nódulos múltiples [ver antes, Infiltrados pulmonares multifocales]. Los pacientes suelen tener fiebre discreta, diaforesis nocturna, tos crónica y síntomas generales que son semejantes a los de la tuberculosis. Los nódulos pueden agruparse en un área del pulmón y pueden crecer, coalescer y cavitarse al progresar la enfermedad. Las infecciones por *Nocardia* pueden manifestarse también como nódulos múltiples, que con frecuencia se cavitan. Alrededor de la mitad de los enfermos con infecciones por *Nocardia* están inmunosuprimidos, en ocasiones la fiebre discreta es el único síntoma. Otros pacientes tienen tos productiva o no productiva. Los pacientes pueden también tener nódulos subcutáneos o abscesos cerebrales asociados, y ambos son resultado de la diseminación hematógena desde el pulmón.

La coccidioidomicosis y la paragonimiasis pueden presentarse en forma de nódulos aislados. Con frecuencia la enfermedad es relativamente inactiva y el único hallazgo clínico es una radiografía anormal de tórax. Las lesiones individuales pueden ablandarse y ser evacuadas por expectoración de las áreas centrales necróticas, dejando cavidades de paredes delgadas. La histoplasmosis es una causa muy frecuente de nódulos pulmonares múltiples asintomáticos. Suelen existir menos de cinco nódulos, y es muy raro que las lesiones lleguen a cavitarse. La calcificación es frecuente, pero tarda muchos años, por lo menos 10 en los adultos y un poco menos de tiempo en los niños. La calcificación densa, casi total, suele ser un fuerte indicador de una lesión benigna. Sin embargo, con frecuencia se ven pequeñas cantidades de calcificación excéntrica en los tumores primarios y metastásicos de crecimiento rápido, quizá como resultado de necrosis y calcificación subsecuente.

La infección equinocócica extensa puede producir masas múltiples de gran tamaño en el pulmón. Una o más lesiones pueden cavitarse, el paciente puede estar afebril y el diagnóstico inicial más frecuente es el de cáncer metastásico. Sin embargo, la TC muestra que la densidad de las lesiones equinocócicas en unidades Hounsfield es cercana a cero, lo que elimina las metástasis como diagnóstico. Pueden encontrarse otras lesiones equinocócicas en el hígado, riñones y otras vísceras. La cirugía es imposible por la extensión de la enfermedad (v.gr., bilateral y extrapulmonar), pero los esquemas prolongados de tratamiento antiparasitario pueden ser muy eficaces.

ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

El carcinoma metastásico es la causa más importante de nódulos pulmonares múltiples [ver figura 7b]. Las lesiones individuales varían mucho de tamaño. El diagnóstico de presunción se realiza si existen metástasis extensas y un cáncer primario obvio, o por biopsia transtorácica con aspiración con aguja si existe incertidumbre clínica.

Dos entidades neoplásicas que se encuentran sólo en las mujeres producen lesiones pulmonares multinodulares que casi siempre son asintomáticas: los hamartomas fibroleiomiomatosos pulmonares

múltiples, que se piensa se originan dentro del pulmón, y los llamados leiomiomas uterinos metastásicos, que se originan en el útero.⁶⁷ Las dos neoplasias tienen una histopatología idéntica y con frecuencia se ha demostrado que poseen receptores para estrógenos. En la mayoría de los casos son benignas y pueden remitir en forma espontánea. En los raros casos en que progresan se han intentado la histerectomía, la ooforectomía y el tratamiento antihormonal.⁶⁸

PADECIMIENTOS NO INFECCIOSOS Y NO NEOPLASICOS

Sólo algunos padecimientos no infecciosos y no neoplásicos se presentan como nódulos pulmonares múltiples. Las malformaciones pulmonares arteriovenosas son múltiples hasta en la tercera parte de los casos,⁶⁹ y la mitad de ellas se asocian con telangiectasia hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu). En algunas ocasiones la radiografía de tórax es tan sugestiva de este padecimiento que es virtualmente diagnóstica, en especial cuando se observan una arteria nutricia y una vena de drenaje. Sin embargo, para comprobar el diagnóstico e identificar todas las lesiones suele requerirse una angiografía pulmonar. Los pacientes pueden tener diversos síntomas clínicos, incluyendo hemoptisis, hipoxemia, insuficiencia cardíaca congestiva y embolias sistémicas. Se han desarrollado procedimientos radiológicos invasores para embolizar las fístulas.^{70,71} Estos procedimientos suelen ser preferibles a la resección. Incluso si se extirpa una lesión grande y sintomática, otras lesiones pequeñas pueden crecer y volverse sintomáticas, obligando a varias resecciones y pérdida extensa del tejido pulmonar.

La granulomatosis de Wegener suele manifestarse como múltiples nódulos pulmonares [*ver antes* Infiltrados cavitados *y figura 7c*]. Los nódulos reumatoides [*ver antes*, Infiltrados pulmonares multifocales e infiltrados cavitados] deben también incluirse en la categoría de nódulos pulmonares múltiples. Los infiltrados son múltiples, discretos y bien delimitados (i.e, nodulares), cavitándose en ocasiones.

Por último, la sarcoidosis y la amiloidosis pueden presentarse como nódulos múltiples bien definidos, simulando un cáncer metastásico. Los nódulos pueden ser la única manifestación de estos padecimientos. Se requiere diagnóstico histopatológico, ya sea por aspiración transtorácica con aguja o por biopsia a pulmón abierto. No existe tratamiento específico para la amiloidosis nodular, que tiene un mejor pronóstico que otras formas de amiloidosis pulmonar (infiltrados intersticiales difusos o amiloidosis endobronquial). Si es progresiva, pone en peligro órganos vitales o es muy sintomática, la sarcoidosis puede tratarse con esteroides.

Bibliografía

1. Gross NJ: Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med* 86:81,1977

2. Gibson PG, Bryant DH, Morgan GW, et al: Radiation-induced lung injury: a hypersensitivity pneumonitis? *Ann Intern Med* 109:288, 1988
3. Tillman BF, Loyd JE, Malcolm A W, et al: Unilateral radiation pneumonitis in sheep: physiological changes and bronchoalveolar lavage. *J Appl Physiol* 66:1273, 1989
4. Wright BA, Jeffrey PH: Lipoid pneumonia. *Semin Respir Infect* 5:314,1990
5. Schwindt WD, Barbee RA, Jones RJ: Lipoid pneumonia: its protean nature and clinical resemblance to carcinoma of the lung. *Arch Surg* 95:652, 1967
6. Wheeler PS, Stitik FP, Hutchins GM, et al: Diagnosis of lipoid pneumonia by computed tomography. *JAMA* 245:65,1981
7. Verbeke EK, Demedts M, Vanwing J, et al: Pulmonary phospholipid accumulation distal to an obstructed bronchus: a morphologic study. *Arch Pathol Lab Med* 113:886, 1989
8. Corwin RW, Irwin RS: The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am Rev Respir Dis* 132:576,1985
9. Khan MA, Kovnat DM, Bachus B: Clinical and roentgenographic spectrum of pulmonary tuberculosis in the adult. *Am J Med* 62:31, 1977
10. Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, et al: Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 136:570,1987
11. Pitchenik AE, Rubison HA: The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis* 131:393, 1985
12. Yu VL, Muder RR, Poorsattar A: Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: results from a three year prospective study. *Am J Med* 81:249,1986

13. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 86:668, 1989
14. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al: Empiric antibiotic and antifungal therapy in cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 72:101, 1982
15. Burch PA, Karp JE, Merz WG, et al: Favorable outcome of invasive aspergillosis in patients with acute leukemia. *J Clin Oncol* 5:1985, 1987
16. Crofton JW, Livingstone JL, Oswald NC, et al: Pulmonary eosinophilia. *Thorax* 7:1,1952
17. Schatz M, Wasserman S, Patterson R: Eosinophils and immunologic lung disease. *Med Clin North Am* 65:1055,1981
18. Ottesen EA, Nutman TB: Tropical pulmonary eosinophilia. *Annu Rev Med* 43:417,1992
19. Carrington CB, Addington WW , Goff AM, et al: Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 280:787, 1969
20. Jederlinic PJ, sicilian L, Gaensler EA: Chronic eosinophilic pneumonia: a report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 67:154, 1988
21. Gaensler EA,Carrington CB: Peripheral opacities in chronic eosinophilic pneumonia: the photographic negative of pulmonary edema. *AJR* 128:1,1977
22. Gonzales EB, Hayes D, Weedn VW: Chronic eosinophilic pneumonia (Carrington's) with increased serum IgE levels: a distinct subset? *Arch Intern Med* 148:2622,1988
23. Pearson DL, Rosenow EC: Chronic eosinophilic pneumonia (Carrington's): a follow-up study. *Mayo Clin Proc* 53:73,1978

24. Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, et al: Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. Q J Med 46:427,1977
25. Epler GR: Bronchiolitis obliterans and airway obstruction associated with graft-versus-host disease. Clin Chest Med 9:551,1988
26. Theodore J, Starnes VA, Lewiston NJ: Obliterative bronchiolitis. Clin Chest Med 11:309,1990
27. Epler GR: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical features. Chest 102(suppl):2s, 1992
28. Katzenstein A-LA, Askin FB: Acute lung injury patterns: diffuse alveolar damage, acute interstitial pneumonia, bronchiolitis obliterans?organizing pneumonia. surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease. WB saunders Co, Philadelphia, 1982, p 9
29. Katzenstein AL, Myers JL, Phropheet WD, et al: Bronchiolitis obliterans and usual interstitial pneumonia: a comparative clinicopathologic study. Am J surg Pathol10:373, 1986
30. Bartter T, Irwin RS, Nash G, et al: Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram. Arch Intern Med 149:273,1989
31. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, et al: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med 312:152,1985
32. Muller NL, staples CA, Miller RR: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. AJR 154:983,1990
33. Churg J, strauss L: Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. Am J Pathol 27:277 , 1951

34. Chumbley LC, Harrison EG, DeRemee RA: Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-strauss syndrome): report and analysis of 30 cases. Mayo Clin Proc 52:477, 1977
35. Fauci AS, Haynes BF, Costa J, et al: Lymphomatoid granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience over 10 years. N Engl J Med 306:68, 1982
36. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL: Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. Medicine (Baltimore) 54:397,1975
37. Davies D: Ankylosing spondylitis and lung fibrosis. QJ Med 41:395, 1972
38. Johnson JR, Bauer LE: segmental consolidation of the lung. Am J Med 30:147,1961
39. McCaughan BC, Martini N, Bains MS: Bronchial carcinoids: review of 124 cases. J Thorac Cardiovasc surg 89:8,1985
40. Henderson AH: Allergic aspergillosis: review of 32 cases. Thorax 23:501,1968
41. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS: Bronchopulmonary aspergillosis. Thorax 7:317,1952
42. McCarthy DS, simon G, Hargreave FE: The radiological appearances in allergic broncho-pulmonary aspergillosis. Clin Radiol 21:366,1970
43. Mintzer RA, Rogers LF, Kruglik GD: The spectrum of radiologic findings in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Radiology 127:301,1978
44. Wang JL, Patterson R, Rosenberg M, et al: Serum IgE and IgG antibody activity against Aspergillus fumigatus as a diagnostic aid in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am Rev Respir Dis 117:917,1978

45. Patterson R, Greenberger PA, Ricketti AJ, et al: A radioimmunoassay index for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 99:18,1983
46. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al: Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 86:405,1977
47. Neeld DA, Goodman LR, Gurney JW, et al: Computerized tomography in the evaluation of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 142:1200,1990
48. Nichols D, DoPico GA, Braun S, et al: Acute and chronic pulmonary function changes in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Med* 67:631,1979
49. Schuyler MR: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Chest Med* 4:15,1983
50. Falk RJ, Jennett JC: Wegener's granulomatosis, systemic vasculitis, and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Annu Rev Med* 42:459,1991
51. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98:76,1983
52. Specks U, DeRemee RA: Granulomatous vasculitis: Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 16:377,1990
53. Aberle DR, Gamsu G, Lynch D: Thoracic manifestations of Wegener's granulomatosis: diagnosis and course. *Radiology* 174:703,1990
54. Cordier JF, Valeyre D, Gullevin L, et al: Pulmonary Wegener's granulomatosis: a clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 97:906,1990
55. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al: Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res)* 285:606,1982

56. Hall JB, Wadham BM, Wood CJ, et al: Vasculitis and glomerulonephritis: a sub-group with an antineutrophil cytoplasmic antibody. *Aust N Z J Med* 14:277,1984
57. Nolle B, specks U, Ludermann J, et al: Anticytoplasmic autoantibodies. their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 111:28,1989
58. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, et al: Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Intern Med* 113:656, 1990
59. Hagen EC, Ballieux BEPB, van Es LA, et al: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. a review of the antigens involved, the assays, and the clinical and possible pathogenetic consequences. *Blood* 81:1996,1993
60. Harrison DJ. Simpson R, Kharbanda R, et al: Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens in Wegener's granulomatosis and other conditions. *Thorax* 44:373,1989
61. Hoffman GS, Sechler JM, Gallin JI, et al: Bronchoalveolar lavage analysis in Wegener's granulomatosis: a method to study disease pathogenesis. *Am Rev Respir Dis* 143:401,1991
62. DeRemee RA: The treatment of Wegener's granulomatosis with trimethoprim/sulphamethoxazole: illusion or vision? *Arthritis Rheum* 31:1068,1988
63. DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH: Wegener's granulomatosis: observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 60:27,1985
64. Leatherman JW, McDonald FM, Niewohner DE: Fluid-containing bullae in the lung. *South Med J* 78:708,1985
65. Steele JD: The solitary pulmonary nodule: report of resected asymptomatic solitary pulmonary nodules in males. *J Thorac Cardiovasc Surg* 46:21,1963

66. Savic B, Birtel FJ, Tholen W, et al: Lungsequestration: report of seven cases and review of 540 published cases. Thorax 34:96,1979
67. Bachman D, Wolff M: Pulmonary metastases from benign-appearing smooth muscle tumors of the uterus. AJR 127:441,1976
68. Yellin A, Rosenman Y, Lieberman Y: Review of smooth muscle tumours of the lower respiratory tract. Br J Dis Chest 78:337, 1984
69. Dines DE, Arms RA, Bernatz PE, et al: Pulmonary arteriovenous fistulas. Mayo Clin Proc 48:460,1974
70. Hatfield DR, Fried AM: Therapeutic embolization of diffuse pulmonary arteriovenous malformations. AJR 137:861,1981
71. Terry PB, Barth KH, Kaufman SL, et al: Balloon embolization for treatment of pulmonary arteriovenous fistulas. N Engl J Med 302:1189,1980

Figuras

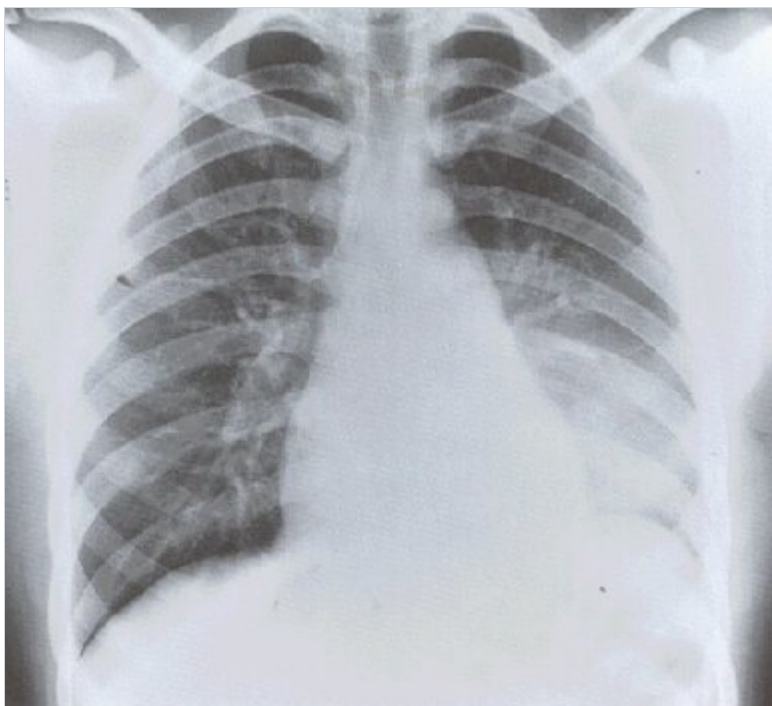


Figura 1a Infiltrado focal: neumonía bacterémica Esta radiografía de tórax muestra un infiltrado focal en el lóbulo inferior izquierdo causado por una neumonía neumocócica bacterémica en un paciente masculino de 22 años de edad.

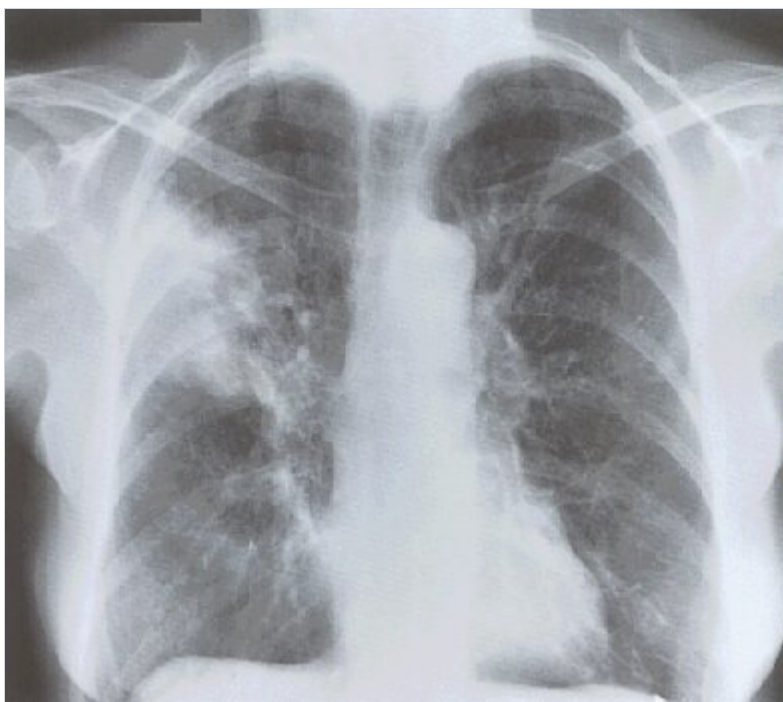


Figura 1b Infiltrado focal: cáncer de células alveolares Se observa en esta radiografía de tórax un infiltrado focal en el lóbulo superior derecho causado por un carcinoma de células alveolares en una paciente de 71 años de edad.

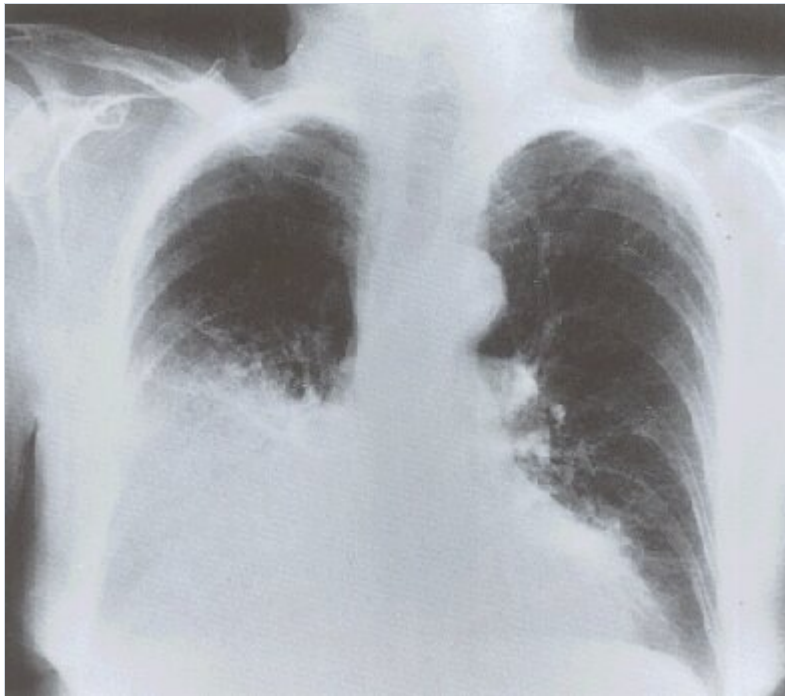


Figura 1c Infiltrado focal: neumonía lipoidea La radiografía de tórax muestra un infiltrado focal del lóbulo inferior derecho causado por una neumonía lipoidea en una mujer de 68 años de edad.

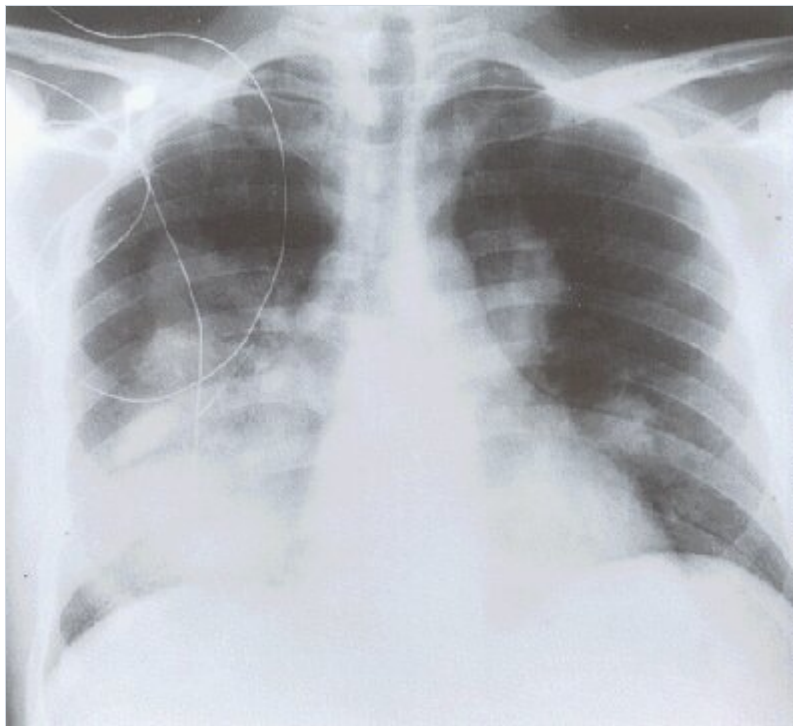


Figura 2a Infiltrado multifocal: neumonía bacteriana Radiografía de tórax de un varón de 27 años de edad en la que se observa una neumonía neumocócica bacterémica que causa un infiltrado multifocal bilateral extenso.

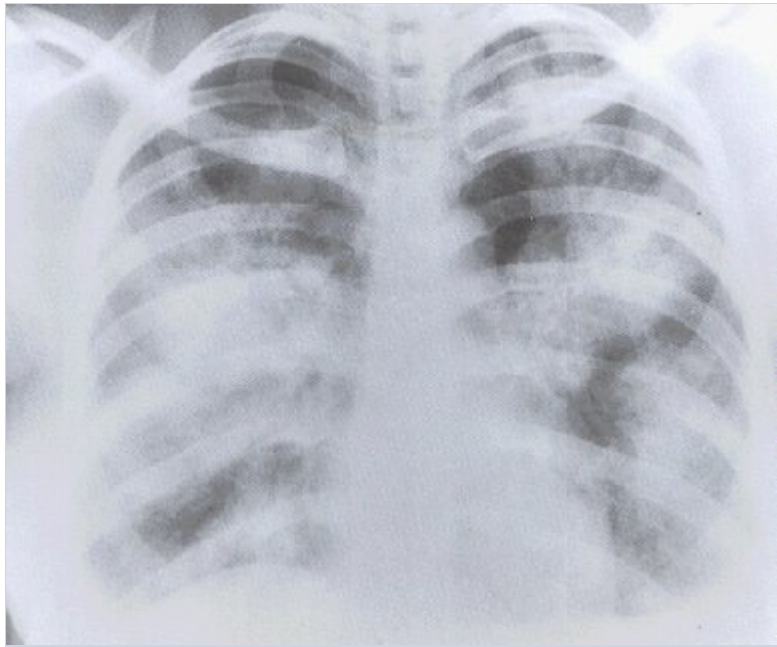


Figura 2b Infiltrado multifocal: sarcoidosis La sarcoidosis alveolar es la causa del infiltrado multifocal bilateral extenso que se muestra en esta radiografía de tórax de una paciente de 22 años de edad.

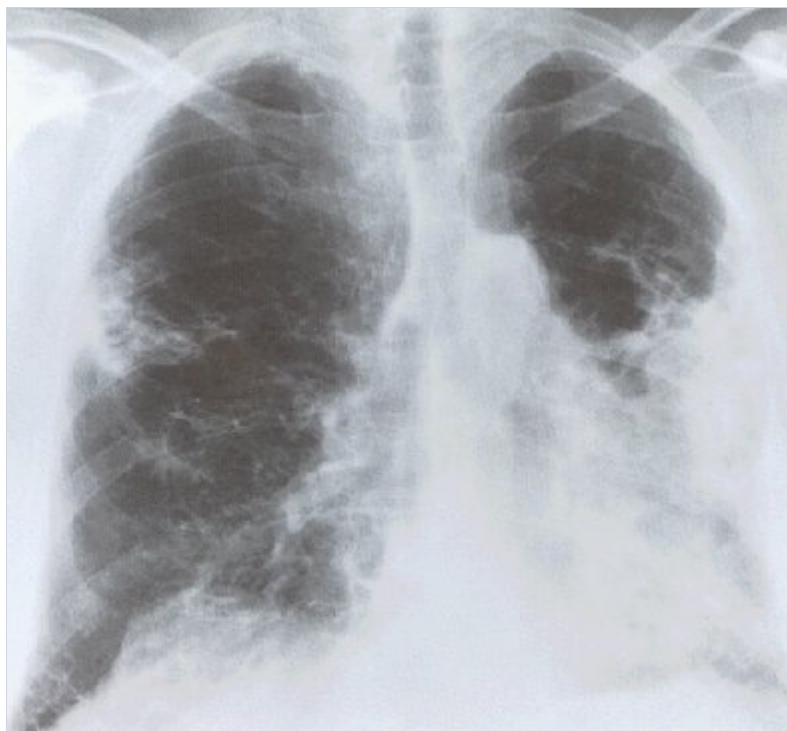


Figura 2c Infiltrado multifocal: carcinoma de células alveolares Es frecuente que el carcinoma de célula alveolares se manifieste por infiltrados multifocales, como en esta radiografía de tórax de un enfermo de 65 años de edad.



Figura 3a Infiltrado segmentario: neumonía por *Mycoplasma* A diferencia de las neumonías bacterianas comunes, la neumonía por *Mycoplasma* afecta con frecuencia todo un segmento pulmonar. En esta radiografía de tórax de un paciente masculino de 42 años de edad, la neumonía por *Mycoplasma* afecta todo el segmento basal anterior del lóbulo inferior derecho.

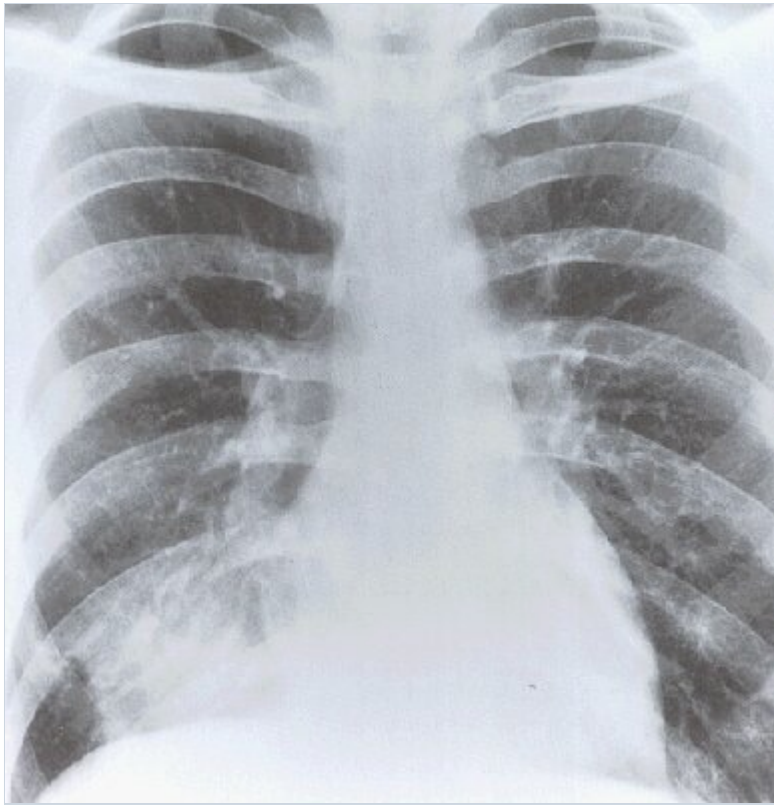


Figura 3b Infiltrado segmentario: tumor carcinoide Esta radiografía de tórax de un hombre de 24 años de edad muestra un tumor carcinoide que obstruye el segmento basal medio del lóbulo inferior derecho.

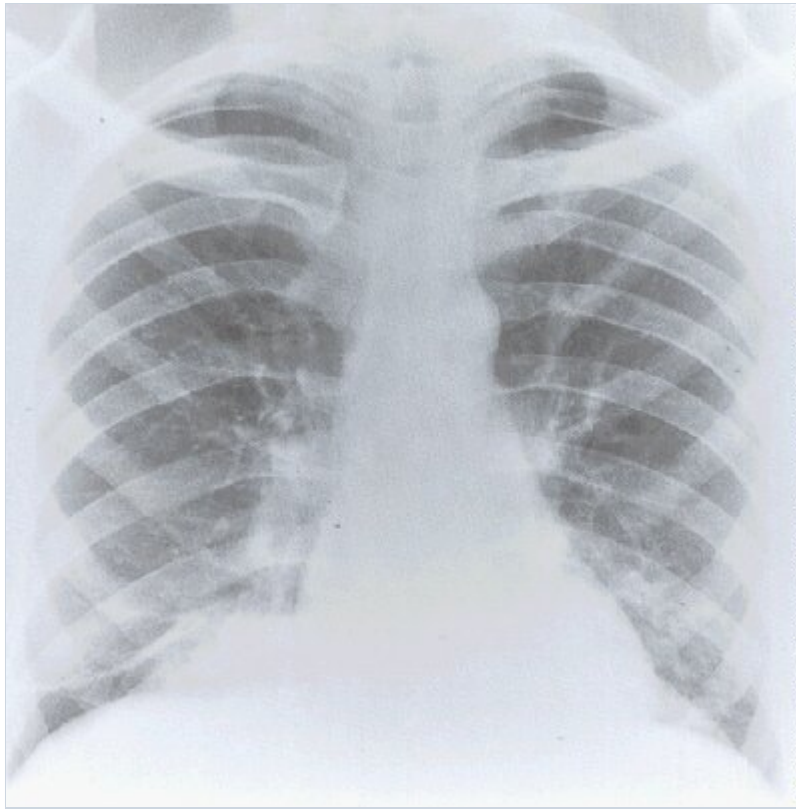


Figura 3c Infiltrado segmentario: aspergilosis La aspergilosis broncopulmonar alérgica puede causar infiltrados o atelectasias segmentarias. En esta radiografía de tórax de un paciente masculino de 40 años de edad, el infiltrado que se observa en el segmento basal medial del lóbulo inferior derecho es causado por una aspergilosis broncopulmonar alérgica.

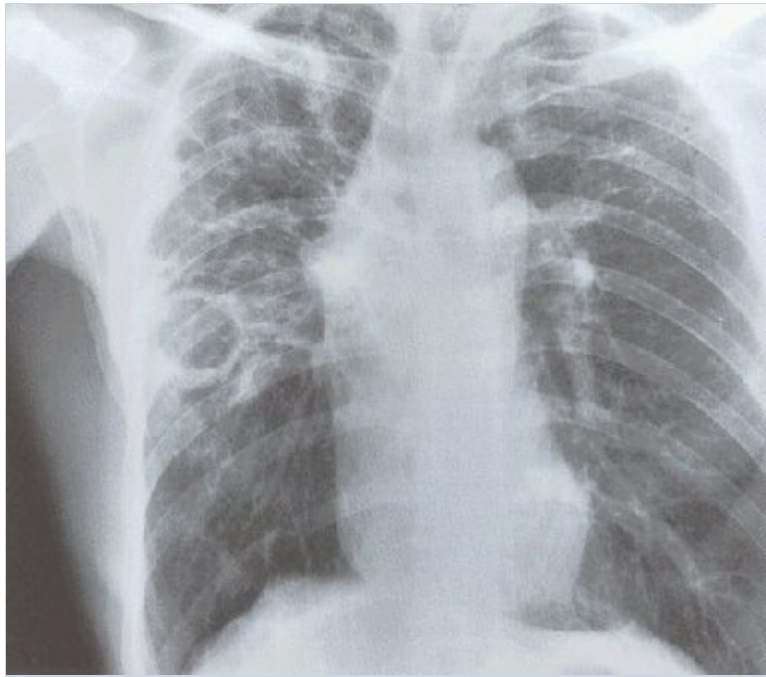


Figura 4a Infiltrado cavitado: tuberculosis Esta radiografía de tórax de un paciente de 40 años de edad muestra una gran cavidad e infiltrado extenso en el lóbulo superior derecho causados por tuberculosis.



Figura 4b Infiltrado cavitado: cáncer de células grandes Necrosis central de un cáncer de células grandes en un hombre fumador de 65 años de edad, con una gran cavidad de paredes gruesas en el lóbulo superior izquierdo.

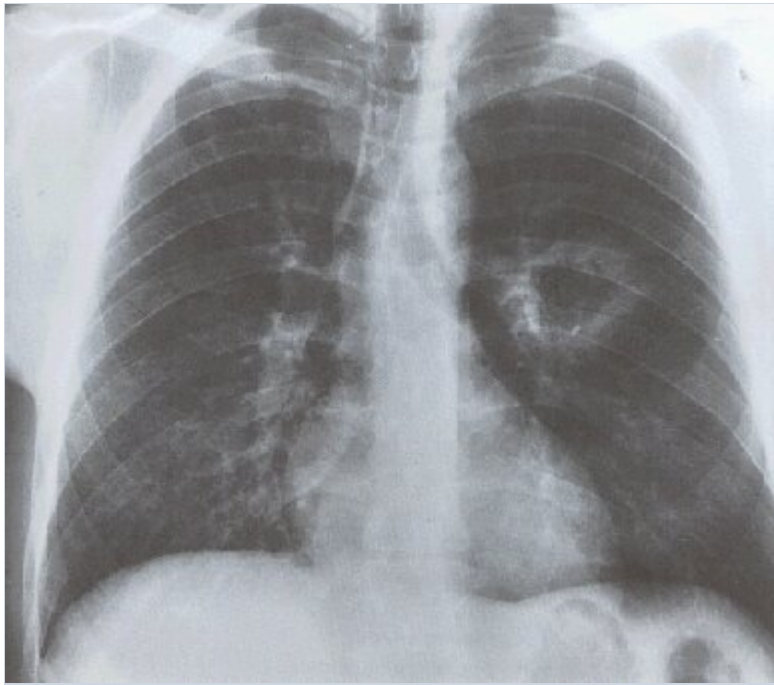


Figura 4c Infiltrado cavitado: granulomatosis de Wegener En el 70 por ciento de los casos de granulomatosis de Wegener, las radiografías de tórax muestran que por lo menos una de las lesiones está cavitada. En esta radiografía puede observarse una gran cavidad de paredes gruesas causada por granulomatosis de Wegener en un paciente masculino de 37 años de edad.

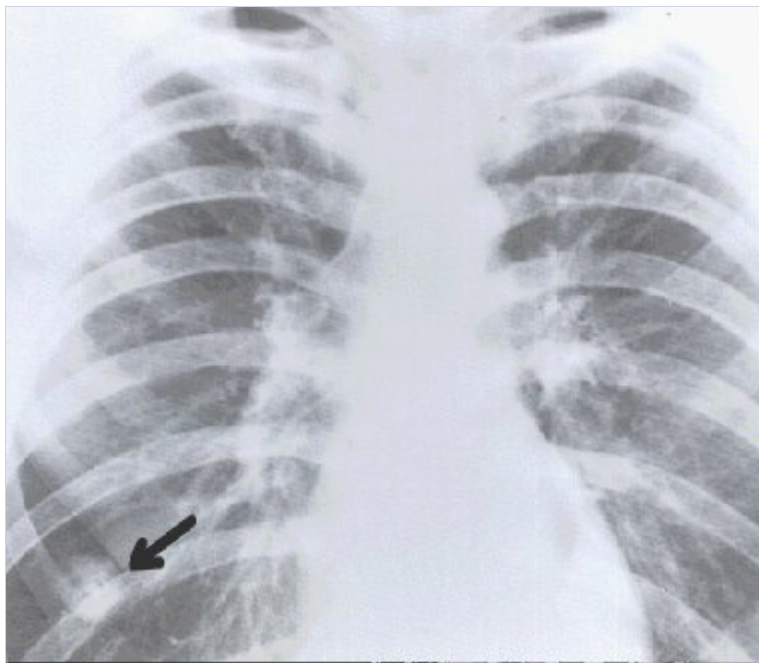


Figura 5a Nódulo solitario: histoplasmosis En esta radiografía de tórax de un paciente masculino de 50 años de edad se observa un histoplasmosis como un nódulo solitario localizado en el lóbulo inferior derecho (flecha).

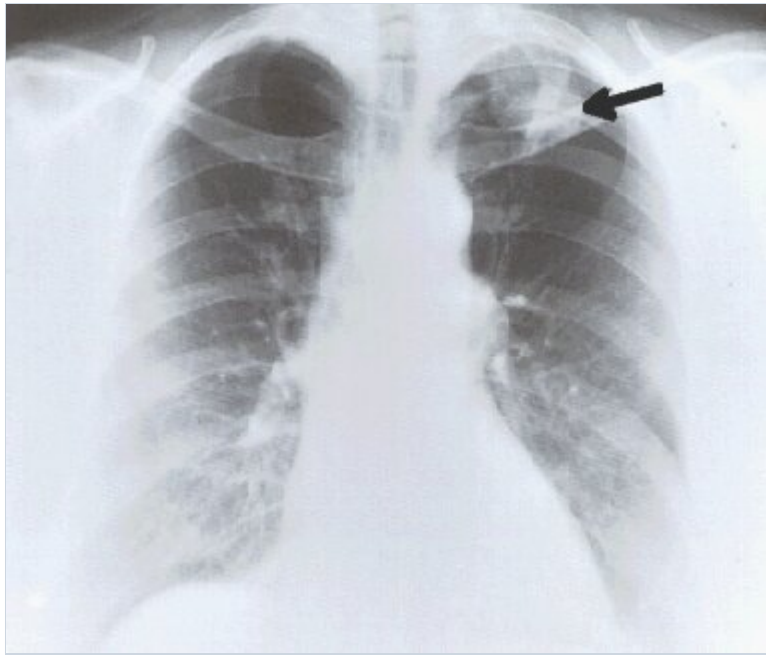


Figura 5b Nódulo solitario: adenocarcinoma Este nódulo solitario en el ápex del pulmón izquierdo fue un adenocarcinoma. El paciente es una mujer de 63 años de edad con antecedentes de tabaquismo intenso.

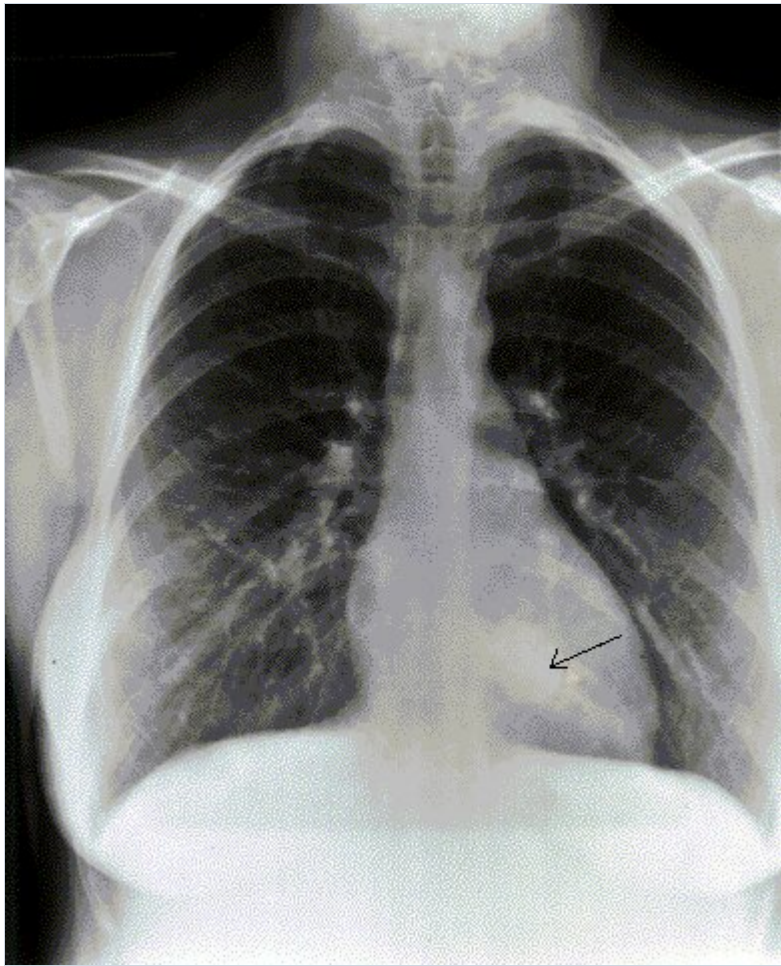


Figura 5c Nódulo solitario: quiste broncogénico En esta radiografía de tórax de un paciente de 24 años de edad puede observarse un nódulo solitario que corresponde a un quiste broncogénico en el lóbulo inferior izquierdo, por debajo de la sombra cardíaca (flecha).

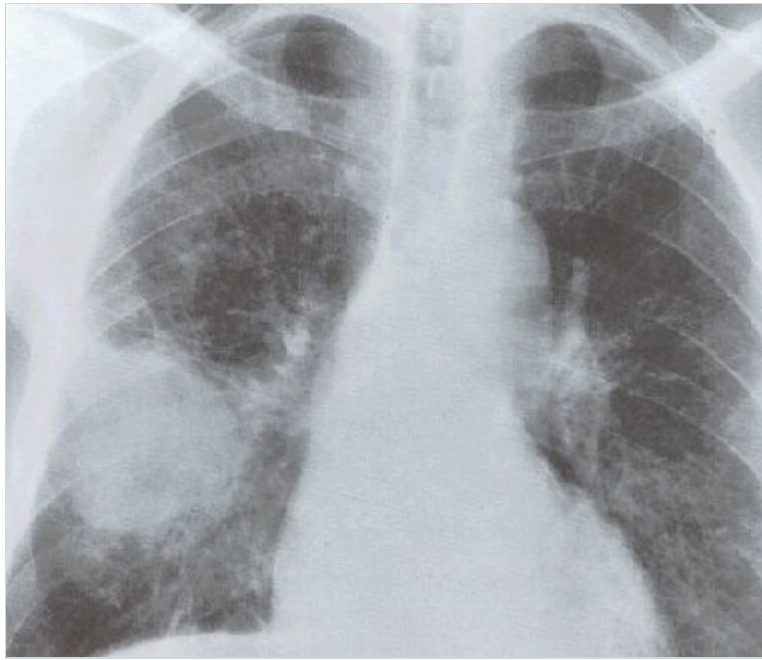


Figura 6a Masa grande: infección por Mucor Infección por Mucor causada por una gran masa densa en el pulmón derecho. La radiografía pertenece a un enfermo de 74 años de edad que tiene neutropenia secundaria a mielofibrosis.

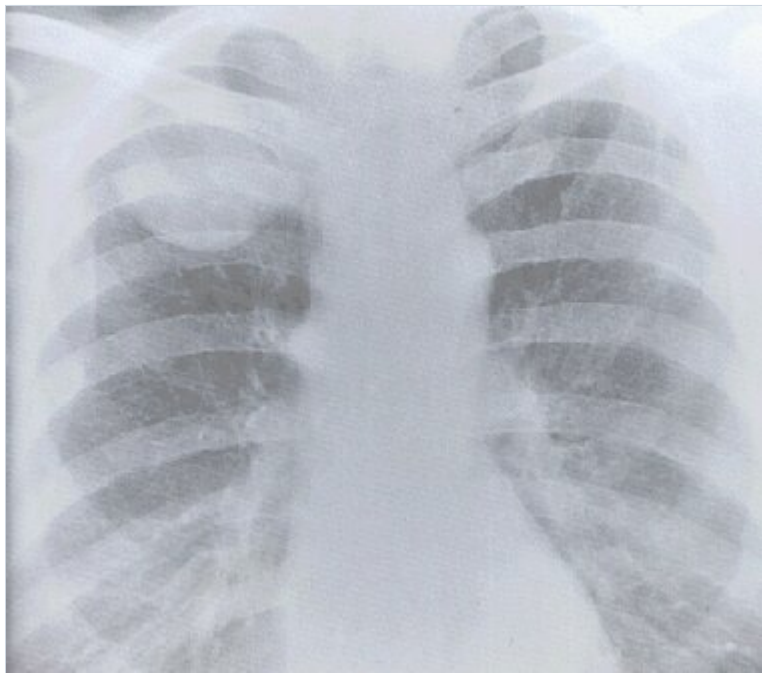


Figura 6b Masa grande: carcinoma de células gigantes Esta radiografía de tórax, de un paciente fumador de 66 años de edad, muestra en el lóbulo superior del pulmón derecho una gran masa, la forma más frecuente de presentación del cáncer de células grandes.

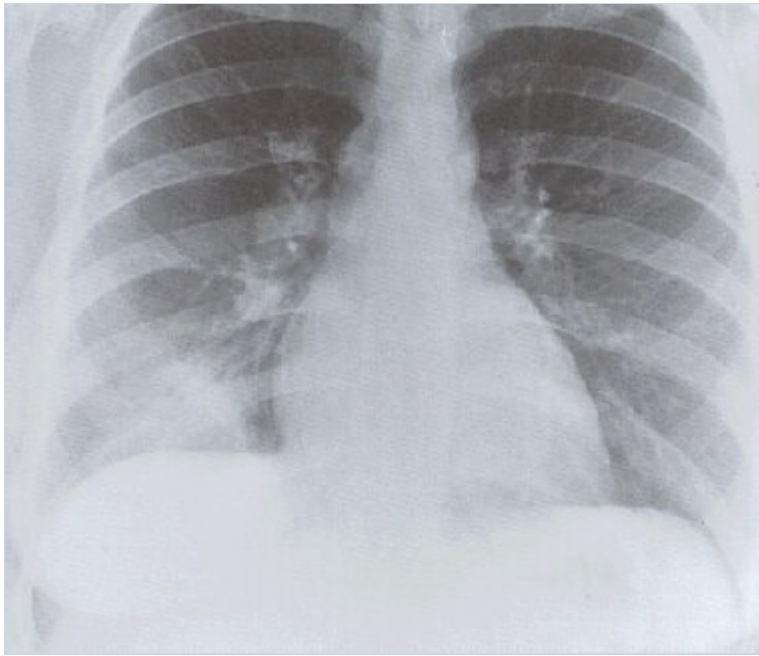


Figura 6c Masa grande: secuestro intralobar En esta radiografía de tórax se observa una masa grande en el lóbulo inferior derecho, adyacente al diafragma. La masa corresponde a un secuestro intralobar en una mujer de 31 años de edad.

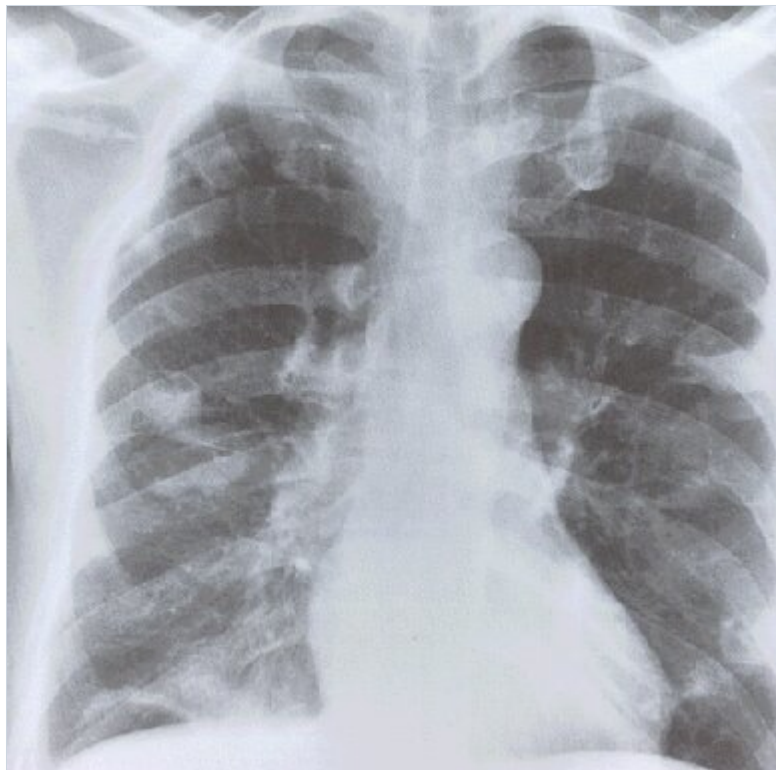


Figura 7a Nódulos múltiples: endocarditis Nódulos múltiples, algunos cavitados y algunos con niveles hidroaéreos que se observan en esta radiografía de tórax de un paciente adicto a drogas de 54 años de edad. Los nódulos son secundarios a endocarditis de la válvula tricúspide causada por *S. aureus*.

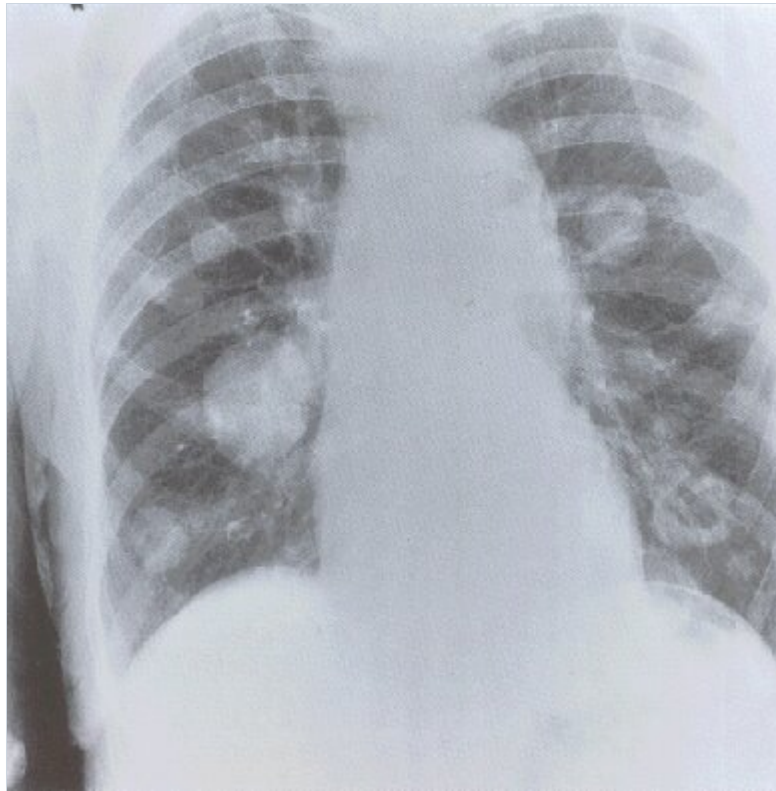


Figura 7b Nódulos múltiples: carcinoma metastásico de células epidermoides Esta radiografía de tórax de una mujer de 37 años de edad y que tiene un cáncer primario de laringe revela lesiones epidermoides metastásicas. Como es característico, los nódulos varían en tamaño, y algunos tienen cavitación.

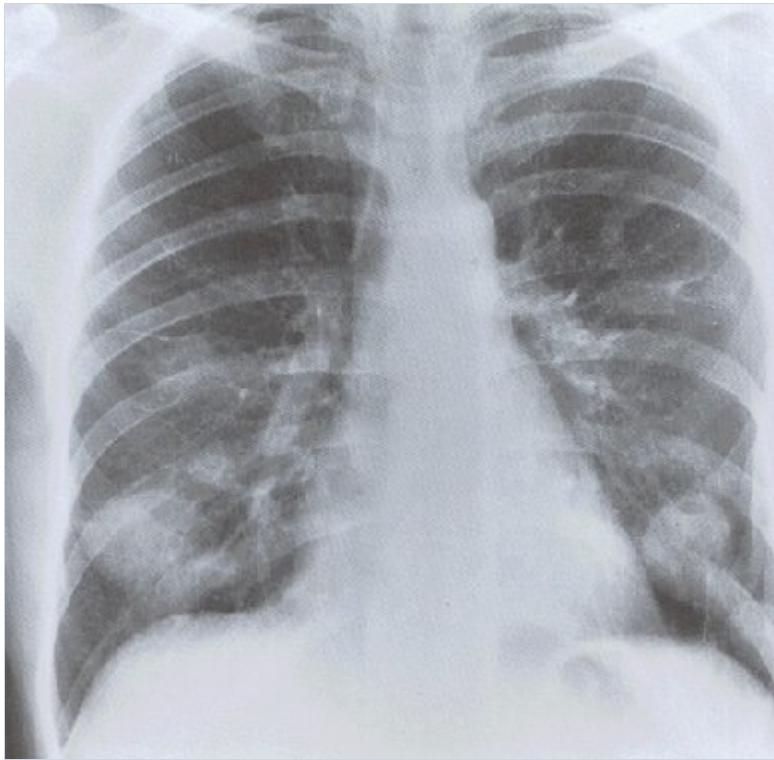


Figura 7c Nódulos múltiples: granulomatosis de Wegener Granulomatosis de Weegener en un paciente de 49 años de edad, caracterizada por nódulos múltiples, que varían en tamaño y en algunos casos se han cavitado.

Enfermedad pulmonar infiltrativa crónica difusa

V ENFERMEDAD PULMONAR INFILTRATIVA CRONICA DIFUSA

DR. GERALD W. STATON. JR.

DR. ROLAND H. INGRAM JR.

Generalidades

El término enfermedad pulmonar infiltrativa crónica difusa se refiere a un grupo heterogéneo de padecimientos que afectan principalmente los alveolos y el intersticio pulmonar, aunque las vías respiratorias o los vasos pulmonares suelen afectarse en forma secundaria al proceso intersticial.

La enfermedad pulmonar infiltrativa crónica difusa afecta a una proporción sorprendentemente grande de la población. Un estudio de Nuevo México sugiere una prevalencia de 81 casos /100,000 en varones y 67 casos /100,000 en mujeres. El diagnóstico más común es fibrosis pulmonar o fibrosis pulmonar idiopática (FPI).¹ En los Estados Unidos, algunos de estos trastornos son más comunes en la minorías étnicas, aunque los datos al respecto son incompletos.²

Patogenia

Se cree que ciertos mecanismos patogénicos de lesión pulmonar pueden influir en el desarrollo de la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. Se ha demostrado en estudios en animales que varios agentes causales diferentes (v.gr., bleomicina, paraquat, radiación y ciclofosfamida) producen un patrón característico de lesión que podría ser importante en las variedades idiopáticas más frecuentes de este padecimiento. En estos modelos se presenta daño inicial a las células epiteliales tipo I y a las células del endotelio capilar. Después de una fase de edema y hemorragia leve, en ocasiones con acúmulo de fibrina, existe acúmulo de neutrófilos. Pocos días después aparecen los linfocitos y los macrófagos, y bajo la influencia de ciertos factores de crecimiento las células tipo II comienzan a replicarse y diseminarse para sustituir al epitelio tipo I dañado. En un periodo de dos semanas existe colágena, elastina y otros componentes extracelulares de la matriz, y al final llega a desarrollarse fibrosis pulmonar extensa. La combinación de exposición ambiental y susceptibilidad genética puede tener un papel importante en la patogenia de la enfermedad.³ Las variaciones en esta vía común causan las entidades patológicas específicas que se analizarán en este capítulo.

Estudio del paciente con enfermedad pulmonar infiltrativa difusa

Aunque se han descrito más de 100 causas de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa, un número

mucho menor de padecimientos son responsables de la mayoría de los casos. Sin embargo, debido a que los hallazgos clínicos, radiográficos y hasta patológicos pueden ser inespecíficos, es importante analizar el diagnóstico diferencial en una forma organizada. En todos los casos deberá realizarse una historia clínica, examen físico, radiografía de tórax y evaluación de la función pulmonar. Estos estudios simples suelen no dar el diagnóstico definitivo, pero ayudan a orientar al clínico hacia las causas más probables en cada enfermo, sirviendo para limitar las posibilidades en el diagnóstico diferencial.

HISTORIA CLINICA

Es indispensable excluir la infección como causa de la enfermedad pulmonar infiltrativa por la necesidad de tratamiento antimicrobiano específico y porque muchas causas no infecciosas del padecimiento se tratan con esteroides. La historia clínica debe incluir un interrogatorio cuidadoso en relación con la duración de los síntomas, que por lo general consisten en tos y disnea. Con frecuencia los síntomas tienen varios meses o incluso años de duración, lo que casi descarta una causa infecciosa. Por el contrario, una evolución más rápida, de días a semanas, debe sugerir la posibilidad de infección. Puede existir fiebre en varios tipos no infecciosos de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa (v.gr., sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades vasculares del tejido conjuntivo y enfermedad inducida por medicamentos), pero su presencia siempre debe alertar al clínico hacia la posibilidad de infección. La enfermedad pulmonar infiltrativa difusa infecciosa que evoluciona en un periodo de semanas a meses rara vez es causada por virus o bacterias. Sin embargo, las infecciones por micobacterias y hongos patógenos (v.gr., histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis) pueden tener una evolución subaguda y suelen asociarse con fiebre. Quizá la causa infecciosa más frecuente es la neumonía por *Pneumocystis carinii* en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Este tipo de neumonía puede presentarse con disnea que progresa en forma lenta durante varias semanas, en ocasiones sin fiebre u otras evidencias de toxicidad sistémica, y este patrón puede recordar al de las causas no infecciosas frecuentes de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. Una historia cuidadosa en relación con los factores de riesgo para la infección por VIH es parte indispensable de la evaluación de todos los pacientes con una enfermedad pulmonar infiltrativa difusa reciente.

Además de establecer la duración de la enfermedad y la presencia o ausencia de fiebre y otros síntomas generales, la historia debe enfocarse hacia la ocupación del paciente y los medicamentos que ha recibido. Muchas diferentes exposiciones de tipo laboral pueden causar enfermedad pulmonar infiltrativa difusa, pero por fortuna la mayoría se encuentran en forma poco frecuente en la clínica. Las variedades de tipo laboral más frecuentes son causadas por la exposición a polvos inorgánicos de asbesto y sílice o a polvos orgánicos que causan neumonitis por hipersensibilidad. La asbestosis suele volverse evidente muchos años después de la exposición, por lo que la historia de las ocupaciones previas es muy importante. La causa más frecuente de neumonitis por hipersensibilidad de tipo laboral es el pulmón del granjero. Deberá interrogarse con gran cuidado a los granjeros respecto a cualquier relación entre los síntomas respiratorios o sistémicos y la exposición a material orgánico (granos o heno enmohecido) que puedan contener actinomicetos termofílicos. La historia debe incluir preguntas sobre la posible exposición a palomas o pájaros y humidificadores, porque este tipo de exposición causa también neumonitis por

hipersensibilidad.

Muchos medicamentos han sido reportados como causa de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. La historia debe enfocarse tanto a los medicamentos prescritos como a los que se venden sin receta médica, y debe incluir preguntas sobre los fármacos tomados durante las semanas y meses previos.

Por último, debe investigarse si existen síntomas o signos que puedan indicar la presencia de una enfermedad del tejido conjuntivo o vasculitis. Los datos como fenómeno de Raynaud, fotosensibilidad, erupciones cutáneas o artritis son de gran importancia para el diagnóstico.

EXAMEN FISICO

El examen físico tiene menos utilidad diagnóstica que los antecedentes, pero también es importante. Puede sospecharse un padecimiento del tejido conjuntivo si se encuentra sinovitis, telangiectasias, esclerodactilia o erupción malar. La sarcoidosis afecta también a órganos extrapulmonares y puede causar uveítis, eritema nodoso y lesiones cutáneas en placa que corresponden a sarcoidosis en la piel. La enfermedad pulmonar infiltrativa difusa maligna puede asociarse con hallazgos debidos al tumor primario, como una masa abdominal o en la mama, hepatomegalia o una prueba de guayaco en heces positiva. Por último, el examen cardiovascular es muy importante porque en ocasiones la congestión pulmonar venosa crónica debida a una estenosis mitral oculta o a falla del ventrículo izquierdo puede manifestarse como una enfermedad pulmonar infiltrativa difusa.

EXAMENES DE LABORATORIO

Los exámenes de laboratorio incluyen estudios rutinarios y algunos más especializados. En ocasiones pueden encontrarse datos que indican la causa del padecimiento pulmonar infiltrativo difuso en los exámenes estándar. Puede pensarse en sarcoidosis cuando existen citopenias si está afectada la médula ósea o por la presencia de hipercalcemia o alteración en las pruebas de función hepática. Las enfermedades del tejido conjuntivo y las neoplasias pueden causar también citopenias. La eosinofilia periférica sugiere neumonía eosinofílica crónica. En raras ocasiones el granuloma eosinofílico puede presentarse como un padecimiento pulmonar asociado con evidencia por laboratorio de diabetes insípida.

Otras pruebas de laboratorio pueden ser útiles, dependiendo de los datos clínicos y radiográficos de cada caso. Suelen existir anticuerpos antinucleares o factores reumatoides en el suero de pacientes con padecimientos del tejido conjuntivo, pero también se encuentran en títulos bajos hasta en el 50 por ciento de los enfermos con FPI. El aumento en la concentración sérica de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) sugiere sarcoidosis, pero esta enzima puede también aumentar en la tuberculosis miliar, la beriliosis, la asbestosis y la silicosis. La neumonitis por hipersensibilidad casi siempre se asocia con anticuerpos séricos contra el antígeno agresor. Sin embargo, la presencia de anticuerpos contra uno de los agentes causales de las neumonitis por hipersensibilidad no demuestra que ésta sea la causa de la

enfermedad pulmonar infiltrativa difusa, sino que solo ha existido la suficiente exposición al antígeno para despertar una respuesta inmunológica.

RADIOGRAFIA DE TORAX

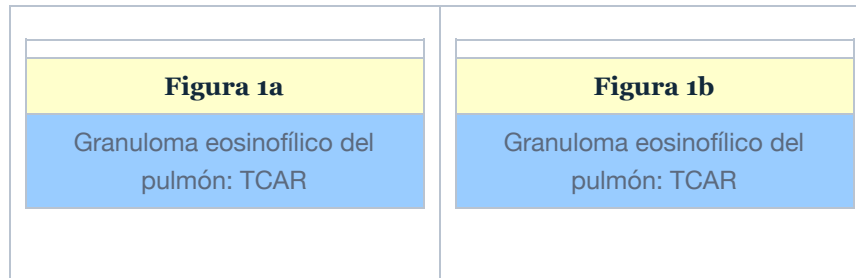
Los datos radiográficos suelen ser inespecíficos. En la mayor parte de los casos existe un proceso intersticial simétrico y bilateral. Sin embargo, existen ciertas claves radiográficas que, cuando están presentes, pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa para disminuir la lista de posibles causas [ver tabla 1].

Tabla 1 Claves radiográficas para el diagnóstico de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa	
Hallazgos radiográficos asociados	Consideraciones diagnósticas principales
Adenopatía hiliar	Sarcoidosis, linfoma, carcinoma, infección granulomatosa
Derrame pleural	Enfermedad del tejido conjuntivo, asbestosis, linfangiomatosis (quiloso), tuberculosis
Neumotórax	Granuloma eosinofílico, neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , linfangiomatosis
Predominio de la zona pulmonar superior	Silicosis, granuloma eosinofílico, sarcoidosis
Predominio periférico	Neumonía eosinofílica, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, lesión inducida por fármacos

TOMOGRAFIA COMPUTADA DE ALTA RESOLUCION

El uso de la tomografía computada de alta resolución (TCAR) representa un adelanto importante en la evaluación de la enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa. Con el uso de este procedimiento puede determinarse la extensión, localización y patrón de afección pulmonar con gran exactitud [ver figura 1]. Con frecuencia la TCAR puede detectar alteraciones en pacientes que tienen síntomas de enfermedad pulmonar intersticial con radiografía de tórax normal. Cuando se combina con los datos clínicos y la radiografía de tórax, la TCAR de tórax puede identificar el diagnóstico específico en el 60 a 80 porciento de los casos.⁴ Cuando la TCAR indica un diagnóstico específico (v.gr., granuloma eosinofílico) se elimina

la necesidad de una biopsia pulmonar.⁵



PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA

Las pruebas de función respiratoria orientan hacia la presencia de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa y son útiles para evaluar la progresión de la enfermedad. Las características en este tipo de trastornos son un patrón ventilatorio restrictivo (volumen pulmonar disminuido), una relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo a capacidad vital forzada (VEF_1/CVF) normal o aumentada, reducción en la capacidad de difusión para monóxido de carbono (DLCO) y reducción en la tensión arterial de oxígeno (PaO_2) asociada con tensión arterial de bióxido de carbono normal o disminuida ($PaCO_2$). Además, suele existir limitación significativa al ejercicio por disminución en la PaO_2 , alteraciones en la mecánica respiratoria y enfermedad vascular pulmonar asociada.

LAVADO BRONCOALVEOLAR

En la mayoría de los casos la causa no se descubre a pesar de una historia clínica cuidadosa, evaluación fisiológica y estudios radiográficos y de laboratorio. El siguiente paso suele ser realizar una broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia pulmonar transbronquial. Ciertas causas pueden diagnosticarse sólo con el LBA, otras sólo con la biopsia y algunas con cualquiera de ambas técnicas. El LBA es más útil para diagnosticar causas infecciosas, en especial neumonía por *P. carinii*. La sensibilidad diagnóstica de este procedimiento para neumonía por *P. carinii* relacionada con SIDA es de alrededor de 90 a 95 por ciento. Por lo tanto, éste es el procedimiento de elección para diagnosticar el 20 al 50 por ciento de los casos de neumonía por *P. carinii* asociada a SIDA que no pueden ser diagnosticados por medio del estudio de la expectoración. Otras infecciones oportunistas, como la neumonía por citomegalovirus y la infección micótica o tuberculosa diseminadas, pueden también diagnosticarse por medio del lavado. Causas no infecciosas que pueden diagnosticarse por esta técnica incluyen la proteinosis alveolar, la carcinomatosis linfática y el carcinoma de células alveolares. Además, el LBA puede proporcionar información útil, aunque no totalmente específica, al demostrar algunos de los siguientes cambios: (1) aumento en el número de eosinófilos en la neumonía eosinofílica crónica, (2) cuerpos de asbesto en la asbestosis, (3) los cambios llamados espumosos, con inclusiones laminares en la enfermedad inducida por amiodarona, (4) hiperplasia y atipia de los neumocitos tipo II en la lesión pulmonar inducida por citotóxicos, (5) células de Langerhans en el granuloma eosinófilo, y (6) sangre con hemosiderina abundante en los macrófagos alveolares en la hemorragia alveolar difusa. La

cuantificación y distribución de las células inflamatorias (v.gr., macrófagos, linfocitos y neutrófilos) puede sugerir un diagnóstico específico.⁶ El líquido del lavado alveolar de los no fumadores normales típicamente tiene 84 a 99 por ciento de macrófagos, 1 a 14 por ciento de linfocitos y 0 a 1 por ciento de neutrófilos. Las causas comunes de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa no granulomatosa (v.gr., FPI, algunos trastornos del tejido conectivo y asbestosis) suelen caracterizarse por alveolitis neutrofílica, mientras que la sarcoidosis y las neumonitis por hipersensibilidad se asocian con aumento en los linfocitos. Sin embargo, existe sobreposición, y puede existir un paciente con FPI que tenga mayor número de linfocitos, o un enfermo con sarcoidosis y un número normal de linfocitos.

BIOPSIA PULMONAR

En muchos casos el diagnóstico se desconoce hasta que se realiza una biopsia pulmonar. Desde el punto de vista patológico, estos trastornos pueden caracterizarse por varios grados de afección de los tabiques alveolares o los alveolos por células inflamatorias, células mesenquimatosas, fibrosis, granulomas o células neoplásicas. En raros casos la sustancia anormal que se acumula en el parénquima pulmonar es sangre, material proteináceo (proteinosis alveolar), amiloide, músculo liso (linfangiomatosis o esclerosis tuberosa) o un material anormal que se deposita como resultado de un trastorno de almacenamiento hereditario (enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick o síndrome de Hermansky-Pudlak).

Puede obtenerse tejido pulmonar por biopsia transbronquial durante una broncoscopia [*ver tabla 2*] o por una de dos técnicas de biopsia abierta: la biopsia abierta tradicional o la toracoscopia asistida por video. La biopsia pulmonar transbronquial es útil sobre todo en el diagnóstico de la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa infecciosa y en la sarcoidosis. Pueden demostrarse granulomas no caseosos en muestras de biopsia transbronquial en el 70 a 90 por ciento de los pacientes con sarcoidosis. El porcentaje de diagnóstico es alto (alrededor del 90 por ciento) en pacientes con enfermedad pulmonar aparente desde el punto de vista radiográfico (estadios II y III) y menor (alrededor del 70 por ciento) en enfermos con adenopatía hiliar sola (estadio I). La conveniencia de realizar una biopsia abierta después de una biopsia pulmonar transbronquial inespecífica dependerá de las características clínicas y radiográficas específicas de cada caso, del impacto que tendrá un diagnóstico más preciso en el tratamiento y de la evaluación del riesgo de la biopsia abierta en cada paciente. La frecuencia con la que se realiza una biopsia abierta de pulmón para determinar mejor las características histopatológicas de las formas no infecciosas de la enfermedad varía mucho entre los diferentes centros. El uso de la toracoscopia asistida por video en lugar de la biopsia abierta de pulmón no ha causado la reducción esperada en la morbilidad y el costo.⁷

Tabla 2 Eficacia diagnóstica de la biopsia pulmonar transbronquial

Enfermedades diagnosticadas con frecuencia por BPT

- Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa infecciosa
- Sarcoidosis
- Carcinoma linfagítico
- Carcinoma de células alveolares
- Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa inducida por talco

Enfermedades sospechadas por los hallazgos de la BPT

- Enfermedad inducida por citotóxicos
- Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
- Neumonía eosinofílica
- Neumonitis por hipersensibilidad

Enfermedades que no pueden diagnosticarse por BPT

- Fibrosis pulmonar idiopática
- Enfermedades que con frecuencia se confunden con fibrosis pulmonar idiopática
 - Granuloma eosinófilo
 - Linfangiomatosis
 - Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
 - Neumonitis por hipersensibilidad
 - Sarcoidosis (casos ocasionales)
 - Carcinoma linfagítico (casos ocasionales)

BPT - biopsia pulmonar transbronquial

TRATAMIENTO

Está indicada la inmunización contra los antígenos neumocócicos y anual contra la influenza. Los pacientes con un defecto obstructivo reversible pueden beneficiarse con el uso de broncodilatadores. La administración de oxígeno suplementario durante el reposo y el ejercicio puede aumentar la tolerancia del paciente al realizar sus actividades cotidianas.⁸

Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa de etiología conocida

ENFERMEDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

Se ha reportado que muchos medicamentos diferentes causan enfermedad pulmonar infiltrativa

difusa.^{9,10} Se ha calculado que la enfermedad pulmonar inducida por medicamentos afecta a varios cientos de miles de pacientes cada año. Para minimizar la morbilidad de ésta, es indispensable detectarla en etapas tempranas. La suspensión del agente agresor suele ser seguida de mejoría espontánea, mientras que el no detectar la relación causal entre el medicamento y la enfermedad pulmonar puede causar lesión pulmonar irreversible. Por desgracia, ciertos aspectos de la enfermedad inducida por medicamentos pueden dificultar el reconocimiento de esta relación causa-efecto. Primero, el número de diferentes medicamentos que causan enfermedad pulmonar infiltrativa difusa es muy grande como para recordarlos todos, y la enfermedad pulmonar suele ocurrir sólo en un pequeño porcentaje de los enfermos que reciben el medicamento. Segundo, el inicio de la enfermedad pulmonar puede ocurrir semanas a meses después de iniciado el fármaco. En el caso de los citotóxicos, los síntomas respiratorios comienzan muchas semanas después de la última exposición al agente agresor. Por último, los medicamentos que pueden causar enfermedad pulmonar infiltrativa difusa se prescriben con frecuencia para padecimientos que se asocian con un alto riesgo de la enfermedad. Por ejemplo, un paciente que recibe un agente quimiotáctico tiene mayor riesgo de infección y de infiltración tumoral en el pulmón. En forma semejante, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que causan enfermedad pulmonar parenquimatosa suelen prescribirse para las enfermedades del tejido conjuntivo que se asocian con enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. Por todos estos motivos, el médico debe estar muy alerta respecto a que la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa sea causada por medicamentos.

Fármacos citotóxicos

La enfermedad pulmonar infiltrativa difusa es una causa importante de morbilidad en pacientes bajo tratamiento por una neoplasia. En algunos casos el medicamento utilizado para tratar la neoplasia es la causa directa de las lesiones pulmonares. Algunos enfermos mueren por toxicidad inducida por medicamentos citotóxicos, y otros experimentan lesión permanente de la función pulmonar a pesar de ser curados de la neoplasia. La mayor parte de los fármacos empleados en el tratamiento de las neoplasias pueden causar enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. Los principales son la bleomicina, la ciclofosfamida, el metotrexate y las nitrosoureas. La ciclofosfamida y el metotrexate se utilizan cada vez más para el manejo de padecimientos no malignos, aunque en dosis mucho menores. La enfermedad pulmonar inducida por medicamentos ocurre con menos frecuencia a estas dosis más bajas, pero también puede existir.

Las características clínicas de la enfermedad pulmonar inducida por fármacos son inespecíficas. La tos y la disnea suelen ser prominentes, y la fiebre no es rara. La radiografía de tórax suele demostrar infiltrados intersticiales bilaterales y simétricos, aunque puede existir asimetría al principio de la enfermedad. La progresión del padecimiento, tanto clínica como radiográfica, es variable. Lo más frecuente es que el principio sea subagudo, con tos y disnea que se presentan en varias semanas. Puede verse también un inicio más explosivo, con datos de síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA) y una necesidad urgente de apoyo ventilatorio mecánico. En el otro extremo del espectro, puede existir fibrosis pulmonar por el tratamiento con bleomicina y otros agentes que se desarrolla en

forma insidiosa durante muchos meses.

Las características patológicas de la enfermedad inducida por fármacos citotóxicos son típicas, aunque no patognomónicas. Puede observarse infiltrado intersticial de células inflamatorias y fibrosis. Sin embargo, el dato más característico es que los neumocitos tipo II aumentan en número y muestran atipia importante. Esta característica patológica puede ser muy sugestiva de enfermedad inducida por fármacos citotóxicos en los casos pertinentes, pero pueden observarse cambios en las células tipo II con las infecciones virales graves y durante la fase de reparación del SIRPA.

Se observa un cuadro patológico un poco diferente cuando la enfermedad es causada por citarabina o metotrexate. La citarabina se ha asociado con una forma frecuentemente mortal de edema no cardiogénico. La enfermedad inducida por metotrexate se asocia con granulomas, alveolitis linfocítica y un aumento significativo en las células T cooperadoras.

El diagnóstico de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa inducida por fármacos citotóxicos se establece si existe la exposición previa al agente agresor, excluyendo una infección como causa del daño pulmonar y demostrando características patológicas que sean compatibles con la lesión inducida por citotóxicos. La relación temporal entre la exposición al fármaco y el inicio de la enfermedad pulmonar es variable. No es raro que exista un intervalo de unas pocas semanas entre la última exposición al medicamento y el inicio de los síntomas; en casos raros este intervalo puede ser hasta de varios meses. Las características clínicas y radiográficas de la enfermedad pulmonar inducida por un medicamento citotóxico son casi indistinguibles de las causadas por una infección oportunista. Por lo tanto, se requiere un enfoque agresivo para establecer el diagnóstico. El no detectar una etiología infecciosa mediante la broncoscopia aumenta la posibilidad de enfermedad inducida por fármacos, en especial si se observan los cambios característicos en las células tipo II en la muestra de biopsia transbronquial. Sin embargo, puede requerirse la biopsia abierta de pulmón para excluir con confianza una infección y establecer mejor las características histopatológicas de la lesión por medicamentos citotóxicos. Incluso con la biopsia a cielo abierto, el diagnóstico de enfermedad inducida por fármacos citotóxicos es inferencial si no se encuentran criterios patognomónicos para establecer el diagnóstico.

La enfermedad pulmonar inducida por medicamentos citotóxicos no se previene con facilidad, ya que estos fármacos casi siempre son indispensables para el tratamiento óptimo de alguna neoplasia potencialmente mortal. Para los pacientes con carcinoma testicular que reciben bleomicina, el riesgo de lesiones pulmonares parece relacionarse con la dosis. La vigilancia de la DLCO y la espirometría durante el tratamiento permite en algunos casos detectar la lesión pulmonar en forma temprana, de modo que el evitar mayor exposición al fármaco disminuya la posibilidad de daño pulmonar permanente y grave. Sin embargo, el tratamiento para el linfoma no-Hodgkin con bleomicina combinada con doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona causa enfermedad pulmonar infiltrativa difusa en forma no dependiente de la dosis, lo que anula los esfuerzos para prevenirla. Quizá la estrategia más eficaz para disminuir la morbilidad de la enfermedad inducida por citotóxicos no es prevenirla, sino diagnosticarla en una etapa tan temprana que pueda evitarse mayor exposición al fármaco, cambiando a

esquemas alternos de quimioterapia siempre que sea posible.

La eliminación de mayor exposición al medicamento es el aspecto crucial del tratamiento de la enfermedad pulmonar inducida por fármacos citotóxicos. Algunos reportes anecdóticos indican que el tratamiento con esteroides se asocia con rápida mejoría del intercambio de gases y normalización de las alteraciones radiográficas en algunos casos. Si la enfermedad inducida por medicamentos citotóxicos es muy severa o parece progresar a pesar de la suspensión del fármaco, es aconsejable administrar un periodo de tratamiento empírico con esteroides.

Fármacos no citotóxicos

La enfermedad pulmonar infiltrativa difusa puede ser causada por la exposición a una gran variedad de fármacos no citotóxicos, incluyendo antibióticos, agentes antiinflamatorios, antiarrítmicos y drogas ilícitas.¹⁰ Además, este padecimiento puede ser una manifestación del lupus eritematoso generalizado (LEG) inducido por medicamentos.

La nitrofurantoína es un agente antibacteriano utilizado principalmente para el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias y constituye una de las causas más frecuentes de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa inducida por fármacos.¹⁰ Puede presentarse toxicidad aguda o crónica, pero el síndrome agudo es mucho más común. La reacción pleuropulmonar aguda comienza dos a 10 días después de la exposición inicial al fármaco y se manifiesta por disnea, tos y fiebre. Ocurre pleuresía en una tercera parte de los enfermos. La radiografía de tórax muestra un patrón de infiltrado alveolar o intersticial, en ocasiones acompañado de derrame pleural. Puede observarse eosinofilia en sangre periférica. El padecimiento se diagnostica por el antecedente de exposición reciente a nitrofurantoína y resolución espontánea de los datos clínicos y radiográficos después de uno a cuatro días de suspendido el medicamento. La velocidad de resolución es mucho más rápida que en el caso de una infección y sirve para establecer el diagnóstico con un alto grado de certeza. La toxicidad crónica no se asocia con síntomas sistémicos y tiene un cuadro clínico y radiográfico indistinguible de la fibrosis pulmonar idiopática. Si no existe mejoría en dos a tres meses después de suspender el fármaco, está indicado el tratamiento con esteroides.

Amiodarona La amiodarona es un agente antiarrítmico que se utiliza principalmente para el tratamiento de la taquiarritmia ventricular refractaria. Este fármaco se asocia con diversos efectos tóxicos dependientes de la dosis sobre diferentes órganos, pero la principal limitación a su uso es la toxicidad pulmonar, que ocurre en alrededor del 5 a 7 por ciento de los casos. La toxicidad pulmonar inducida por amiodarona suele caracterizarse por tos y disnea que en un principio se atribuyen a insuficiencia cardíaca congestiva. Los síntomas sistémicos, incluyendo la fiebre leve, no son raros. La radiografía de tórax puede mostrar un infiltrado intersticial simétrico y bilateral semejante al observado en otros tipos de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. Sin embargo, no son raros otros patrones radiográficos, que pueden incluir alteración unilateral o enfermedad aislada del lóbulo superior, este último hallazgo sugiere tuberculosis. En ocasiones se presenta derrame pleural. El diagnóstico de

enfermedad pulmonar inducida por amiodarona se establece principalmente al excluir otras causas probables de enfermedad pulmonar, en especial la infección y la insuficiencia cardíaca. La broncoscopia con LBA y biopsia es útil para excluir la infección y también demuestra la presencia de los llamados macrófagos espumosos con inclusiones laminares (que se observan bajo microscopía electrónica). Estos cambios en los macrófagos indican exposición a la amiodarona, pero no demuestran que este fármaco sea la causa del proceso pulmonar porque se encuentran cambios semejantes en individuos asintomáticos que reciben el medicamento.

La suspensión del medicamento es la base del tratamiento, pero los esteroides parecen haber sido útiles en algunos casos seleccionados. Es interesante que existen varias notificaciones de enfermedad pulmonar aguda inducida por amiodarona en pacientes que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos menores, como la colocación de un desfibrilador automático o la angiografía pulmonar. Con frecuencia la enfermedad tiene un curso fulminante, y la evolución llega a ser mortal. Debido a que la vida media del medicamento es de varias semanas, los pacientes sometidos a estos procedimientos tienen aún riesgo de lesión pulmonar aguda si el medicamento se suspendió solo uno a dos meses antes del procedimiento.

Oro y penicilamina El oro y la penicilamina, utilizadas principalmente para el tratamiento de la artritis reumatoide y otras enfermedades del tejido conjuntivo, pueden causar enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. Puede ser difícil determinar si el daño pulmonar es causado por el agente terapéutico o por la enfermedad subyacente, incluso con una biopsia a cielo abierto de pulmón. Se aconseja en estos casos la suspensión del medicamento, junto con el tratamiento empírico con esteroides si los síntomas son graves. La penicilamina también ha sido implicada en casos de hemorragia alveolar difusa con glomerulonefritis, LEG inducido por medicamentos y panbronquiolitis con obstrucción grave de las vías respiratorias.

Drogas ilícitas Las drogas ilícitas pueden también causar enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. Puede existir granulomatosis inducida por talco y fibrosis pulmonar por la inyección de cristales y anfetaminas disueltas, o por pastillas de narcóticos que tienen talco como excipiente. La enfermedad puede progresar años después de la última exposición, quizá porque el talco persiste en los pulmones y continúa ocasionando una respuesta inflamatoria. La biopsia abierta o transbronquial demuestra inflamación granulomatosa con partículas abundantes de talco, que pueden ser observadas por microscopía polarizada. El no analizar los granulomas con microscopio polarizado puede ocasionar un diagnóstico erróneo de sarcoidosis. El diagnóstico puede también hacerse al detectar talco en la retina. La heroína puede causar edema pulmonar agudo, pero no causa per se una enfermedad pulmonar infiltrativa crónica difusa. La cocaína también se ha asociado a edema pulmonar agudo, y se ha reportado que causa hemorragia alveolar difusa y un síndrome de infiltrado pulmonar con eosinofilia. Las reacciones pulmonares relacionadas con la cocaína no ocasionan lesiones crónicas.

L-triptofano El síndrome de mialgia-eosinofilia relacionado con L-triptofano, una enfermedad caracterizada por mialgias severas, fatiga y diversas erupciones, puede tener también manifestaciones

pulmonares . Muchos pacientes con este síndrome refieren disnea, y se han observado infiltrados intersticiales bilaterales, bronquiolitis folicular, hipertensión pulmonar y derrames pleurales. Las pruebas de función pulmonar revelan restricción con reducción en la capacidad de difusión, hipoxemia y evidencia de debilidad de los músculos respiratorios. Las biopsias pulmonares muestran inflamación intersticial con eosinofilia parenquimatosa y vasculitis prominente de los vasos pequeños. Algunos pacientes con este síndrome han respondido a esteroides. Dos años después del inicio la mayoría de los síntomas han mejorado o desaparecido.¹¹

NEUMOCONIOSIS

La exposición ambiental o laboral a material particulado puede causar varias neumoconiosis que se manifiestan como asma, bronquitis crónica o enfermedad parenquimatosa difusa (sobre todo intersticial). Estas neumoconiosis incluyen asbestosis, silicosis, neumoconiosis del trabajador de carbón (NTC) y beriliosis.

Asbestosis

La exposición a asbesto, un silicato usado para aislamiento en superficies de fricción y para endurecer materiales, se asocia con el desarrollo de cambios pleurales (placas y derrame), mayor incidencia de neoplasias (carcinoma broncogénico y mesotelioma) y fibrosis intersticial difusa. Solo la fibrosis intersticial difusa se denomina asbestosis.

La asbestosis se caracteriza por disnea de inicio gradual 20 a 30 años después de la exposición al asbesto. Suele existir tos, pero ésta es no productiva a menos que el paciente haya sido fumador y tenga una bronquitis crónica asociada. Pueden auscultarse estertores finos al final de la inspiración antes de que existan alteraciones en la radiografía de tórax, y es común la presencia de dedos en palillo de tambor. En la fase tardía de la asbestosis se desarrollan signos de cor pulmonale.

Al principio de la enfermedad la radiografía de tórax puede ser normal, pero gradualmente aparecen sombras lineales, pequeñas e irregulares, en las porciones inferiores de los campos pulmonares. La captación pulmonar de galio-67 puede estar aumentada, pero es inespecífica. Las pruebas de función pulmonar suelen mostrar restricción, reducción en la DLCO e hipoxemia inducida por el ejercicio. El diagnóstico de asbestosis se realiza cuando un paciente tiene historia de exposición a asbestos, placas pleurales (indicador objetivo de la exposición) y, en casos dudosos, exceso de asbesto en las muestras obtenidas (por LBA, biopsia pulmonar transbronquial o biopsia abierta). No existe tratamiento específico para los pacientes con asbestosis.

Silicosis

La silicosis es una enfermedad pulmonar fibrótica crónica causada por la exposición a sílice cristalino libre. Se ha demostrado la exposición laboral significativa a sílice en la industria minera, el corte, pulido

y esculpido de piedra, el trabajo de fundición y la limpieza abrasiva (con arena). Se requiere la exposición durante alrededor de 5 años para el desarrollo de la silicosis, a menos que la exposición sea muy intensa. Existen dos formas de silicosis: la nodular simple, en la que muchos pacientes están asintomáticos o sufren solo de bronquitis crónica secundaria al uso de tabaco, y la fibrosis progresiva masiva (FPM), en la que se desarrolla disnea incapacitante. No suelen existir datos físicos. Desde el punto de vista radiográfico la silicosis nodular simple se caracteriza por opacidades difusas, redondas y pequeñas que tienden a ser más prominentes en los lóbulos superiores. Puede observarse crecimiento hilar, y en ocasiones las llamadas calcificaciones en cascarón de huevo. En los pacientes con FPM las opacidades coalescen para formar masas grandes e irregulares. La función pulmonar en los pacientes con silicosis nodular simple puede ser normal o manifestarse por un patrón mixto de obstrucción y restricción. En los enfermos que tienen FPM se desarrolla restricción e hipoxemia severas, así como hipertensión pulmonar.

La tuberculosis y las infecciones por micobacterias atípicas, que ocurren con mayor frecuencia en los enfermos con silicosis, pueden confundirse con progresión de la silicosis, y el diagnóstico definitivo es difícil. Debido a que la inmunidad mediada por células parece ser normal en los pacientes con silicosis, la prueba cutánea de tuberculina puede ser muy útil para identificar a los pacientes en los que debe investigarse el diagnóstico de tuberculosis.

El diagnóstico de silicosis casi siempre se realiza si un paciente tienen antecedente de exposición y una radiografía de tórax compatible. En los casos atípicos la presencia de sílice en el LBA o en las muestras de biopsia de pulmón pueden establecer el diagnóstico y excluir el de tuberculosis y carcinoma.

Se ha pensado que la silicosis es intratable, aunque un reporte sugiere que los esteroides por vía oral disminuyen la inflamación y mejoran la función pulmonar.¹² La prevención de la mayor exposición al sílice y el tratamiento de la tuberculosis activa son aspectos muy importantes en la atención al paciente.

Neumoconiosis del trabajador de carbón

La NTC es una causa poco frecuente de fibrosis pulmonar en los trabajadores que están expuestos a polvo de carbón y grafito. La mayoría de estos pacientes son mineros que con frecuencia han trabajado bajo la superficie. La influencia del tabaquismo y de materiales como el sílice en la producción de los síntomas respiratorios es motivo de controversia. Muchos pacientes con NTC tienen tos crónica que en ocasiones es productiva, con expectoración gris o negra, y que puede ser causada por bronquitis crónica que se relaciona con polvo de tabaco o carbón. En forma semejante a la silicosis, la NTC incluye a la forma simple y a la FPM. La primera no se asocia con una mayor incidencia de disnea, mientras que la fibrosis progresiva masiva se caracteriza por disnea severa. Los cambios radiográficos de la forma simple consisten en opacidades pequeñas y redondeadas. Cuando las opacidades son mayores de 1 cm se clasifican en forma arbitraria como FPM. La NTC no progresa si se elimina la exposición al polvo, mientras que la FPM progresa aún después de suspendida la exposición. No existe tratamiento específico para ninguna forma de NTC.

Beriliosis

El berilio es un metal raro que se usa en las industrias de alta tecnología moderna por su bajo peso, su alto punto de fundición, su resistencia tensil, sus excelentes propiedades aislantes y su capacidad para retardar la fisión nuclear. La exposición de alta intensidad al berilio puede ocasionar una bronquitis aguda y neumonitis químicas, que son muy raras en la actualidad por los controles ambientales tan estrictos. Sin embargo, aún se ve con frecuencia beriliosis crónica. Esta se caracteriza por enfermedad granulomatosa multisistémica que tiene muchas semejanzas con la sarcoidosis y que ocurre meses a años después de la exposición. El número de casos crónicos parece estar disminuyendo, quizá por una mayor atención hacia la enfermedad y por los controles ambientales. Se piensa que el berilio se une a proteínas del huésped que son transportadas por todo el organismo, estos complejos de berilio-proteína estimulan una respuesta de hipersensibilidad tardía, que produce inflamación granulomatosa en los sitios de actividad de la enfermedad.

Los síntomas de la beriliosis son disnea, tos, dolor torácico, fatiga, pérdida de peso y artralgias. Los estertores no son comunes al inicio. Los datos radiográficos, que pueden preceder a los síntomas clínicos, incluyen opacidades nodulares e irregulares mal definidas que en ocasiones se asocian con adenopatía hiliar. Al progresar la enfermedad los pulmones disminuyen de tamaño y adquieren el aspecto de un panal de abejas. Las pruebas de función pulmonar pueden ser normales; sin embargo, con más frecuencia se caracterizan por una baja DLCO con o sin restricción o demuestran obstrucción leve. Otras alteraciones incluyen hiperuricemia, hipercalcemia, hipercalciuria y aumento en la concentración sérica de ECA.

Los criterios diagnósticos incluyen una historia bien demostrada de exposición o la demostración de berilio en exceso en muestras obtenidas del paciente, evidencia radiográfica y en las pruebas de función pulmonar de una enfermedad de vías respiratorias bajas compatible con beriliosis, y la demostración de inflamación granulomatosa en el pulmón, los ganglios linfáticos y otras áreas de actividad de la enfermedad. La diferenciación entre beriliosis y sarcoidosis puede ser difícil. Debe pensarse en el diagnóstico de sarcoidosis por la presencia de uveítis y eritema nodoso, adenopatía hiliar sin infiltrados parenquimatosos o por mejoría después de un periodo breve de administración de esteroides. Es más posible el diagnóstico de beriliosis si existe una prueba de transformación de linfocitos positiva, realizada en la sangre o células obtenidas por LBA, que se positiviza en respuesta a compuestos de berilio.

El paso más importante en el tratamiento de la beriliosis es la prevención de una mayor exposición. Se piensa que los esteroides mejoran la evolución de la enfermedad, pero estos agentes deben administrarse de por vida.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

El término de neumonitis por hipersensibilidad se refiere a una enfermedad pulmonar intersticial que

resulta de la inhalación de antígenos orgánicos. Parece ser que la patogenia de la neumonitis por hipersensibilidad tiene una base inmunológica y no es resultado de una lesión tóxica directa al pulmón por la sustancia inhalada. Varios antígenos orgánicos causan este síndrome, pero la forma más frecuente de neumonitis por hipersensibilidad, llamada pulmón del granjero, es causada por la inhalación de *Actinomyces* termofílico, que está presente en el heno o granos enmohecidos. Otras causas frecuentes de neumonitis por hipersensibilidad son la enfermedad de criadores de palomas y de criadores de pájaros, en la que las proteínas séricas de las palomas o periquitos, al ser inhaladas, inducen el síndrome. La enfermedad pulmonar por humidificadores es un tipo de neumonitis por hipersensibilidad causada por la exposición a sistemas de ventilación contaminados. El antígeno responsable en estos casos es, como en el pulmón del granjero, un organismo *Actinomyces* termofílico, pero puede incluir también organismos *Aureobasidium* y varias amibas. Las otras formas de neumonitis de hipersensibilidad además del pulmón del granjero, la enfermedad de criadores de palomas, la enfermedad de cuidadores de pájaros y la enfermedad por humidificadores, son muy poco frecuentes y suelen resultar de la exposición a antígenos en ocupaciones arcaicas (v.gr., corte de paprika y amortajamiento de momias).

Patogenia y patología

La patogenia de la neumonitis por hipersensibilidad no se conoce bien. La hipótesis actual consiste en que el material inhalado causa la activación directa de la vía alterna del complemento, ocasionando la formación de factores quimiotácticos para neutrófilos y, en consecuencia, una alveolitis neutrofílica aguda. Los productos de la activación del complemento estimulan también a los macrófagos alveolares para producir monocinas, causando una secuencia de eventos que al final provoca formación de granulomas.

Los cambios patológicos en la neumonitis por hipersensibilidad han sido bien definidos al examinar biopsias de pulmón a cielo abierto de gran número de pacientes con pulmón del granjero. Todos los pacientes tienen una neumonitis intersticial, y dos tercios muestran granulomas aislados. Puede ocurrir fibrosis en las formas más crónicas de la enfermedad, y hasta el 50 por ciento de los pacientes tiene bronquiolitis obliterante. El cuadro patológico de la neumonitis intersticial linfocítica con formación de granulomas y bronquiolitis obliterante es característico de la neumonitis por hipersensibilidad [ver figura 2]. Los estudios de LBA han determinado el tipo de población linfocitaria en el pulmón, y han demostrado que los linfocitos predominantes son de la subclase T supresora-citotóxica. Esta inversión en la relación entre células T cooperadoras y supresoras-citotóxicas en la neumonitis por hipersensibilidad contrasta con el predominio de células T cooperadoras en los pacientes con sarcoidosis. El hallazgo de una alveolitis linfocítica intensa con inversión de la relación entre células T cooperadoras-citotóxicas sugiere neumonitis por hipersensibilidad, pero este patrón no puede considerarse específico porque puede observarse en otros padecimientos (v.gr., FPI asociada con alveolitis linfocítica).

Figura 2
Neumonitis por hipersensibilidad

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La neumonitis por hipersensibilidad existe básicamente en dos formas clínicas distintas: aguda y crónica.

La neumonitis aguda por hipersensibilidad se caracteriza por fiebre, calosfríos, tos, disnea y malestar, que ocurren típicamente 4 a 8 horas después de la exposición antigénica. La mayoría de los pacientes con neumonitis aguda por hipersensibilidad mejoran en forma espontánea a menos que persista la exposición al antígeno. En ocasiones el paciente presenta un episodio más grave caracterizado por hipoxemia e insuficiencia respiratoria considerable que requiere hospitalización. Debido a la importancia de los síntomas sistémicos durante el episodio agudo, puede pensarse en forma equivocada que el paciente tiene una infección respiratoria. Ante la exposición continua al antígeno inhalado (por ejemplo, en una granja) el paciente puede tener episodios diarios de neumonitis aguda, que se superponen unos con otros. Si ocurre este patrón sintomático, el granjero podrá referir que ha tenido una enfermedad gripal durante varias semanas. Los síntomas respiratorios como tos y sibilancias, que ocurren inmediatamente después de la exposición a material orgánico, no deben atribuirse a neumonitis por hipersensibilidad, sino a una respuesta irritante dentro de las vías respiratorias.

En la neumonitis crónica por hipersensibilidad no suele haber síntomas generales, sino que el cuadro clínico se caracteriza por disnea crónica y tos durante el ejercicio. La presentación clínica es la de cualquier enfermedad pulmonar intersticial de etiología incierta.

No existe una sola prueba que pueda utilizarse para establecer el diagnóstico inequívoco de neumonitis por hipersensibilidad. Por lo tanto, deberá analizarse la combinación de la historia clínica, los estudios serológicos y la exclusión de otras causas posibles. La historia de episodios previos de neumonitis aguda por hipersensibilidad es de gran valor diagnóstico. Al realizar la historia, el clínico debe enfocarse a establecer la presencia de una exposición antigénica relevante y a tratar de determinar si esta exposición ha causado síntomas típicos agudos varias horas después. Este tipo de antecedente es más frecuente cuando existe una exposición intensa (v.gr., heno mohoso o un palomar), pero es menos frecuente en casos de exposición de baja intensidad (v.gr., un humidificador o un solo pájaro). En esta última circunstancia la exposición es más o menos continua y es muy difícil establecer una relación causal entre la exposición al antígeno y los síntomas. Los pacientes deben ser interrogados en forma cuidadosa sobre si los síntomas se resolvieron cuando estuvieron de vacaciones o alejados de la posible fuente de exposición. Por lo menos el 50 por ciento de los pacientes con la forma crónica de la enfermedad niega antecedente de episodios agudos. Es posible que éstos sí hayan ocurrido, pero que el paciente haya atribuido los síntomas a una infección de las vías respiratorias. El paciente puede mejorar en forma espontánea cuando se le hospitaliza para evaluarle por el padecimiento respiratorio, sólo para presentar

recurrencia de los síntomas en cuanto regresa a su casa. Este tipo de antecedente debe siempre despertar la sospecha de una neumonitis por hipersensibilidad como causa de los síntomas.

La apariencia radiográfica del tórax en un paciente con enfermedad aguda varía desde la ausencia de cambios hasta infiltrados alveolares o lobares. Al desarrollarse la enfermedad crónica puede observarse un infiltrado reticular, nodular o combinado, lo mismo que fibrosis si la exposición al antígeno continúa. La TCAR, que es más sensible que la radiografía de tórax, puede sugerir el diagnóstico y distinguir la neumonitis por hipersensibilidad de otros tipos de enfermedad pulmonar difusa.¹³

Los estudios serológicos son útiles para determinar si ha existido exposición a un antígeno específico. Casi todos los pacientes con pulmón del granjero y enfermedad de criadores de palomas tienen anticuerpos contra organismos *Actinomyces* termofílicos y suero de palomas, respectivamente. Sin embargo, los anticuerpos pueden también existir en el suero de un porcentaje significativo de individuos expuestos y asintomáticos. Por lo tanto, la presencia de anticuerpos en el suero no establece el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad, sino que demuestra que ha existido exposición significativa al antígeno.

Los enfermos que sufren neumonitis por hipersensibilidad subaguda o crónica deben ser sometidos a una broncoscopia diagnóstica con lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia transbronquial. El líquido del lavado en la neumonitis por hipersensibilidad suele mostrar linfocitosis intensa, con más de 50 por ciento de linfocitos. Como se mencionó antes, estos son principalmente linfocitos T supresores-citotóxicos. Al pasar el tiempo desde la última exposición al antígeno el LAB tiende a normalizarse.¹⁴ Se espera que la biopsia pulmonar transbronquial muestre una neumonitis intersticial inespecífica en la mayoría de los enfermos; sin embargo, puede no haber evidencia de granulomas ni de bronquiolitis obliterante. Incluso en las dos terceras partes de los casos en los que existen granulomas las lesiones están más aisladas que los granulomas sarcoides y, por lo tanto, no es tan probable demostrarlas en la biopsia transbronquial. La biopsia de pulmón a cielo abierto suele reservarse para casos especialmente difíciles y confusos, en los que no puede establecerse el diagnóstico con base en la historia clínica, los estudios serológicos y la broncoscopia. Pocos pacientes que tienen neumonitis por hipersensibilidad requerirán de una biopsia a cielo abierto para establecer el diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento de la neumonitis por hipersensibilidad incluye principalmente suspender la exposición al agente causal. Esto es relativamente fácil en el caso de la enfermedad pulmonar por un humidificador o por cuidado de pájaros, pero es más difícil en pacientes con pulmón del granjero. En ocasiones los granjeros pueden contar con un ayudante que realice las labores que incluyan exposición al heno enmohecido. Las mejoras en las técnicas de trabajo en el campo, con mejor ventilación, y la atención cuidadosa a otros factores que puedan disminuir el contenido de humedad del heno, reducirán en forma significativa la carga antigénica. Es adecuado referir al paciente a una institución que trate enfermedad pulmonar por agricultura.

Los esteroides se utilizan principalmente para la neumonitis aguda por hipersensibilidad que se caracteriza por síntomas sistémicos graves y alteraciones en el intercambio de gases. Los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad subaguda o crónica pueden mejorar con más rapidez si se les administra tratamiento con esteroides durante varias semanas. Mientras se administran los esteroides debe intentarse eliminar al máximo la exposición antigénica. De otro modo, los síntomas serán enmascarados por el uso de los esteroides y la exposición al antígeno aumentará la lesión pulmonar. Cuando cesa la exposición al antígeno la mayoría de los pacientes mejoran en forma espontánea. Los pacientes que están ya en la fase fibrótica de la enfermedad pueden no mejorar mucho, y existe un pequeño número de pacientes que parece empeorar a pesar de que, aparentemente, se haya eliminado el antígeno. En este último caso puede ser útil vigilar los niveles séricos de anticuerpos porque, si no existe mayor exposición, estos deben disminuir en forma gradual. Un título que no cambia o que aumenta puede sugerir que la exposición al antígeno continúa.

ENFERMEDAD PULMONAR INFILTRATIVA DIFUSA MALIGNA

La afección difusa del pulmón por una neoplasia ocurre en la carcinomatosis linfangítica, el cáncer de células alveolares, el linfoma y la leucemia. La carcinomatosis linfangítica pulmonar es causada con más frecuencia por adenocarcinomas, y menos por cánceres epidermoides. Los adenocarcinomas suelen originarse en la mama, el aparato digestivo o el pulmón. Los síntomas atribuibles al tumor linfangítico, tos y disnea, son los mismos que los de la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. Sin embargo, el padecimiento progresa con mucho más rapidez que otras enfermedades intersticiales pulmonares, y es rara la supervivencia por más de 3 a 6 meses. La radiografía de tórax muestra infiltrados reticulares o reticulonodulares bilaterales, y con frecuencia líneas B de Kerley. Este último dato debe hacer sospechar, en ausencia de insuficiencia cardíaca, que una neoplasia es responsable del padecimiento pulmonar. También puede observarse derrame pleural y adenopatía hiliar. Con menos frecuencia la carcinomatosis linfangítica se presenta con afección unilateral o con una radiografía de tórax totalmente normal a pesar de que la disnea y la hipoxemia sean graves. En pacientes con carcinomatosis linfangítica pero con radiografía de tórax normal, con frecuencia se encuentran células tumorales abundantes en los pequeños vasos pulmonares, que pueden en ocasiones causar hipertensión pulmonar severa (síndrome de embolia tumoral). El diagnóstico suele hacerse por broncoscopía, ya sea por LBA o con biopsia transbronquial. Un método alternativo para establecer el diagnóstico es por examen citológico de la sangre aspirada a través del catéter arterial pulmonar en cuña. Esta técnica puede considerarse como opción para los pacientes con disnea muy severa en los que el cateterismo cardíaco derecho puede tolerarse mejor que una broncoscopía. En ocasiones se requiere biopsia abierta de pulmón para diagnosticar la carcinomatosis linfangítica.

El carcinoma de células alveolares puede manifestarse como un nódulo o masa único, nódulos múltiples, o como una enfermedad ocupativa del espacio aéreo que puede ser focal, multifocal o difusa. Cuando el tumor es difuso el diagnóstico diferencial incluye causas no malignas de ocupación alveolar difusa, como el edema pulmonar, y la proteinosis, sarcoidosis y hemorragia alveolares. El diagnóstico de carcinoma de

células alveolares se establece por broncoscopía con LBA y biopsia transbronquial.

Los linfomas y la leucemia pueden causar enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. La afección linfomatosa del parénquima pulmonar suele observarse en asociación con linfadenopatía mediastinal y evidencia de linfoma extratorácico.¹⁵ En casos raros la enfermedad pulmonar aislada es la manifestación inicial del linfoma. Cuando la leucemia subyacente está mal controlada puede observarse infiltración leucémica del pulmón, que puede contribuir a la muerte al causar insuficiencia respiratoria. El diagnóstico de infiltración leucémica o linfomatosa del pulmón puede requerir de una biopsia a cielo abierto para establecer en forma adecuada el tipo de proceso infiltrativo y excluir por completo una infección. Sin embargo, en algunos casos la broncoscopía es suficiente para establecer el diagnóstico.

Enfermedad infiltrativa difusa de causa desconocida

SARCOIDOSIS

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida que se caracteriza desde el punto de vista patológico por la presencia de granulomas no caseosos en varios tejidos. Aunque casi cualquier órgano puede afectarse, la gran mayoría de los pacientes solicitan atención médica por afección intratorácica que se manifiesta por síntomas respiratorios o por alteraciones asintomáticas en la radiografía de tórax. Menos del 5 por ciento de los pacientes con sarcoidosis tienen una radiografía de tórax normal. Además, la morbimortalidad que se asocia con la sarcoidosis se debe principalmente a afección pulmonar. Por lo tanto, es adecuado considerar a esta enfermedad como un padecimiento de las vías respiratorias y que puede tener manifestaciones extrapulmonares.

Muchos padecimientos infecciosos y no infecciosos se asocian con formación de granulomas y un cuadro histopatológico indistinguible de sarcoidosis. Por lo tanto, aunque las características clínico-patológicas en cada paciente sean muy sugestivas de sarcoidosis, el diagnóstico requiere de la exclusión de otras enfermedades que causen granulomas. Ejemplos de padecimientos con características clínico-patológicas idénticas a las de la sarcoidosis son la beriliosis y la histoplasmosis [*ver antes*, Estudio del paciente con enfermedad pulmonar infiltrativa difusa].

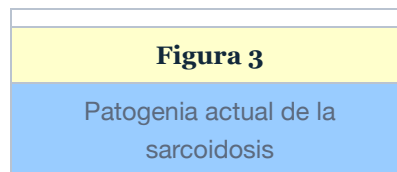
Epidemiología

La sarcoidosis ocurre en todo el mundo y grupos étnicos, pero existen importantes diferencias regionales y étnicas en su incidencia y prevalencia. Por ejemplo, en los Estados Unidos la sarcoidosis es 10 veces más frecuente entre afroamericanos que entre blancos, además de más severa. Sin embargo, esta mayor prevalencia no se observa entre los negros en Europa. Se ha calculado que la prevalencia de la sarcoidosis en los Estados Unidos puede ser entre uno en 10,000 y uno en 2,500. La enfermedad es más frecuente en individuos entre 20 y 40 años de edad, pero puede presentarse en niños y ancianos. La sarcoidosis tiene una frecuencia muy similar en ambos sexos, con una ligera mayor prevalencia entre las mujeres. En algunos casos se ha reportado sarcoidosis familiar; con menos frecuencia se ha notificado de un

matrimonio con el padecimiento, lo que podría sugerir un factor ambiental común en ciertos casos.

Patogenia

Existe una secuencia específica de eventos que causan la formación del granuloma en la sarcoidosis¹⁶ [ver figura 3]. La expansión de la población de linfocitos T cooperadores en los pulmones parece ocurrir por la activación de linfocitos T por macrófagos a través de interleucina -1 (IL-1), con la consecuente liberación de interleucina-2 (también conocida como factor de crecimiento de linfocitos T) por la célula T cooperadora. La IL-2 causa replicación de la población de células T existente. Esta población de linfocitos T cooperadores, que están muy aumentados en número y nivel de actividad, recluta monocitos de la sangre periférica hacia el pulmón al liberar un factor quimiotáctico de monocitos, participando así en la formación del granuloma. Los monocitos se convierten en macrófagos tisulares y, al final, en células epitelioides y células gigantes multinucleadas, que forman el centro del granuloma. Otro efecto de la población expandida y activada de linfocitos T cooperadores en los sitios de actividad de la enfermedad es que la estimulación local de linfocitos B produce inmunoglobulinas, que causan la hipergamaglobulinemia que con frecuencia se observa en este padecimiento.



Manifestaciones clínicas de la sarcoidosis intratorácica

Las manifestaciones más frecuentes de la sarcoidosis intratorácica son la linfadenopatía y la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. Se ha creado un sistema de estadificación con base en la presencia o ausencia de estas dos manifestaciones en la radiografía: estadio I, solo linfadenopatía hiliar bilateral; estadio II, linfadenopatía hiliar bilateral y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa; y estadio III, solo enfermedad pulmonar infiltrativa difusa [ver figura 4]. Los síntomas secundarios a la afección del parénquima pulmonar incluyen disnea y tos. Se encuentran alteraciones en la función respiratoria en casi todos los pacientes sintomáticos y en algunos asintomáticos. Las anomalías fisiológicas en los enfermos con sarcoidosis sintomática consisten en forma típica en reducción de la Dlco y de la capacidad vital sin obstrucción al flujo del aire. La Dlco suele alterarse antes de la capacidad vital, pero ambas medidas se modifican en las personas con síntomas moderados a severos. La obstrucción al flujo del aire es relativamente rara, excepto en pacientes con enfermedad avanzada o con afección endobronquial de vías respiratorias grandes. En casos raros los granulomas endobronquiales difusos en las vías respiratorias pequeñas causan una alteración de predominio obstructivo en pacientes con enfermedad en estadio I.

Figura 4a Sarcoidosis	Figura 4b Sarcoidosis	Figura 4c Sarcoidosis

La mayoría de los enfermos con sarcoidosis en estadio I están asintomáticos y la enfermedad se detecta en una radiografía de tórax de rutina. Cuando la enfermedad en estadio I es sintomática, los síntomas suelen ser extrapulmonares, y consisten en fiebre, malestar general, artralgias o eritema nodoso. La presencia de fiebre, adenopatía hiliar bilateral, artralgias o artritis y eritema nodoso se conoce como síndrome de Löfgren. Alrededor del 10 por ciento de los enfermos con enfermedad en estadio I tienen evidencia de afección extrapulmonar (v.gr., ocular, del sistema nervioso o de las glándulas lacrimales). Alrededor del 75 por ciento de los enfermos con sarcoidosis en estadio I están en remisión a los 2 años después del comienzo. El eritema nodoso como forma inicial de presentación aumenta la posibilidad de remisión espontánea. Los enfermos en los que la linfadenopatía hiliar bilateral no remite en 2 años pueden permanecer estables, tener remisión espontánea más tarde, o desarrollar enfermedad pulmonar progresiva. No más de 10 a 15 por ciento de los enfermos desarrollan un padecimiento pulmonar progresivo.

La frecuencia de los síntomas es más alta en pacientes con enfermedad en estadio II, pero los casos asintomáticos no son raros. Los síntomas pueden ser principalmente de tipo general, como en el estadio I, o pueden originarse de la afección pulmonar. No es raro que existan alteraciones radiográficas extensas asociadas con síntomas respiratorios mínimos. Alrededor del 50 por ciento de los pacientes con sarcoidosis en estadio II tendrán remisión a los 2 años después del inicio. Existe más probabilidad de que la enfermedad en estadio II sea progresiva y siga una evolución sintomática crónica que la enfermedad en estadio I.

En el 5 a 15 por ciento de los pacientes se encuentra enfermedad en estadio III en el momento del diagnóstico. Los síntomas respiratorios son frecuentes pero, como en la enfermedad en estadio II, la radiografía de tórax puede verse mucho peor que el paciente. Sólo una tercera parte de los pacientes con sarcoidosis en estadio III tendrán remisión a los 2 años después de su presentación. Es frecuente la evolución crónica que causa fibrosis pulmonar. Ciertas manifestaciones extrapulmonares de la sarcoidosis crónica, como la enfermedad cutánea infiltrativa, son mucho más frecuentes en los pacientes con enfermedad en estadio III que en los enfermos en estadio I o II. La evolución crónica de la enfermedad en estadio III no es sorprendente porque los pacientes que son diagnosticados en esta etapa pueden representar a los que antes tuvieron linfadenopatía hiliar bilateral (estadios I y II) y que no tuvieron una remisión espontánea.

Entre las manifestaciones poco usuales de la sarcoidosis intratorácica se incluyen el derrame pleural, los infiltrados alveolares, las opacidades nodulares grandes, la cavitación, las atelectasias y la calcificación. La afección pleural ocurre en 1 a 4 por ciento de los pacientes y consiste en derrame pleural o

engrosamiento de la pleura visceral y parietal. Los derrames pocas veces son importantes y suelen contener un alto porcentaje de linfocitos. La biopsia pleural demuestra granulomas, y el principal diagnóstico diferencial a tener en cuenta en pacientes con sarcoidosis pleural es la tuberculosis. La sarcoidosis alveolar tiene varias presentaciones que van desde infiltrados en parches en pacientes asintomáticos hasta áreas extensas de consolidación del espacio aéreo en enfermos con insuficiencia respiratoria. Pueden observarse nódulos de 2 a 10 cm de diámetro, que en algunas ocasiones se cavitan. El diagnóstico diferencial de la sarcoidosis nodular incluye a las infecciones micóticas, la tuberculosis y, en especial, los tumores metastásicos. Las atelectasias son causadas por sarcoidosis endobronquial. La calcificación de los ganglios linfáticos es una manifestación tardía de la enfermedad, que se observa en el 5 por ciento de los pacientes.

Es probable que la granulomatosis sarcoide necrosante, caracterizada por masas de granulomas confluentes con cierto grado de vasculitis, sea una variante de la sarcoidosis. Ambos trastornos parecen tener muchas características en común, incluyendo linfadenopatía hiliar e inflamación granulomatosa extrapulmonar.

Manifestaciones clínicas de la sarcoidosis extratorácica

Casi cualquier órgano puede afectarse en la sarcoidosis. Aunque la sarcoidosis extratorácica es mucho menos frecuente como causa de morbilidad que la intratorácica, puede dominar el cuadro clínico en algunos pacientes.

El eritema nodoso, una paniculitis no granulomatosa, es la manifestación cutánea más frecuente de la sarcoidosis. Más del 90 por ciento de los pacientes con sarcoidosis que desarrollan eritema nodoso tienen una radiografía en estadio I; el otro 10 por ciento está en estadio II. Ocurren lesiones cutáneas granulomatosas en el 10 a 30 por ciento de los pacientes, en especial en los afroamericanos en los Estados Unidos. El lupus pernio es una lesión amoratada y edematosa sobre la nariz, mejillas, pabellones auriculares, dedos de manos y pies, labios o rodillas, que puede desfigurar a la persona. Las placas cutáneas tienden a ser violáceas, angulares y planas, con borde elevado. También pueden observarse placas semejantes a psoriasis. Los nódulos pueden ser elevados o encontrarse dentro del tejido subcutáneo. Como regla, estas manifestaciones cutáneas granulomatosas de la sarcoidosis se observan en la enfermedad pulmonar en estadio III que es crónica y persistente.

Ocurre afección ocular en alrededor del 25 por ciento de los pacientes con sarcoidosis. El tracto uveal es el más afectado, y la sarcoidosis es responsable del dos a cuatro por ciento de todos los casos de uveítis. La enfermedad del tracto uveal anterior con uveociclitis suele manifestarse por epífora, fotofobia y poco o ningún dolor. El síndrome de Heerford, o fiebre uveoparotídea, es una manifestación poco frecuente de la sarcoidosis que consiste en uveítis, crecimiento parotídeo, parálisis de nervios craneales, meningitis subaguda y síntomas sistémicos. La uveítis posterior (coriorretinitis) causa visión borrosa, o puede ser asintomática. La coriorretinitis puede ser difícil de detectar cuando existe uveítis anterior.

El sistema nervioso se afecta en menos del 5 por ciento de los pacientes con sarcoidosis. Las manifestaciones del sistema nervioso central incluyen meningitis crónica, encefalopatía, lesiones hipotalámicas, afección de nervios craneales y crisis convulsivas. Puede observarse neuropatía periférica sensorial y motora. La meningitis crónica en la sarcoidosis puede ser difícil de distinguir de la tuberculosa o la micótica y suele asociarse con linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR), aumento en las proteínas del LCR y, en ocasiones, hipoglucorraquia. La sarcoidosis puede también causar masas que ocupan espacio en diversas localizaciones, provocando diferentes alteraciones neurológicas.

Se encuentra evidencia de sarcoidosis cardíaca en la necropsia con mucho más frecuencia de lo que se sospecha por las manifestaciones clínicas. Las alteraciones del ritmo son la manifestación más frecuente de la sarcoidosis cardíaca. Pueden ocurrir taquiarritmias ventriculares y bloqueo cardíaco completo, que pueden ocasionar muerte súbita. Otros datos menos frecuentes de sarcoidosis cardíaca incluyen insuficiencia cardíaca, enfermedad pericárdica, disfunción del músculo papilar y aneurismas ventriculares en ausencia de enfermedad coronaria. El ecocardiograma, la vigilancia con Holter y el gamagrama con talio-201 puede mostrar alteraciones, pero no necesariamente indican que existen granulomas en el miocardio. Deben tenerse en cuenta factores como la edad y otros padecimientos concomitantes al evaluar la posibilidad de sarcoidosis miocárdica.

Se presenta afección ósea o articular en 1 a 10 por ciento de los pacientes. La enfermedad ósea se caracteriza por lesiones quísticas, y tiende a restringirse a los dedos de manos y pies. Puede observarse edema digital. La sarcoidosis sinovial puede presentarse como una artritis crónica mono o poliarticular.

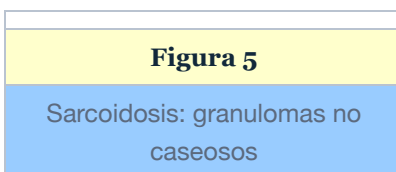
La afección de las vías respiratorias superiores suele manifestarse por síntomas nasales o faríngeos. La epistaxis y la congestión nasal, que pueden confundirse con una rinitis alérgica o vasomotora, son síntomas frecuentes. Debe pensarse en sarcoidosis cuando la obstrucción nasal sea refractaria al tratamiento convencional. La sarcoidosis laríngea afecta a las estructuras supraglóticas, y en pocas ocasiones a las cuerdas vocales. La disfonía es el síntoma más común, pero puede ocurrir también obstrucción de las vías respiratorias superiores.

Las alteraciones endócrinas en la sarcoidosis incluyen hipercalcemia y disfunción hipofisiaria, que puede presentarse como diabetes insípida. Se observa hipercalcemia con mucho menos frecuencia que hipercalcemia. La hipercalcemia e hipercalcemia en la sarcoidosis parecen ser causadas por una mayor síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D [1,25-(OH)₂D] por macrófagos activados en los granulomas, que ocasiona un aumento secundario en la absorción de calcio en el intestino.

Diagnóstico

El diagnóstico de sarcoidosis se establece por la demostración de granulomas no caseosos en el tejido [ver figura 5] y la exclusión de otras causas de granulomas. La sarcoidosis intratorácica se diagnostica con más frecuencia por medio de una broncoscopia con biopsia transbronquial. La utilidad de la biopsia transbronquial depende del estadio radiográfico. En los pacientes con infiltrados pulmonares (estadios II

y III) la biopsia pulmonar transbronquial demostrará granulomas no caseosos en alrededor del 90 por ciento de los casos. En la enfermedad en estadio I se obtiene positividad en el 60 a 70 por ciento de los casos. Si no logra establecerse el diagnóstico por este método, está indicado realizar una mediastinoscopia, que dará el diagnóstico en el 95 al 100 por ciento de los casos. La biopsia de tejidos extrapulmonares puede utilizarse para el diagnóstico cuando tiene indicación clínica (v.gr., en pacientes con crecimiento de ganglios linfáticos periféricos o lesiones cutáneas).



Cuando se encuentran granulomas no caseosos en el tejido deberán siempre tenerse en cuenta otras posibles causas de la formación de granulomas. Las causas infecciosas de granulomas en los pulmones y ganglios linfáticos mediastinales son de las más importantes, en especial la tuberculosis y la histoplasmosis. Está indicado realizar una prueba cutánea de tuberculina, estudios serológicos para hongos y tinciones especiales para el estudio del material de biopsia. Por ejemplo, los hallazgos como adenopatía hiliar, infiltrados pulmonares y granulomas no caseosos en los pulmones pueden orientar a un diagnóstico precipitado de sarcoidosis antes de que estén los resultados de los estudios especiales. Si se detecta un resultado positivo en la prueba de fijación del complemento para histoplasmosis, el diagnóstico deberá modificarse a histoplasmosis.

En el momento de la broncoscopia suele realizarse un LBA además de la biopsia. En la sarcoidosis activa el líquido del lavado suele mostrar mayor número de linfocitos, y la relación entre linfocitos T cooperadores y supresores-citotóxicos está aumentada. Otros padecimientos pulmonares, tanto infecciosos como no infecciosos, pueden asociarse con linfocitosis, por lo que este dato no tiene especificidad diagnóstica. La neumonitis por hipersensibilidad puede confundirse con sarcoidosis porque ambos padecimientos se asocian con linfocitosis en el líquido del lavado y granulomas no caseosos en el tejido. Sin embargo, es típico observar inversión en la relación entre los linfocitos T cooperadores y supresores-citotóxicos en la neumonitis por hipersensibilidad.

Por lo general, la concentración de ECA aumenta en la sarcoidosis activa. Se ha sugerido que la medición de la concentración de la ECA es de utilidad en el diagnóstico de sarcoidosis. Sin embargo, no es claro si esta prueba tiene un valor diagnóstico extra sobre los criterios patológicos descritos antes. No se recomienda hacer el diagnóstico de sarcoidosis con base sólo en la concentración de la ECA, sin la confirmación del diagnóstico por demostración de granulomas no caseosos en el tejido. También se ha detectado aumento en los niveles de ECA en la tuberculosis miliar, la lepra, la cirrosis biliar primaria, la silicosis y la asbestosis. Con excepción de la tuberculosis miliar, no es probable que estas enfermedades se confundan clínicamente con la sarcoidosis. La medición periódica de la concentración de la ECA puede ser útil porque correlaciona con la actividad de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial de la sarcoidosis en estadio I incluye principalmente al linfoma y a las infecciones granulomatosas como la tuberculosis y la histoplasmosis. Son causas menos frecuentes de linfadenopatía hiliar bilateral los cánceres metastásicos (en especial el de células renales) y la amiloidosis. La gran mayoría de los pacientes que tienen linfoma que se manifiesta como linfadenopatía hiliar bilateral tendrá linfadenopatía periférica, esplenomegalia o síntomas sistémicos, como fiebre, pérdida de peso o diaforesis nocturna. Los adultos jóvenes que presentan adenopatía hiliar bilateral asintomática, sin linfadenopatía periférica ni esplenomegalia, es muy poco probable que tengan un linfoma. Por lo tanto, en estas circunstancias es razonable hacer el diagnóstico presuntivo de sarcoidosis en estadio I sin confirmarlo examinando una muestra de tejido. Sin embargo, deberá realizarse una prueba cutánea de tuberculina y estudios serológicos para hongos, lo mismo que vigilancia clínica y radiográfica para asegurarse de que no existe progresión de la enfermedad. Si se observa progresión, es indispensable realizar una biopsia de tejido para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento

La administración de esteroides es el tratamiento estándar para la sarcoidosis sintomática, aunque no existen prueba definitivas de que el tratamiento influya sobre la evolución a largo plazo. La mayoría de los pacientes responden muy bien al tratamiento, y con frecuencia las dosis bajas de prednisona (v.gr., 15 mg cada tercer día) son eficaces para suprimir la actividad de la enfermedad. Suele administrarse una dosis más alta (v.gr., 40 a 60 mg/día) durante algunas semanas para inducir remisión de la actividad de la enfermedad. La principal indicación para los esteroides es la afección pulmonar sintomática. Otras indicaciones incluyen síntomas generales importantes (v.gr., fiebre o pérdida de peso), hipercalcemia y afección de tejidos extrapulmonares que causen deterioro funcional o riesgo de éste. No se ha establecido qué tiempo debe durar el tratamiento. En la práctica se trata a la sarcoidosis pulmonar con prednisona durante un año, y después se disminuye progresivamente el medicamento, observando si la enfermedad ha remitido. Las recurrencias se tratan de modo semejante, con dosis más altas al principio, que después se reducen hasta una dosis de mantenimiento. Algunos pacientes presentarán recurrencias frecuentes al suspender la prednisona, por lo que requerirán un tratamiento supresor con dosis bajas en forma indefinida.

Si está absolutamente contraindicado el uso de esteroides o si el paciente no mejora con el tratamiento esteroideo, puede intentarse la administración de metotrexate¹⁷ o de clorambucil. Con frecuencia la cloroquina es útil en los pacientes con enfermedad cutánea.

FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA

La fibrosis pulmonar idiopática (alveolitis fibrosante) es una de las causas más frecuentes de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa crónica.¹⁸ Aunque los datos clínicos, radiográficos, fisiológicos e histopatológicos de este padecimiento son característicos, ninguno es patognomónico. Por lo tanto, el diagnóstico de FPI requiere no sólo de un cuadro clinicopatológico compatible, sino también de la

exclusión de todas las otras causas de enfermedad difusa. Por ejemplo, las manifestaciones pulmonares de la FPI pueden ser indistinguibles de la enfermedad difusa asociada a los padecimientos del tejido conjuntivo, la asbestosis o la fibrosis pulmonar inducida por quimioterapia.

Patogenia

La patogenia de la fibrosis pulmonar idiopática no está bien establecida. Se ha sospechado una causa viral en algunos casos porque una minoría de los pacientes relacionan el inicio de sus síntomas respiratorios con una enfermedad gripal. También puede ser importante la susceptibilidad genética. Es posible que la FPI se presente cuando un individuo genéticamente susceptible se exponga a un agente viral o ambiental que desencadene una cascada de eventos inflamatorios, inmunológicos y de fibrosis en el pulmón.

La alveolitis de la FPI temprana se caracteriza principalmente por aumento en el número de neutrófilos activados y la presencia de macrófagos en el líquido del LBA. Los neutrófilos pueden ser atraídos hacia el pulmón por un desequilibrio entre las sustancias quimiotácticas derivadas de macrófagos (v.gr., factor de necrosis tumoral alfa [FNT-alfa], IL-8) y sustancias antiinflamatorias (v.gr., interferón gama, IL-10).¹⁹ En algunos casos las sustancias quimiotácticas pueden ser liberadas en respuesta a la presencia de complejos inmunes locales. Se han detectado complejos inmunes en el tejido pulmonar, en el líquido de lavado y en sangre periférica en pacientes que tienen una alveolitis neutrofílica intensa. Una vez en el pulmón, los neutrófilos pueden causar lesión tisular local al liberar varias sustancias potencialmente tóxicas, como radicales de oxígeno y enzimas proteolíticas. La inflamación pulmonar puede ir seguida eventualmente por fibrosis extensa. Es posible que la inflamación neutrofílica crónica de la FPI tenga un papel en el desarrollo de la fibrosis pulmonar. Sin embargo, el proceso fibrogénico puede ser secundario en gran parte a la actividad de los macrófagos pulmonares. Los macrófagos de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática liberan en forma espontánea factores de crecimiento para fibroblastos, como el factor transformador de crecimiento-beta, causando un aumento en la población de fibroblastos en el pulmón. Además, en este padecimiento el macrófago libera fibronectina, una sustancia que promueve la fijación y migración de los fibroblastos. Estos macrófagos liberan en forma espontánea factores estimuladores de fibroblastos, como IL-1 β y factor de necrosis tumoral-alfa, que causan que los fibroblastos secreten mayores cantidades de constituyentes de la matriz extracelular. Por lo tanto, los macrófagos alveolares parecen tener un papel crucial en el desarrollo de la FPI.

Manifestaciones clínicas

Como en otros tipos de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa, la disnea con el ejercicio y la tos son los síntomas más importantes. El examen físico suele demostrar estertores inspiratorios finos (estertores de Velcro). Puede observarse cianosis si la hipoxemia es severa, y las características del cor pulmonale (v.gr., aumento en la presión venosa yugular, edema y un segundo ruido cardíaco pulmonar prominente) indican enfermedad avanzada. Se observan dedos en palillo de tambor en el 40 al 75 por ciento de los casos, aunque casi nunca en las etapas tempranas del padecimiento. No existen otras manifestaciones

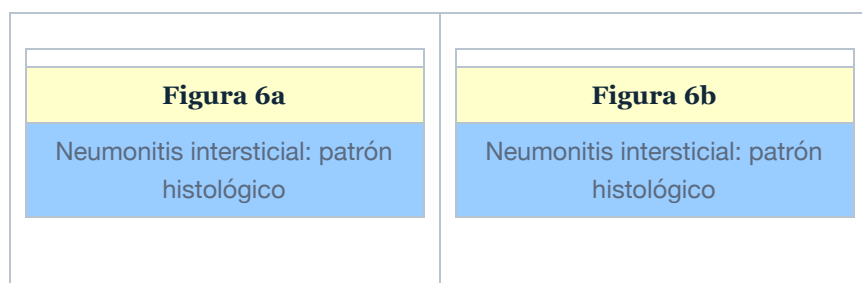
extratorácicas de la enfermedad. La evidencia clínica de enfermedad extrapulmonar (v.gr., artritis, enfermedad cutánea o serositis) sugiere un padecimiento sistémico, como sarcoidosis o alguna enfermedad del tejido conjuntivo, más que FPI.

Las características radiográficas son inespecíficas y suelen consistir en un infiltrado reticular o reticulonodular bilateral que tiene predilección por la porción inferior de los campos pulmonares. La llamada opacidad en vidrio despulido, que indica un proceso de ocupación acinar, puede observarse en la neumonitis intersticial descamativa (ver adelante). La radiografía de tórax es normal hasta en el 10 por ciento de los pacientes con FPI sintomática. Es probable que la TCAR demuestre alteraciones en los casos en que la radiografía de tórax es normal. En la enfermedad avanzada se observa el llamado pulmón en panal de abeja, que indica fibrosis pulmonar en estadio terminal. Los hallazgos radiográficos en la FPI se limitan a los campos pulmonares.

Las alteraciones fisiológicas de la fibrosis pulmonar idiopática son básicamente las mismas que las descritas para la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa en general. El cuadro fisiológico típico consiste en reducción de la DLCO, restricción de los volúmenes pulmonares, desaturación de oxígeno inducida por ejercicio y ausencia de obstrucción a la circulación del aire. Algunas alteraciones correlacionan con los hallazgos patológicos.²⁰ Por ejemplo, la reducción en la DLCO se relaciona con cambios descamativos, y la disminución en la capacidad pulmonar total con la celularidad global. Aunque muy significativas desde el punto de vista estadístico, la dispersión es demasiado grande como para que estas correlaciones sean útiles en la clínica.

Las características histopatológicas son inespecíficas: se observan datos histopatológicos semejantes en la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa asociada con enfermedades del tejido conjuntivo, diversos tipos de enfermedad difusa asociada a fármacos y otros padecimientos. El infiltrado de células inflamatorias y la fibrosis crónica, que son los datos patológicos claves en la FPI, representan reacciones comunes a diversos agentes.

Se han observado dos patrones histopatológicos básicos en la fibrosis pulmonar idiopática: la neumonitis intersticial habitual (NIH) y la neumonitis intersticial descamativa (NID). La NIH, el patrón más frecuente, se caracteriza por grados diversos de un infiltrado celular inflamatorio, intersticial y redondeado, engrosamiento de los septos alveolares y fibrosis [ver *figura 6a*]. La distribución de la lesión es irregular: áreas de inflamación intensa y fibrosis que pueden coexistir con áreas de pulmón casi normal en la misma muestra tomada de una biopsia a cielo abierto. La NID se caracteriza por un patrón más o menos homogéneo en el que los espacios alveolares se llenan por macrófagos alveolares [ver *figura 6b*].



Aún es motivo de controversia si las formas descamativa y habitual de la neumonitis intersticial son entidades distintas o representan diferentes patrones histopatológicos de un mismo proceso. Se piensa que esta última es la opción más probable, y se ha observado la coexistencia de patrón habitual y descamativo de una neumonitis intersticial en un mismo paciente. El proceso descamativo puede representar una lesión más temprana, y por lo general tiene mejor respuesta a los esteroides que la neumonitis intersticial habitual.

Diagnóstico

El diagnóstico de FPI se establece por la correlación entre los datos histopatológicos y clínicos. Desde el punto de vista clínico se sospecha FPI cuando ocurre una enfermedad pulmonar infiltrativa difusa sin afección de otros órganos y sin relación aparente a infecciones, exposición ambiental o medicamentos. La radiografía de tórax no muestra evidencia de adenopatía hiliar o derrame pleural. Las pruebas de laboratorio en la fibrosis pulmonar idiopática suelen ser irrelevantes, excepto por la presencia de anticuerpos antinucleares positivos o factor reumatoide positivo en hasta el 50 por ciento de los casos. Por lo tanto, los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide séricos no son útiles para diferenciar entre la fibrosis pulmonar idiopática y la enfermedad infiltrativa difusa de los padecimientos del tejido conjuntivo.

El enfoque inicial del diagnóstico en la FPI consiste en excluir la mayoría de las causas posibles de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa usando la historia clínica y el examen físico. Sin embargo, existen ciertos padecimientos que no pueden descartarse en forma certera sin una biopsia pulmonar. Entre estos se incluyen la sarcoidosis en estadio III, la carcinomatosis linfagítica, la linfangiomatosis, la histiocitosis X y las formas más difusas de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO). La TCAR puede ser útil en esta fase de la evaluación porque el patrón de las alteraciones observadas en la FPI es específico, y muchas de las otras causas tienen patrones característicos y muy diferentes.²¹ Además, la TCAR en ocasiones sugiere si el patrón patológico es de NIH o de NID.

La biopsia pulmonar transbronquial es una técnica muy sensible para el diagnóstico de sarcoidosis y cáncer linfagítico, y puede demostrar datos patológicos sugestivos de fibrosis pulmonar idiopática (i.e., fibrosis y ensanchamiento de los septos alveolares con un infiltrado de células inflamatorias). Se requiere de la biopsia pulmonar a cielo abierto para excluir otras causas de enfermedad difusa. Será decisión del clínico realizar una biopsia a cielo abierto en los casos en que la evolución clínica y la biopsia transbronquial sean muy sugestivas de FPI. Se recomienda realizar la biopsia cuando existen dudas

respecto a la presencia de una causa infecciosa. También debe practicarse este tipo de biopsia en pacientes jóvenes para establecer el diagnóstico del padecimiento subyacente con un grado de certeza razonable. Por otro lado, en los pacientes mayores que tienen datos clínicos típicos y una biopsia transbronquial compatible puede evitarse la biopsia abierta de pulmón por la morbilidad que causa. En ciertos casos puede estar justificado diagnosticar una FPI sin una biopsia tisular. Por ejemplo, no se requerirá de la biopsia para el diagnóstico en un paciente de edad avanzada que tiene disnea progresiva al ejercicio de meses a años de duración, estertores en Velcro y dedos en palillo de tambor a la exploración física, infiltrados intersticiales gruesos bilaterales, un título bajo de anticuerpos antinucleares y ninguna evidencia de un padecimiento de tipo ambiental o relacionado a medicamentos.

Pronóstico y tratamiento

La mortalidad a 5 años para los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de alrededor del 50 por ciento. La mayor parte de las defunciones son causadas por insuficiencia respiratoria progresiva. Se emplea la prednisona para tratar la enfermedad progresiva y alrededor del 20 por ciento de los pacientes que la reciben muestran mejoría sintomática, radiográfica y funcional. Sin embargo, incluso los que responden no tienen una mejoría muy significativa, a diferencia de los pacientes con sarcoidosis sintomática que son tratados con esteroides. La respuesta a la prednisona es mejor si la fibrosis es menos evidente que la inflamación en la biopsia a cielo abierto, pero la respuesta suele ser mala si predomina la fibrosis. Sin embargo, debido a que la afección pulmonar es heterogénea, los datos histopatológicos pueden variar en diferentes regiones del organismo. Por lo tanto, no está indicado realizar una biopsia a cielo abierto para decidir si tratar o no a un paciente sintomático con esteroides. Los estudios sobre la relación entre los resultados de la TCAR y la mejoría en la función pulmonar sugieren que la extensión del patrón de atenuación en vidrio despulido identifica al cuadro patológico de la NID, que correlaciona con respuesta a los esteroides. Uno de los mejores factores de predicción de la evolución a largo plazo es la respuesta a corto plazo (6 a 8 semanas) a la prednisona, quienes responden tienen mejor pronóstico. Se ha usado la ciclofosfamida y la azatioprina aunadas a la prednisona, por lo general cuando la prednisona por sí sola ha sido ineficaz. Los factores de predicción de una respuesta benéfica al tratamiento citotóxico incluyen breve duración de los síntomas y una buena respuesta temporal al tratamiento esteroideo.²² En ocasiones los pacientes que no mejoran con el esteroide sí lo hacen con el tratamiento inmunosupresor combinado o con colchicina.²³ También se han realizado trasplantes de un solo pulmón con éxito para la fibrosis en estadio terminal.

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Con frecuencia las enfermedades del tejido conjuntivo afectan el pulmón. Hasta dos terceras partes de los pacientes tienen evidencia clínica de afección pleuropulmonar, y casi todos tienen alteraciones en la autopsia. El mecanismo inmunológico parece ser el depósito de complejos inmunes, pero la evidencia de esto es más convincente en algunos padecimientos que en otros. Las pruebas de función pulmonar en los pacientes con infiltrados intersticiales y fibrosis muestran restricción, obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre y reducción de la DLCO con hipoxemia al reposo que empeora durante

el ejercicio. La TCAR del tórax suele detectar enfermedad intersticial sutil que no se observa en la radiografía de tórax de rutina. Aunque la enfermedad intersticial crónica que se observa en estos padecimientos suele ser indistinguible desde el punto de vista patológico de la fibrosis pulmonar idiopática, los pacientes con una enfermedad del tejido conjuntivo suelen tener mejor pronóstico que los que padecen FPI,²⁴ esto es cierto incluso en los pacientes en los que se desarrolla una enfermedad de tejido conjuntivo después de la FPI.²⁵

Lupus eritematoso generalizado

El lupus eritematoso generalizado es uno de los padecimientos del tejido conjuntivo más prevalentes, en especial entre mujeres afroamericanas (en Estados Unidos) en edad reproductiva. Sin embargo, hasta el 18 por ciento de los casos ocurren después de la quinta década de la vida. El LEG inducido por medicamentos es un problema clínico común, sobre todo entre ancianos con cardiopatía. Los fármacos que con más frecuencia causan LEG incluyen la hidralazina, la procainamida, la isoniácida, la fenitoína, la quinidina, la metildopa y varios de los agentes bloqueadores beta. Se han implicado otros medicamentos, pero las evidencias son menos claras.

Con frecuencia ocurren complicaciones pleuropulmonares en el LEG (en 38 a 89 por ciento de los pacientes), que deben diferenciarse de infecciones. La enfermedad pleural, las atelectasias, las neumonitis lúpicas agudas y la hemorragia masiva son los problemas clínicos más comunes. Además, la enfermedad pleuropulmonar puede ser la manifestación inicial en el LEG inducido por medicamentos.

La neumonitis lúpica aguda se manifiesta por inicio súbito de tos con disnea, y en la radiografía aparecen opacidades basales en parches. En ocasiones la radiografía muestra solo sombras lineales horizontales que se han atribuido a pequeñas áreas de atelectasia. Los pacientes con esta imagen suelen responder bien al uso de esteroides.

Los pacientes con LEG pueden sufrir hemorragia alveolar masiva o hemorragia oculta durante la evolución de su enfermedad. El LEG severo se asocia con una mortalidad del 70 por ciento. Los síntomas consisten en tos y disnea con o sin hemoptisis y la radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares esponjosos que pueden ser en parches o confluentes. El tratamiento es semejante al del síndrome de Goodpasture e incluye plasmaféresis e inmunosupresores.

Artritis reumatoide

Aunque la incidencia de artritis reumatoide es más alta en mujeres que en varones, las complicaciones pleuropulmonares son más frecuentes en éstos últimos. Este grupo de complicaciones son clínicamente aparentes en el 14 por ciento de los enfermos en los primeros 2 años de evolución²⁶ y en alrededor del 50 por ciento durante el curso de la enfermedad; un porcentaje mucho mayor tiene afección desde el punto de vista patológico. En casos ocasionales la afección torácica precede a las lesiones articulares, lo que dificulta el diagnóstico.

Los problemas pleuropulmonares más frecuentes son enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pleural y nódulos reumatoides parenquimatosos. Estos problemas suelen asociarse con la presencia de artritis activa, títulos altos de factor reumatoide, complejos inmunes circulantes y crioglobulinemia.

La neumonitis intersticial difusa con fibrosis es el problema pulmonar más frecuente y serio en los pacientes con artritis reumatoide. La disnea, en ocasiones con tos, es el síntoma más frecuente. Pueden existir dedos en palillo de tambor. La radiografía de tórax evoluciona de nodularidad fina a reticulación gruesa y, al final, a un patrón en panal de abeja. Los resultados del LBA pueden ser anormales, demostrando aumento en el número de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, o los tres, pero este hallazgo no parece ayudar en el tratamiento. En los pacientes con enfermedad intersticial que se caracteriza por biopsia con intensa celularidad o la presencia de síntomas progresivos deben administrarse esteroides.

Pueden encontrarse nódulos reumatoides (necrobióticos) en muchos órganos, incluyendo el parénquima pulmonar, la mucosa endobronquial y la pleura, y en cualquiera de estos sitios pueden cavitarse. Las lesiones tienen una apariencia histopatológica característica y, a menos que se realice biopsia por punción percutánea transtorácica o biopsia abierta de pulmón, pueden ser difíciles de distinguir de neoplasias o tuberculosis. La mayoría de los nódulos reumatoides no causan síntomas, y rara vez se requiere tratamiento si ya se ha establecido el diagnóstico.

Esclerosis sistémica progresiva

La esclerosis sistémica progresiva (ESP), o esclerodermia, es un trastorno que predomina en las mujeres en la cuarta a sexta décadas de la vida. El pronóstico es desfavorable, en especial entre las personas de origen afroamericano, los varones y los enfermos con daño pulmonar. Con frecuencia se desarrollan complicaciones pulmonares, sobre todo enfermedad pulmonar intersticial, que ocurren hasta en el 90 por ciento de los pacientes en quienes se realizan pruebas de función pulmonar o estudios histológicos. La enfermedad pulmonar intersticial en la ESP se caracteriza por infiltrados reticulares basales o reticulonodulares que se vuelven más prominentes conforme progresa la enfermedad. Además, la radiografía puede mostrar reducción del volumen con el tiempo, y puede ocurrir neumotórax. La evidencia de hipertensión pulmonar puede ser mayor de la esperada por el grado de alteración radiológica o de alteración en las pruebas de función respiratoria, en especial si el fenómeno de Raynaud es parte del síndrome clínico.

Se piensa que los esteroides no son útiles como tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial en la ESP; la ciclofosfamida puede ser eficaz en los pacientes que tienen alveolitis activa por LBA.²⁷ Como resultado de los trastornos en la motilidad del esófago puede ocurrir aspiración de contenido gástrico y esofágico, sobre todo cuando los pacientes están en posición de decúbito. La aspiración puede evitarse elevando la porción superior del tronco hasta una posición casi vertical.

El síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, trastornos esofágicos, esclerodactilia y

telangiectasias) es una variante de la ESP. Los pacientes con síndrome de CREST tienen enfermedad vascular pulmonar prominente. La hipertensión pulmonar puede asociarse con fibrosis intersticial, como en la ESP, o puede ocurrir como un evento aislado.

Polimiositis y dermatomiositis

La polimiositis y la dermatomiositis son padecimientos autoinmunes que se caracterizan por debilidad y en ocasiones por dolor en los músculos proximales y del cuello, erupciones dermatológicas (dermatomiositis) y neoplasias. La complicación pulmonar más frecuente de la poli-dermatomiositis es la insuficiencia respiratoria causada por debilidad de los músculos respiratorios y la aspiración secundaria a debilidad faríngea posterior y esofágica proximal.

Se observa enfermedad pulmonar intersticial en una minoría de los pacientes, que puede asociarse con anticuerpos anti-Jo-1, un autoanticuerpo que es específico contra la enzima celular histidil-ARNt sintetasa. Estos pacientes pueden tener NOBO, fibrosis pulmonar o daño alveolar difuso.²⁸ A diferencia de la enfermedad intersticial asociada con muchas de las otras enfermedades del tejido conjuntivo, la asociada con poli-dermatomiositis responde bien al tratamiento esteroideo.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren consiste en la triada de queratoconjuntivitis sicca, xerostomía y edema recurrente de las glándulas parótidas, y con frecuencia (en el 60 por ciento de los casos) se asocia con otra enfermedad del tejido conjuntivo. Este síndrome incluye con frecuencia problemas pleuropulmonares, que en la mayoría de los casos son secundarios a la enfermedad del tejido conjuntivo subyacente. Las complicaciones torácicas que pueden relacionarse en forma directa con el síndrome de Sjögren incluyen infiltrados intersticiales, con frecuencia de tipo linfocítico, pleuresía con o sin derrame, bronquiolitis folicular y sequedad de las vías traqueobronquiales, produciendo bronquiectasias y bronquitis o neumonitis recurrente.

La disnea es el síntoma principal de la enfermedad intersticial asociada con el síndrome de Sjögren, mientras que la disfonía y la tos productiva con expectoración espesa son datos de afección laríngea y traqueobronquial. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados intersticiales con un componente nodular prominente. Estos infiltrados tienen un patrón linfoplasmacitario que puede ser difícil de distinguir del observado en pacientes con linfoma. Los resultados de las pruebas de función respiratoria demuestran patrones restrictivos, obstructivos o mixtos. La neumonitis intersticial linfocítica y la bronquiolitis asociadas con síndrome de Sjögren responden al tratamiento esteroideo o al inmunosupresor.²⁹

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

Varios reportes han descrito pacientes que tienen características de LEG, ESP y polimiositis. Una

característica de esta enfermedad mixta del tejido conjuntivo es la presencia de títulos altos de anticuerpos contra ribonucleoproteínas nucleares extraíbles (anti-nRNP). Este síndrome suele ser una enfermedad relativamente benigna que responde bien a los esteroides, aunque algunos casos tienen una evolución menos benigna, algunos de los cuales se han asociado con enfermedad pulmonar intersticial difusa o hipertensión pulmonar.

GRANULOMA EOSINOFILICO DEL PULMON

El granuloma eosinofílico del pulmón, o histiocitosis X del pulmón, es una causa poco frecuente de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa, y afecta principalmente a individuos entre 20 y 50 años de edad. La enfermedad es muy poco frecuente en afroamericanos y extraordinariamente rara en asiáticos. La etiología del granuloma eosinófilo es desconocida, pero existe una intensa asociación con el uso de cigarrillos. En los niños y los adultos jóvenes el granuloma eosinófilo es un padecimiento sistémico con apariencia histológica semejante, y se puede observar diabetes insípida por afección hipofisiaria o granuloma eosinofílico del hueso en el 15 al 20 porciento de los pacientes.

La mayoría de los enfermos con granuloma eosinófilo pulmonar tienen tos o disnea, pero hasta una cuarta parte de los individuos afectados tienen sólo alteraciones radiográficas asintomáticas. Entre el 10 y 20 porciento de los enfermos desarrollan neumotórax, y ésta puede ser la manifestación inicial del padecimiento. La asociación de neumotórax espontáneo con evidencia radiográfica de infiltrados intersticiales difusos sugiere el diagnóstico de granuloma eosinófilo o de neumonía por *P. carinii* asociada a SIDA.

El patrón radiográfico o por TCAR del granuloma eosinófilo es variable. En la etapa temprana de la enfermedad son típicas las opacidades nodulares y en vidrio despulido con quistes de paredes gruesas. Después se observan quistes de paredes delgadas, opacidades lineales y lesiones enfisematosas.³⁰

El granuloma eosinófilo causa con frecuencia reducción en la DLCO y en la capacidad vital. Sin embargo, a diferencia de la mayoría de las principales causas de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa, la obstrucción al flujo del aire es un dato característico, sobre todo en las etapas avanzadas de la enfermedad. La alta incidencia de obstrucción al flujo del aire puede ser secundaria a afección bronquiolar en las primeras fases de la enfermedad y a bulas en las etapas tardías. El tabaquismo también puede ser un factor que contribuye a la frecuencia de obstrucción aérea en este padecimiento. Es frecuente el deterioro significativo en la capacidad para realizar ejercicio, que es mayor al esperado por el grado de restricción de volumen. Debido a que existe un incremento mínimo en la DLCO y un aumento en la relación de ventilación desperdiciada (VD-VT) con el ejercicio, se ha deducido que las alteraciones vasculares pulmonares son la causa de la poca tolerancia al ejercicio.³¹

Las características histológicas del granuloma eosinófilo son típicas, e incluyen la presencia de células que recuerdan a las células de Langerhans en la piel. Estas células se tiñen en forma positiva con anticuerpos monoclonales contra CD1a, y se ha demostrado con microscopia electrónica que contienen

las inclusiones características denominadas cuerpos X o gránulos de Birbeck.³² Estas células pueden observarse en otros tipos de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa, pero en mucho menor número que en el granuloma eosinófilo. Los estudios sugieren que existen células T CD4⁺ que se encuentran en aposición a las células de Langerhans y un mayor número de células neuroendócrinas en los pacientes con granuloma eosinófilo.^{33,34} Se han encontrado factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos y factor transformador de crecimiento - β (FTC- β) en las lesiones, lo que sugiere que estos factores son mediadores potenciales de la estimulación de las células de Langerhans y de los fibroblastos, respectivamente. Estos datos sugieren que la patogenia incluye interacciones entre las células que causan estimulación de los fibroblastos y fibrosis.

El diagnóstico de granuloma eosinófilo y su diferenciación de otros padecimientos que causan enfermedad pulmonar difusa puede hacerse con mayor certeza si se realiza una biopsia de pulmón a cielo abierto. Sin embargo, se ha sugerido que el encontrar más de 5 por ciento de células CD1a⁺ en el líquido del LBA, aunado a un cuadro clínico y radiográfico compatible, puede ser suficiente para el diagnóstico.³² Como se mencionó antes, la TCAR puede ser una técnica no cruenta y útil para el diagnóstico del granuloma eosinófilo.

Varios estudios de casos han reportado pacientes con granuloma eosinófilo que mejoraron después de suspender el tabaquismo, y se ha informado que el tratamiento con esteroides ha sido eficaz. Sin embargo, ningún tratamiento se ha estudiado aún lo suficiente o ha producido evidencias convincentes de mejoría como para justificar su recomendación definitiva.

Los pacientes con granuloma eosinófilo tienen una sobrevida promedio de 6 años después del diagnóstico. La mayor edad, la obstrucción al flujo del aire y la hiperinflación son predictores de un mal pronóstico.³⁵

NEUMONIA ORGANIZADA CON BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

La neumonía organizada con bronquiolitis obliterante, también llamada neumonía organizada criptogénica,³⁶ es un padecimiento que ocurre parte en el intersticio, parte en el alveolo y parte en las vías aéreas pequeñas. En algunos pacientes puede diagnosticarse de modo incorrecto como FPI y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La enfermedad tiene tres patrones clínicos, idiopática sintomática, secundaria y focal asintomática.³⁷ La NOBO puede ser causada por diversos trastornos, incluyendo inhalación de humos tóxicos (i.e., óxidos de nitrógeno), infecciones virales, padecimientos del tejido conjuntivo y otras enfermedades pulmonares, como la FPI y la neumonitis por hipersensibilidad. Aunque una historia clínica cuidadosa puede identificar estas causas, existe un grupo de pacientes con NOBO idiopática en quienes se requiere una biopsia de pulmón a cielo abierto para distinguir la enfermedad de otros procesos parenquimatosos difusos.

Los pacientes con NOBO suelen tener entre 50 y 60 años de edad. La enfermedad comienza en forma súbita y se caracteriza por tos seca y disnea, fiebre, malestar y fatiga, que son más frecuentes en los

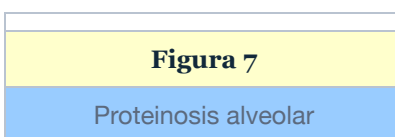
pacientes con NOBO que en los enfermos con FPI. En ocasiones el examen físico demuestra estertores asociados a sibilancias. No existen dedos en palillo de tambor, que son comunes en la FPI. La radiografía de tórax muestra, en forma típica, infiltrados alveolares bilaterales en parche o en vidrio despulido, a diferencia de los infiltrados intersticiales que ocurren en la FPI. La TCAR demuestra áreas bilaterales de consolidación que afectan principalmente la región subpleural, peribroncovascular o ambas, que son muy sugestivas del diagnóstico.³⁸ Las pruebas de función pulmonar indican obstrucción, restricción o un patrón mixto con reducción de la capacidad de difusión e hipoxemia.

El tratamiento con esteroides ha sido útil, y muchos pacientes responden en forma dramática en unos cuantos días. Sin embargo, cuando se reduce la dosis muchos pacientes recaen y vuelven a tener síntomas generales, infiltrados e hipoxemia. Los pacientes con NOBO asintomática focal no requieren tratamiento.

PROTEINOSIS ALVEOLAR

La proteinosis alveolar es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por el acúmulo intralveolar de un material celular lipoproteínico que recuerda al surfactante.³⁹ El aumento de este material puede ser ocasionado por mayor producción o menor degradación del surfactante por los macrófagos. Se ha propuesto que la menor utilización del surfactante, con menor regreso desde el alveolo a las células tipo II, puede superar la capacidad de los macrófagos normales para eliminar esta sustancia. Además, el material lipoproteínico puede inhibir la defensa de los macrófagos contra la infección, favoreciendo la mayor incidencia de infecciones por patógenos intracelulares que se observa en los enfermos con proteinosis alveolar. Ocurre un trastorno clínicamente semejante a la proteinosis alveolar idiopática en individuos con exposición aguda al sílice (por lo general en la limpieza con arena) y en pacientes con trastornos hematológicos graves.

Los cambios patológicos en la proteinosis alveolar incluyen la presencia de material granular eosinofílico dentro de los espacios alveolares, que se tiñe en forma positiva con el agente ácido-Schiff (PAS) [*ver figura 7*]. Se ha detectado inflamación y fibrosis en algunos casos, pero éstas no suelen ser características importantes. La microscopía electrónica demuestra que la sustancia intralveolar contiene numerosos cuerpos laminares, semejantes a los encontrados en las células epiteliales tipo II.



La proteinosis alveolar se presenta en una de tres formas: como una radiografía de tórax anormal asintomática, como el inicio súbito de tos, fiebre y dolor torácico causados por el padecimiento y complicados por infecciones oportunistas (con especies *Nocardia*, hongos o especies *Mycobacterium*), o como un padecimiento gradual con disnea y tos (a veces productiva). Los datos físicos suelen ser

mínimos. La radiografía de tórax o la TCAR muestra un proceso bilateral de ocupación alveolar que semeja al edema pulmonar pero sin líneas B de Kerley, derrame pleural o crecimiento de la vasculatura central. En las etapas tardías pueden observarse marcas intersticiales gruesas causadas por fibrosis agregada. El aumento en la deshidrogenasa láctica del suero sin elevación de otras enzimas séricas es un dato que puede ayudar al médico a realizar el diagnóstico.

El diagnóstico de la proteinosis alveolar pulmonar se hace mejor por medio de LBA. El líquido se observa turbio, y su tinción demuestra gran cantidad de material PAS-positivo [ver figura 7]. La neumonía por *P. carinii* causa acúmulo de una sustancia intralveolar semejante, y debe descartarse esta posibilidad por medio de tinciones especiales. El líquido del lavado debe cultivarse para especies *Nocardia*, hongos y especies *Mycobacterium*.

El tratamiento de la proteinosis alveolar está indicado si existe disnea significativa en el momento del diagnóstico o si los síntomas leves no remiten en forma espontánea después de un periodo de observación de varios meses. Debido a que algunos enfermos remiten en forma espontánea, siempre que sea posible será mejor esperar varios meses antes de instituir el tratamiento. El tratamiento para la proteinosis alveolar pulmonar consiste en el lavado pulmonar total con solución salina estéril. El pulmón no lavado se protege por medio de una sonda endotraqueal de doble luz. La mayoría de los pacientes mejoran en forma importante después de eliminar el material alveolar por medio del lavado, y el pulmón contralateral puede lavarse después.

NEUMONIA EOSINOFILICA

Los síndromes de infiltrados pulmonares con eosinofilia en sangre periférica (IPE) se caracterizan por eosinofilia en el parénquima pulmonar, eosinofilia en sangre periférica, o ambas, y suelen asociarse con infiltrados en la radiografía.⁴⁰ Se piensa que los mecanismos de hipersensibilidad aguda participan en la patogenia por la presencia de eosinófilos y la ocurrencia ocasional de broncoespasmo. En muchos de estos padecimientos las sustancias secretadas por los eosinófilos pueden ayudar a causar la lesión al parénquima pulmonar, a las vías aéreas o a ambas. Como propuso Crofton en 1952, los IPE incluyen cinco síndromes: eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Löffler), eosinofilia pulmonar prolongada sin asma, eosinofilia pulmonar con asma, eosinofilia pulmonar tropical y vasculitis pulmonar (granulomatosis y angeítis alérgica). Aunque no se incluye en esta clasificación, el síndrome hipereosinofílico se asocia en ocasiones con infiltrados pulmonares. Recientemente se ha descrito un trastorno nuevo, la neumonía eosinofílica aguda. Otros trastornos que pueden causar infiltrados pulmonares con eosinofilia periférica incluyen infecciones (v.gr., tuberculosis, brucelosis y micosis), neoplasias (v.gr., carcinoma broncogénico, enfermedad de Hodgkin y linfadenopatía inmunoblástica) y procesos inmunológicos (v.gr., enfermedad pulmonar reumatoidea y sarcoidosis).

Eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Löffler)

El síndrome de Löffler se caracteriza por infiltrados transitorios y en ocasiones migratorios y por

síntomas leves que duran menos de un mes. Los infiltrados suelen ser de densidad homogénea, únicos o múltiples. En algunos casos no existen síntomas, aunque pueden desarrollarse disnea y tos seca. El examen físico revela el acúmulo intersticial e intralveolar de eosinófilos, macrófagos y líquido. El síndrome de Löffler puede ser idiopático o puede ser causado por una infestación parasitaria (v.gr., con *Ascaris* o *Strongyloides*) o por medicamentos (v.gr., nitrofurantoína o penicilina). El tratamiento consiste en suspender el fármaco agresor o tratar la infestación parasitaria; en la mayoría de los casos no se requiere más. En ocasiones los pacientes muy sintomáticos con enfermedad idiopática pueden requerir tratamiento esteroideo.

Eosinofilia pulmonar prolongada sin asma

La eosinofilia pulmonar prolongada (neumonía eosinofílica crónica) es un padecimiento idiopático que afecta de modo predominante a mujeres de edad media y que se caracteriza por tos productiva, disnea, malestar, pérdida de peso, diaforesis nocturna y fiebre asociada con infiltrados pulmonares periféricos progresivos. Pueden existir hemoptisis y sibilancias, que hacen que el diagnóstico se confunda con otras causas de IPE. Las muestras de la biopsia abierta de pulmón muestran infiltrados inflamatorios mixtos masivos que tienen alto contenido de eosinófilos. Algunos vasos pulmonares pueden tener escasas células inflamatorias, pero no existe una vasculitis real.

El diagnóstico se basa en el síndrome clínico, la radiografía de tórax y si existe o no eosinofilia en sangre. Algunos investigadores han sugerido que si los resultados de la radiografía muestran los infiltrados periféricos densos típicos sin afección central, el diagnóstico puede hacerse sin necesidad de biopsia. Por lo general es posible confirmar el diagnóstico con facilidad por medio de un LBA y biopsia pulmonar transbronquial.

Ocurre remisión espontánea en hasta el 10 por ciento de los casos, pero puede también ocurrir insuficiencia respiratoria. El tratamiento con esteroides es muy eficaz. Debido a que son frecuentes las recaídas, es común que se administre tratamiento hasta por 5 años.

Eosinofilia pulmonar con asma

La aspergilosis broncopulmonar alérgica puede causar infiltrados pulmonares en un paciente con asma.

Eosinofilia pulmonar tropical

Debe pensarse en el diagnóstico de eosinofilia pulmonar tropical cuando existe asma de inicio reciente, fiebre, eosinofilia importante en sangre y la presencia de un infiltrado basal mixto reticulonodular y alveolar en una persona que ha viajado recientemente al Lejano Oriente. Es posible que esta enfermedad represente una forma de filariasis (causada por *Wuchereria bancrofti* u otros organismos). A pesar del tratamiento con dietilcarbamacina, muchos pacientes con este padecimiento tienen inflamación persistente y desarrollan enfermedad intersticial crónica.

Vasculitis pulmonar (granulomatosis y angeítis alérgica)

La granulomatosis y angeítis alérgica es un padecimiento multisistémico que se caracteriza por vasculitis e inflamación granulomatosa necrosante que afecta a los pulmones, el sistema nervioso central y la piel. Aunque los riñones, el corazón, el bazo y el tubo digestivo se afecten con mucho menos frecuencia, casi cualquier órgano o tejido puede estar afectado. La eosinofilia prominente y el incremento de los niveles de IgE sugieren que mecanismos de hipersensibilidad inmediata deben participar de modo importante en la patogenia.

Síndrome hipereosinofílico

El síndrome hipereosinofílico se caracteriza por un amplio rango de manifestaciones clínicas que ocurren cuando los eosinófilos maduros infiltran diversos órganos.

Neumonía eosinofílica aguda

Recientemente se ha descrito una enfermedad pulmonar eosinofílica no detectada antes. Se denomina neumonía eosinofílica aguda y se caracteriza por el inicio súbito de tos, disnea, fiebre, taquipnea y estertores; los pacientes con frecuencia requieren de ventilación mecánica.⁴² No existe asociación clara con el tabaquismo, la exposición ambiental o la ingesta de medicamentos, y los pacientes tienden a ser jóvenes. Se observa eosinofilia en sangre en la mayoría de los casos, pero este dato no es útil para el diagnóstico. La radiografía de tórax y la TC muestran combinaciones inespecíficas de infiltrados alveolares (en vidrio despulido) e infiltrados alveolares e intersticiales mixtos que en ocasiones se asocian con derrames pleurales. El diagnóstico puede hacerse por lavado broncoalveolar, que muestra un aumento dramático en el porcentaje de eosinófilos, con frecuencia mayor del 20 por ciento (la cuenta normal es menor del 1 por ciento). La administración de esteroides causa mejoría rápida y son raras las recaídas después de la suspensión de los esteroides.

HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

Los síndromes de hemorragia alveolar se caracterizan por hemorragia difusa parenquimatosa en ausencia de aspiración de sangre, coagulopatía, aumento de la presión venosa pulmonar o alguna causa local identificable (i.e., embolia pulmonar, cáncer o bronquitis). Con frecuencia la hemorragia está mediada por una alteración inmunológica y casi siempre se asocia con glomerulonefritis.

Las enfermedades que causan este síndrome son la enfermedad por anticuerpos contra la membrana basal glomerular (anti-MBG) o síndrome de Goodpasture, la glomerulonefritis idiopática rápidamente progresiva con o sin complejos inmunes, la vasculitis (v.gr., granulomatosis de Wegener), el LEG y la hem siderosis pulmonar idiopática.⁴³ Aunque cada uno de estos padecimientos tienen características clínicas sugestivas, en muchos casos no puede hacerse el diagnóstico por clínica. Además, muchos

pacientes con hemorragia alveolar difusa están graves, lo que hace urgente una evaluación inmediata. El enfoque diagnóstico que se sugiere en estos pacientes consiste en:

1. Obtener suero para buscar anticuerpos anti-MBG, anticuerpos antinucleares y anti-ADN, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilo, niveles de complemento y complejos inmunes.
2. Realizar lavado broncoalveolar con tinción de hierro del tejido obtenido. Si existen macrófagos con hemosiderina se confirma el diagnóstico de hemorragia alveolar.
3. Si el paso 1 no confirma el diagnóstico o los resultados no están disponibles, realizar biopsia de riñón, pulmón u otro sitio afectado. Debe incluirse inmunofluorescencia y microscopía electrónica además del estudio histopatológico de rutina.

Casi todos los casos de hemorragia alveolar pueden diagnosticarse con rapidez si se siguen estos pasos. Deberá iniciarse tratamiento con dosis altas de esteroides por vía intravenosa mientras la evaluación está en progreso porque la hemorragia alveolar puede ser de extrema gravedad.

Enfermedad por anticuerpos anti-MBG

La enfermedad por anticuerpos anti-MBG ocurre en varones jóvenes que fuman y se caracteriza por glomerulonefritis y hemorragia alveolar difusa.⁴⁴ Es causada por anticuerpos citotóxicos contra la cadena alfa3 de la colágena tipo IV en las membranas basales glomerular y alveolar.

Muchos pacientes presentan hemoptisis, que puede ser masiva; sin embargo, algunos episodios de hemorragia no se asocian con ella. La mayoría de los enfermos refieren disnea y hematuria macroscópica. Existe anemia por deficiencia de hierro en casi todos los pacientes, e insuficiencia renal desde la etapa inicial en el 50 por ciento de los casos.

La radiografía de tórax muestra al principio sombras acinares perihiliares esponjosas, y después cambios intersticiales. Las pruebas de función respiratoria indican un patrón restrictivo que mejora con la resolución clínica. La DLCO puede aumentar por la captación de monóxido de carbono por la hemoglobina extravascular. Al volverse crónica la enfermedad pueden persistir los cambios radiográficos intersticiales y las alteraciones restrictivas de la función pulmonar.

El diagnóstico se confirma cuando se detectan anticuerpos circulantes anti-MBG (el 95 por ciento de los pacientes tienen anticuerpos positivos) o depósitos lineales de IgG (más raro de IgA) en la membrana basal glomerular o alveolar. También pueden obtenerse anti-MBG del tejido afectado.

Las recomendaciones actuales de tratamiento incluyen agentes inmunosupresores, esteroides y plasmaféresis. A pesar de este tratamiento agresivo, el 50 por ciento de los pacientes fallece o requiere diálisis a largo plazo después de 2 años. La muerte suele ser causada por un episodio de hemorragia

alveolar masiva que con frecuencia es precipitado por infección.

Hemosiderosis pulmonar idiopática

La hemosiderosis pulmonar idiopática es un padecimiento caracterizado por hemorragia alveolar recurrente que ocurre sobre todo en niños (casi siempre menores de 10 años) y en adultos jóvenes. Cuando se presentan adultos, los hombres se afectan más que las mujeres. La presentación de la enfermedad es semejante a la del síndrome de Goodpasture, excepto por la ausencia de enfermedad renal. Con el tiempo ocurren episodios recurrentes de hemorragia clínica y subclínica, que causan daño pulmonar que puede ser obstructivo o restrictivo. El tejido pulmonar muestra cambios de hemorragia aguda y crónica, pero no vasculitis, complejos inmunes o depósitos con tinción lineal.

Los pacientes con hemosiderosis pulmonar idiopática se tratan con esteroides. Evidencias anecdóticas apoyan el uso de agentes inmunosupresores y plasmaféresis. La supervivencia promedio es de 3 a 5 años, pero ocurren remisiones espontáneas con supervivencia prolongada.

Linfangiomiomatosis

El inicio de la linfangiomiomatosis, que afecta en forma casi exclusiva a mujeres en edad reproductiva, suele caracterizarse por hemoptisis, neumotórax y quilotórax.⁴⁵ Al principio de los síntomas puede no existir alteración radiográfica difusa, aunque en ocasiones se observa un infiltrado reticulonodular fino que predomina en las bases pulmonares. Puede existir un patrón intersticial difuso asociado a hiperinflación. A diferencia de la mayoría de las enfermedades pulmonares infiltrativas difusas, este padecimiento se caracteriza por fisiología obstructiva con aumento en los volúmenes pulmonares que se ha atribuido a hipertrofia del músculo liso peribronquial. Además, la capacidad de difusión suele estar disminuida.

El diagnóstico puede sospecharse en una mujer no fumadora con quilotórax, obstrucción fija de las vías respiratorias y un infiltrado intersticial difuso en la radiografía. La TCAR muestra quistes difusos de pared delgada, y es diagnóstica. Estos datos son idénticos a los de la esclerosis tuberosa.⁴⁶ La biopsia de pulmón a cielo abierto demuestra proliferación de células de músculo liso en el pulmón y pleura visceral, con formación de quistes, quizá por obstrucción bronquial. Alrededor del 50 por ciento de los pacientes tienen también angiomiolipomas como dato asociado, que suelen detectarse por TC.⁴⁸ Más del 75 por ciento de los pacientes sobreviven por más de 8 años.⁴⁷ Existe alguna evidencia de que este proceso depende de hormonas, y se ha reportado una evolución más lenta después del tratamiento con ooforectomía, progesterona o la combinación de ambas. Debe considerarse la posibilidad de trasplante pulmonar en los casos en etapa terminal. Aunque el trasplante puede salvar la vida, se ha reportado recurrencia en el pulmón trasplantado, lo que destaca la naturaleza sistémica del padecimiento.

La microlitiasis es un padecimiento excesivamente raro, en ocasiones familiar, que suele diagnosticarse en un paciente asintomático por una radiografía de tórax de rutina. Esta demuestra nódulos pequeños calcificados difusos que, al examen histopatológico, son esferas calcificadas que ocupan el espacio alveolar.⁴⁸ Esta enfermedad puede progresar hasta la insuficiencia respiratoria. En un solo paciente se reportó una posible respuesta al tratamiento con etidronato de sodio, un difosfonato.⁴⁹

Reconocimientos

Figura 1 Cortesía del Dr. Sam Aguayo, Veterans Affairs Medical Center, Decatur, Georgia.

Figura 3 Andy Christie.

Bibliografía

1. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al: The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 150:967, 1994 [PMID 7921471]
2. Respiratory diseases disproportionately affecting minorities. The NHLBI Working Group. Chest 108:1380, 1995
3. Lympay PA, du Bois RM: Diffuse lung disease: product of genetic susceptibility and environmental encounters. Thorax 52:92, 1997 [PMID 9039244]
4. Grenier P, Chevret S, Beigelman C, et al: Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and bayesian analysis. Radiology 191:383, 1994 [PMID 8153310]
5. Raghu G: Interstitial lung disease: a diagnostic approach: are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? Am J Respir Crit Care Med 151:909, 1995
6. Drent M, van Nierop MAMF, Gerritsen FA, et al: A computer program using BALF-analysis results as a diagnostic tool in interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 153:736, 1996

7. Molin LJ, Steinberg JB, Lanza LA: VATS increases costs in patients undergoing lung biopsy for interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 58:1595, 1994 [PMID 7979720]
8. Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, et al: Oxygen improves maximal exercise performance in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1616, 1994 [PMID 7952624]
9. Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease: I. Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 133:321, 1986
10. Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease: II. Noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 133:488, 1986
11. Hertzman PA, Clauw DJ, Kaufman LD, et al: The eosinophilia-myalgia syndrome: status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset. *Ann Intern Med* 122:851, 1995
12. Sharma SK, Pande JN, Verma K: Effect of prednisolone treatment in chronic silicosis. *Am Rev Respir Dis* 143:814, 1991 [PMID 2008993]
13. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, et al: Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol* 165:807, 1995
14. Drent M, van Velzen-Blad H, Diamant M, et al: Bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis: effect of time elapsed since antigen exposure. *Eur Respir J* 6:1276, 1993
15. Bragg DG, Chor PJ, Murray KA, et al: Lymphoproliferative disorders of the lung: histopathology, clinical manifestations, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 163:273, 1994
16. Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. *N Engl J Med* 336:1224, 1997 [PMID 9110911]

17. Lower EE, Baughman RP: Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 155:846, 1995
18. Chan-Yeung M, Muller NL: Cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 350:651, 1997 [PMID 9288060]
19. Coker RK, Laurent GJ: Anticytokine approaches in pulmonary fibrosis: bringing factors into focus. *Thorax* 52:294, 1997 [PMID 9093352]
20. Cherniack RM, Colby TV, Flint A, et al: Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1180, 1995 [PMID 7697250]
21. Hansell DM, Wells AU: CT evaluation of fibrosing alveolitis: applications and insights. *J Thorac Imaging* 11:231, 1996 [PMID 8892193]
22. Van Oortegem K, Wallaert B, Marquette CH, et al: Determinants of response to immunosuppressive therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 7:1950, 1994 [PMID 7875264]
23. Douglas WW, Ryu JH, Bjoraker JA, et al: Colchicine versus prednisone as treatment of usual interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 72:201, 1997 [PMID 9070193]
24. Agusta C, Xaubet A, Roca J, et al: Interstitial pulmonary fibrosis with and without associated collagen vascular disease: results of a two year follow up. *Thorax* 47:1035, 1992
25. Honna Y, Ohtsuka Y, Tanimura K, et al: Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? *Respiration* 62:248, 1995
26. Gabbay E, Tarala R, Will R, et al: Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 156:528, 1997 [PMID 9279235]
27. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, et al: Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 154:400, 1996 [PMID 8756813]

28. Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, et al: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis* 141:727, 1990 [PMID 2310101]
29. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, et al: Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome: clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 154:794, 1996 [PMID 8810621]
30. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, et al: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology* 204:497, 1997 [PMID 9240543]
31. Crausman RS, Jennings CA, Tudor RM, et al: Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 153:426, 1996 [PMID 8542154]
32. Kambouchner M, Valeyre D, Soler P, et al: Pulmonary Langerhans' cell granuloma tosis (histiocytosis X). *Annu Rev Med* 43:105, 1992
33. Aguayo SM, King TE Jr, Waldron JA Jr, et al: Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma. *J Clin Invest* 86:838, 1990 [PMID 2394833]
34. Tazi A, Bonay M, Grandsaigne M, et al: Surface phenotype of Langerhans cells and lymphocytes in granulomatous lesions from patients with pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 147:1531, 1993 [PMID 8503566]
35. Delobbe A, Durieu J, Duhamel A, et al: Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Societe de Pathologie Thoracique du Nord. *Eur Respir J* 9:2002, 1996
36. Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, et al: Cryptogenic organizing pneumonia: a report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 74:201, 1995 [PMID 7623655]
37. Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, et al: Organizing pneumonia: features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med* 157:1323, 1997 [PMID 9201006]

38. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, et al: Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol* 162:543, 1994 [PMID 8109493]
39. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, et al: Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis: a review and an update. *Chest* 111:460, 1997 [PMID 9041997]
40. Allen JN, Davis WB: Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1423, 1994
41. Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB: Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Societe de Pathologie Thoracique du Nord. *Eur Respir J* 10:286, 1997
42. Pope-Harman A, Davis W, Allen E, et al: Acute eosinophilic pneumonia: a summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 75:334, 1996 [PMID 8982150]
43. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, et al: Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage: update on diagnosis and management. *Chest* 110:1305, 1996 [PMID 8915239]
44. Kelly PT, Haponik EF: Goodpasture syndrome: molecular and clinical advances. *Medicine (Baltimore)* 73:171, 1994 [PMID 8041241]
45. Kalassian KG, Doyle R, Kao P, et al: Lymphangioleiomyomatosis: new insights. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1183, 1997
46. Lenoir S, Grenier P, Brauner MW, et al: Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: comparison of radiographic and thin-section CT findings. *Radiology* 175:329, 1990
47. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, et al: Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 151:527, 1995
48. Prakash UB, Barham SS, Rosenow EC 3rd, et al: Pulmonary alveolar microlithiasis: a review including ultrastructural and pulmonary function studies. *Mayo Clin Proc* 58:290, 1983 [PMID 6341721]
49. Gocmen A, Toppare MF, Kiper N, et al: Treatment of pulmonary alveolar microlithiasis with a diphosphonate-preliminary results of a case. *Respiration* 59:250, 1992 [PMID 1485012]

Figuras

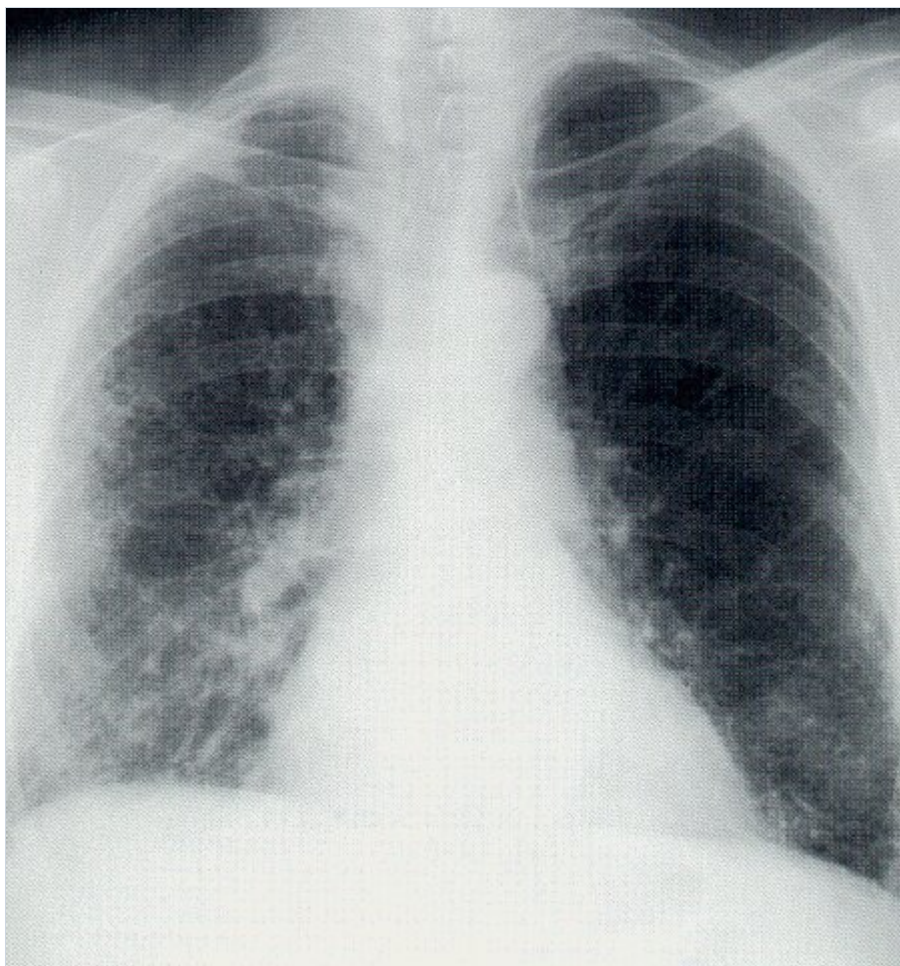


Figura 1a Granuloma eosinofílico del pulmón: TCAR La tomografía computada de alta resolución (TCAR) en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial crónica puede en ocasiones sugerir un diagnóstico específico. (a) La radiografía pósterioanterior de tórax demuestra un proceso intersticial difuso, pero el diagnóstico diferencial es muy amplio. (b) La TCAR muestra un proceso intersticial y quístico combinado, que es virtualmente diagnóstico de granuloma eosinofílico del pulmón.

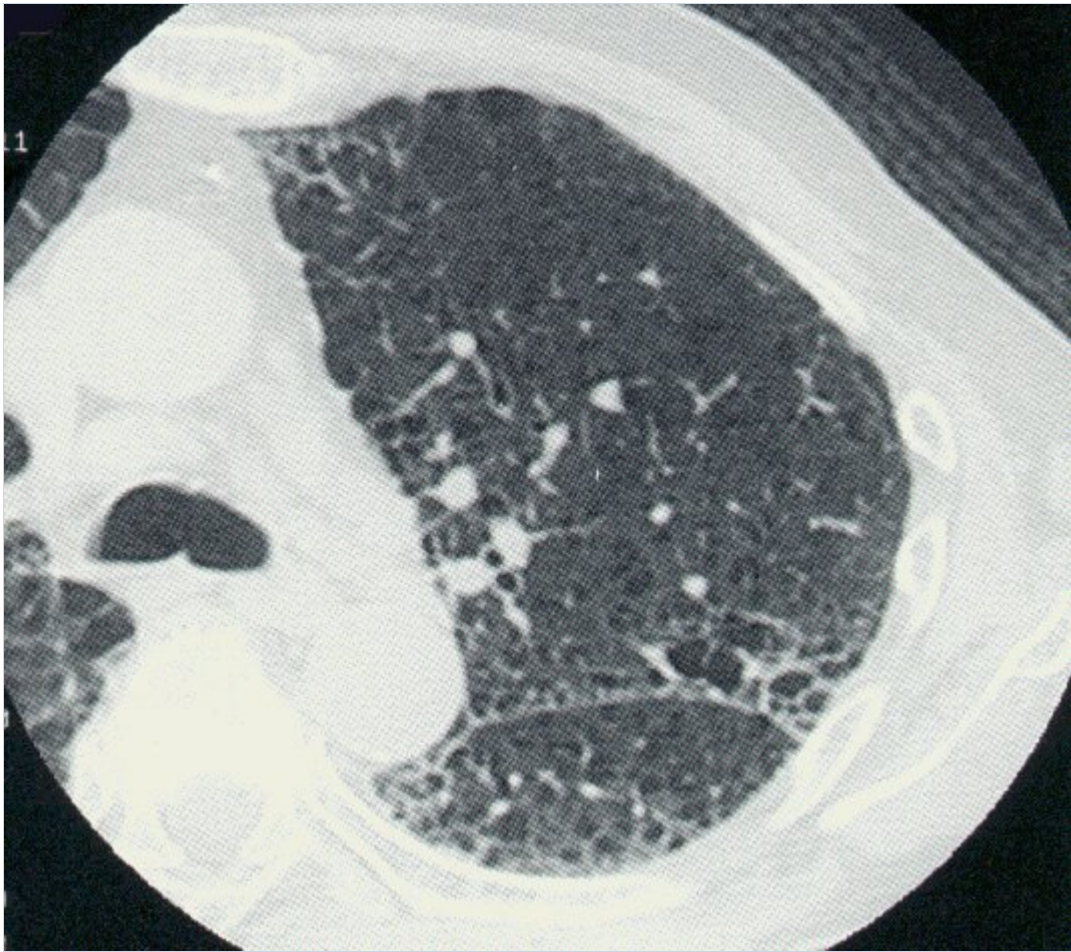


Figura 1b Granuloma eosinofílico del pulmón: TCAR La tomografía computada de alta resolución (TCAR) en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial crónica puede en ocasiones sugerir un diagnóstico específico. (a) La radiografía pósterioanterior de tórax demuestra un proceso intersticial difuso, pero el diagnóstico diferencial es muy amplio. (b) La TCAR muestra un proceso intersticial y quístico combinado, que es virtualmente diagnóstico de granuloma eosinofílico del pulmón.

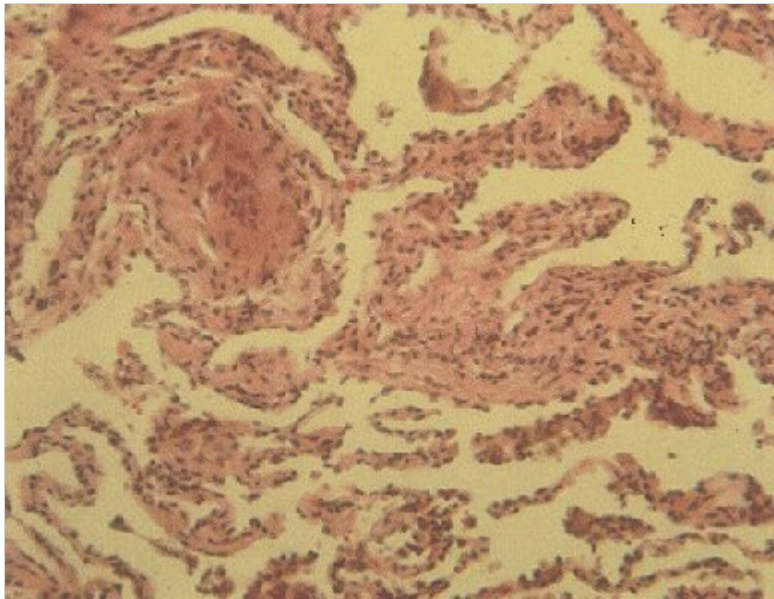


Figura 2 Neumonitis por hipersensibilidad Muestra de una biopsia de pulmón a cielo abierto de un paciente con neumonitis por hipersensibilidad (pulmón del granjero) que muestra las características típicas: granulomas aislados y bronquiolitis obliterante.

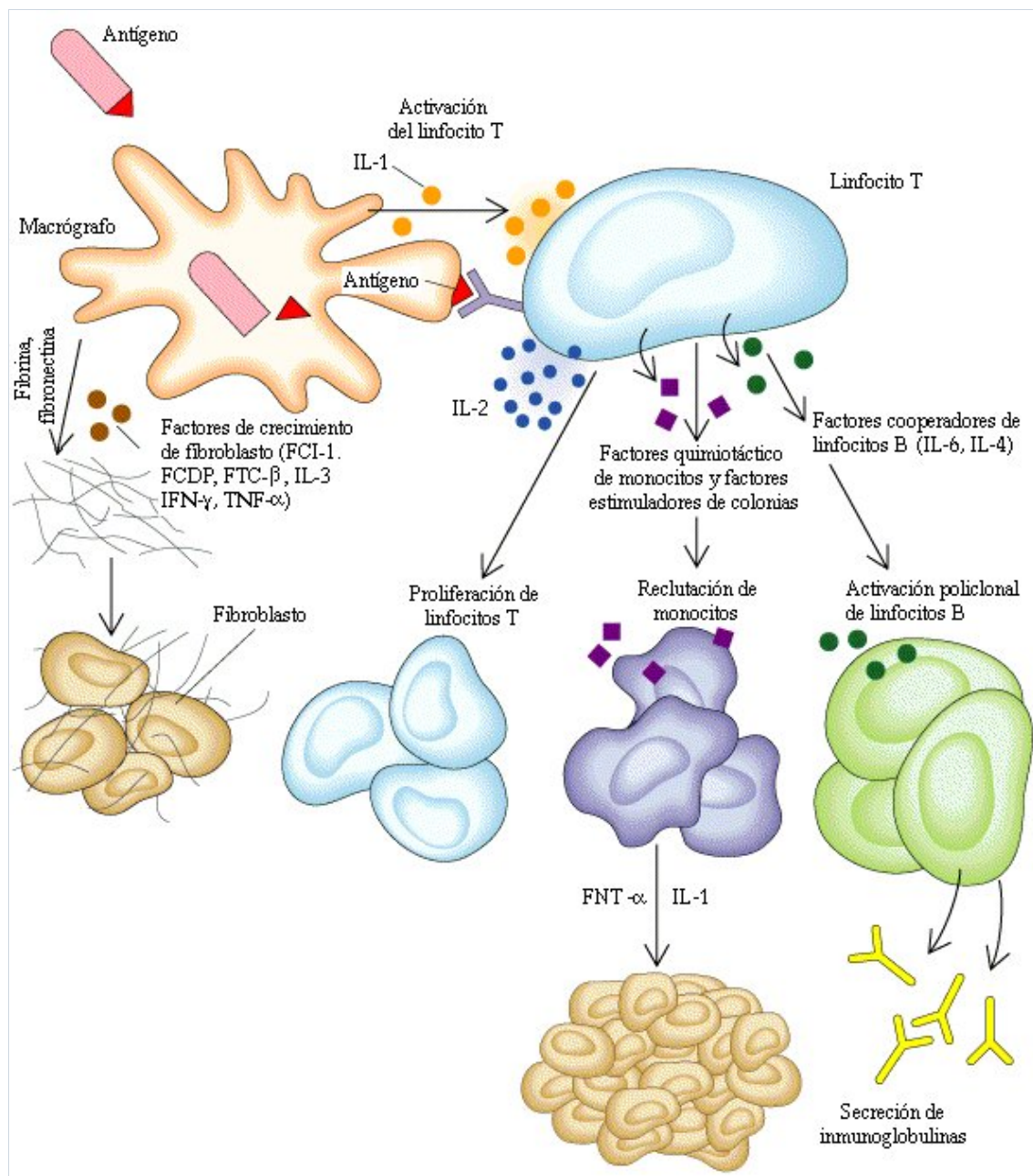


Figura 3 Patogenia actual de la sarcoidosis La teoría actual acerca de la patogenia de la sarcoidosis sostiene que la enfermedad es causada por una falta de control de la respuesta inmunológica después de que ocurre el reconocimiento del antígeno. [ver la descripción en Enfermedad pulmonar intersticial difusa crónica de etiología desconocida, Patogenia, en el texto.] (IL-interleucina, FCI-1, factor de crecimiento semejante a insulina-1, IFN-gama, interferón gama, FCDP-factor de crecimiento derivado de plaquetas, FTC-β, factor de transformación del crecimiento-β, FNT-alfa, factor de necrosis tumoral-alfa).

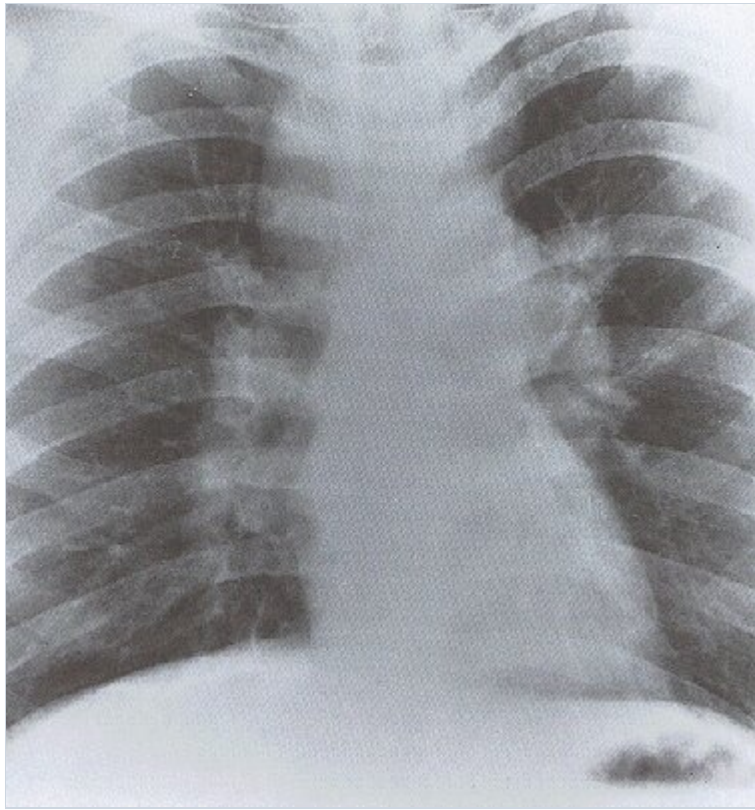


Figura 4a Sarcoidosis En el estadio I de la sarcoidosis la radiografía de tórax demuestra adenopatía hiliar bilateral y paratraqueal derecha con un parénquima pulmonar normal.

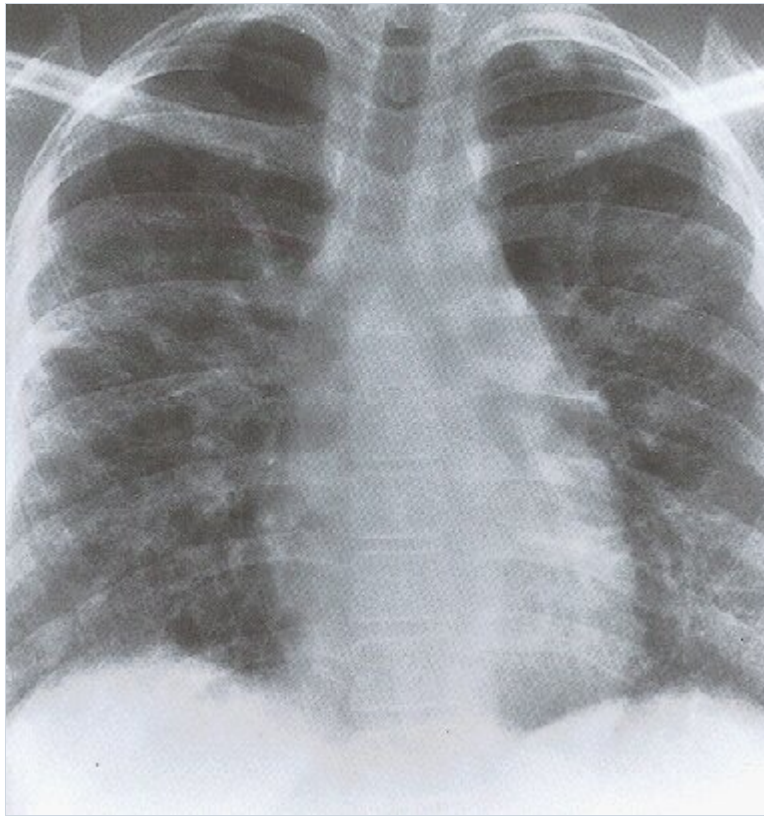


Figura 4b Sarcoidosis En la sarcoidosis en estadio II, se aprecia adenopatía e infiltración parenquimatosa en la radiografía.

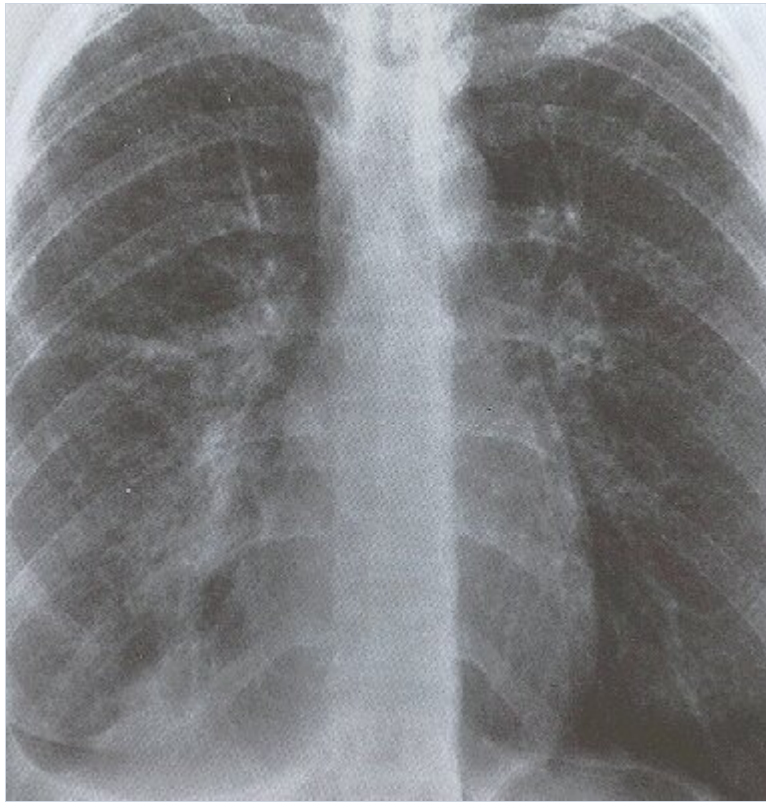


Figura 4c Sarcoidosis La sarcoidosis en estadio III se caracteriza por infiltración parenquimatosa, sin adenopatía evidente.

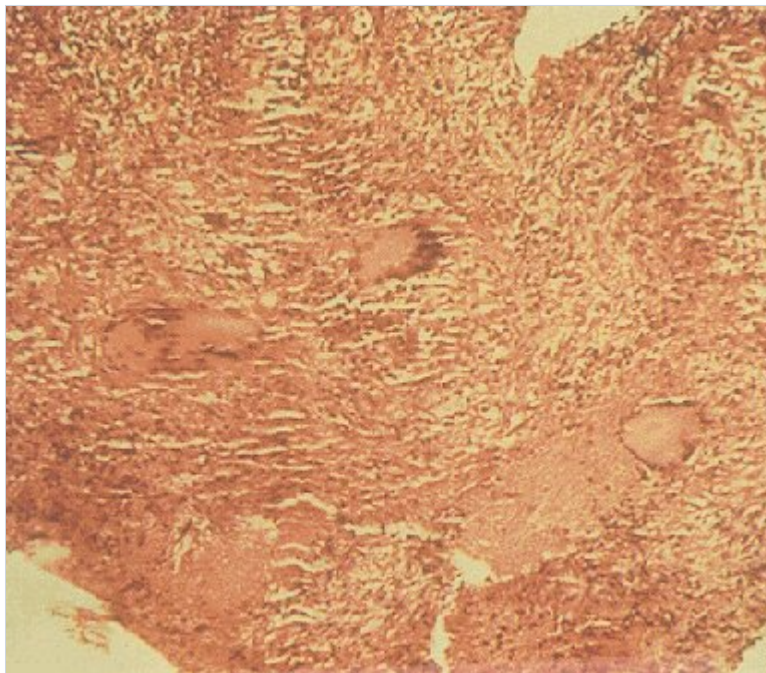


Figura 5 Sarcoidosis: granulomas no caseosos En esta muestra de biopsia de un paciente con sarcoidosis pueden observarse granulomas no caseosos.

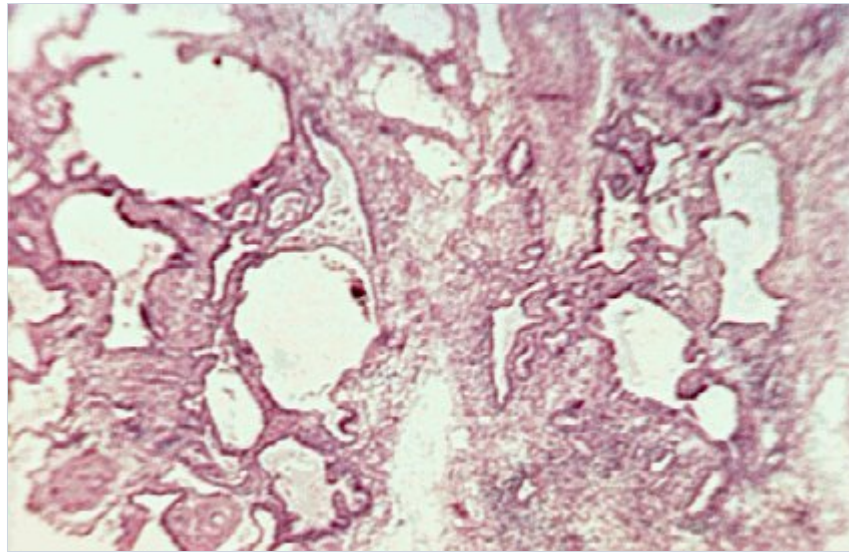


Figura 6a Neumonitis intersticial: patrón histológico Esta muestra de biopsia pulmonar de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática demuestra el patrón histológico de la neumonitis intersticial habitual, que se caracteriza por engrosamiento de los septos alveolares por fibrosis e infiltrado celular, espacios aéreos normales y afección irregular entre una región y la adyacente.

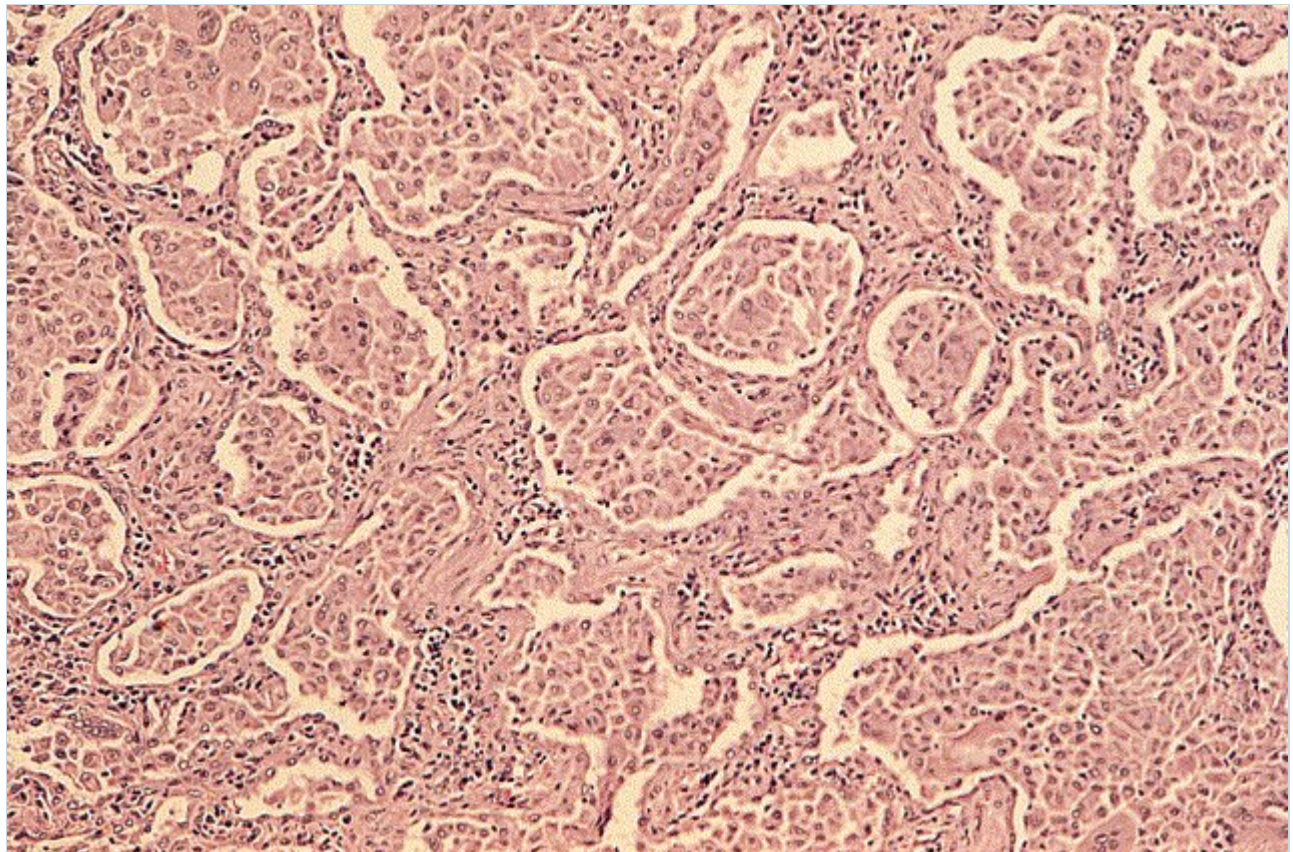


Figura 6b Neumonitis intersticial: patrón histológico Biopsia de otro paciente con fibrosis pulmonar idiopática que muestra el patrón histológico típico de la neumonitis intersticial descamativa. Los alvéolos están llenos en forma homogénea con macrófagos que coalescen, los septos son casi normales y no existe fibrosis.

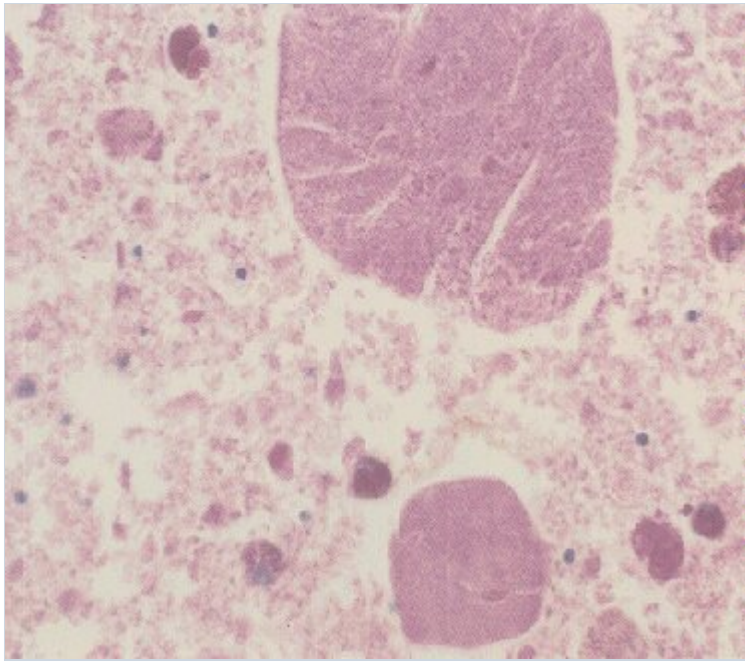


Figura 7 Proteinosis alveolar Líquido de lavado broncoalveolar que contiene material ácido-Schiff (PAS) positivo, y que es diagnóstico de la proteinosis alveolar.

Control de la ventilación y trastornos durante el estado de alerta y del sueño

VI CONTROL DE LA VENTILACION Y TRASTORNOS DURANTE EL ESTADO DE ALERTA Y DEL SUEÑO

DR. CONRAD IBER

DR. ROLAND H. INGRAM JR.

Control ventilatorio

El acto de la respiración requiere de la estimulación neural desde el bulbo raquídeo a grupos musculares que estabilizan y dilatan las vías respiratorias superiores y que estabilizan y expanden la caja torácica. Debido a que la exhalación es en condiciones normales un evento pasivo, la integración y coordinación de la actividad neuromuscular es activa sólo durante la inhalación. En la persona normal que está despierta y en reposo, la respiración es una secuencia tranquila y regular de inhalaciones y exhalaciones que sirven para mantener la ventilación alveolar en el nivel adecuado para satisfacer las demandas metabólicas. A nivel o cerca del nivel del mar, la ventilación mantiene valores de $P_a\text{CO}_2$ (presión parcial de bióxido de carbono en sangre arterial) en un rango de 38 a 42 mmHg y de $P_a\text{O}_2$ (presión parcial de oxígeno en sangre arterial) en el rango de 85 a 100 mm Hg. Normalmente, los valores de $P_a\text{O}_2$ disminuyen al aumentar la edad en el adulto, de acuerdo a una ecuación de regresión: $P_a\text{O}_2 = 104 - [0.27 \times \text{edad en años}]$.¹

FISIOLOGIA DE LA RESPIRACION

La secuencia normal de inhalación y exhalación comienza con la descarga de impulsos neuronales inspiratorios a partir de los centros respiratorios en el bulbo raquídeo. Estos impulsos son inhibidos por retroalimentación negativa desde grupos de neuronas adyacentes en el bulbo raquídeo y desde receptores periféricos activados por la insuflación pulmonar. La actividad de las neuronas individuales en el bulbo puede ser bifásica y ocurrir durante la inspiración o espiración, o puede extenderse durante ambas fases de la respiración. La intensidad de la actividad de las neuronas medulares se afecta por señales provenientes de receptores mecánicos y químicos, así como de señales de la corteza cerebral. Con la inhibición, la inspiración cesa y comienza la exhalación; ésta continúa hasta que declinan las influencias inhibitorias, permitiendo así el inicio de la siguiente inspiración. La frecuencia inspiratoria está determinada por la intensidad de la descarga en el bulbo raquídeo, y la profundidad de la inspiración es determinada por el momento y la intensidad de las influencias inhibitorias. De esta manera, la frecuencia respiratoria y el volumen corriente (cuyo producto determina la ventilación por

minuto [V_E] y cuyo resultado final es el control cuidadoso de la ventilación alveolar y de los valores arteriales de los gases sanguíneos) son regulados en forma automática para satisfacer las demandas del organismo. Por ejemplo, durante el ejercicio aeróbico, las presiones de los gases arteriales se mantienen en los niveles de reposo normales; el aumento de los requerimientos metabólicos por el ejercicio se satisface con precisión mediante el incremento en la frecuencia respiratoria y volumen corriente (lo que produce aumento de la ventilación alveolar y por minuto). Durante la respiración estimulada por el ejercicio, la espiración se convierte en un proceso activo para permitir el vaciamiento rápido de los pulmones a mayor volumen corriente. Los grados moderados de hipertermia o hipotermia también producen cambios en la ventilación, que ocurren en proporción con el cambio en el metabolismo.^{2,3}

Los centros respiratorios en el bulbo raquídeo reciben retroalimentación según los valores de los gases arteriales desde quimiorreceptores periféricos y centrales, que son sensibles principalmente a cambios en las presiones arteriales de oxígeno y bióxido de carbono y al pH del líquido cefalorraquídeo. Los quimiorreceptores periféricos (los cuerpos carotídeo y aórtico) son colecciones de células nerviosas sensoriales muy vascularizadas. Los cuerpos carotídeos se localizan bilateralmente en la bifurcación de la arteria carótida primitiva en carótida interna y externa, mientras que los cuerpos aórticos se sitúan en las porciones anterior y posterior del arco aórtico y la arteria pulmonar izquierda. Estos sensores periféricos son estimulados principalmente por las tensiones arteriales bajas de oxígeno, aunque la hipercapnia, acidemia e hipertermia pueden potenciar su respuesta a la hipoxemia. Los impulsos viajan desde los cuerpos carotídeo y aórtico a través de los nervios craneales noveno y décimo, respectivamente, hasta los centros respiratorios en el bulbo raquídeo, donde estimulan el aumento en el volumen corriente y en la frecuencia respiratoria.

Estímulos adicionales se origina en quimiorreceptores centrales situados sobre la superficie del bulbo raquídeo, donde están en estrecho contacto con la sangre arterial y el líquido cefalorraquídeo. El incremento en la presión arterial del bióxido de carbono estimula los quimiorreceptores centrales, sobre todo como resultado de la disminución del pH del líquido extracelular bulbar que rodea a las células quimiorreceptoras.⁴ En estado basal, el pH del líquido cefalorraquídeo reflejará el pH del microambiente bulbar y puede diferir en forma significativa del pH sanguíneo. En ocasiones, esta discordancia puede causar la estimulación pasajera de la ventilación, incluso en presencia de alcalosis respiratoria (v.gr., en personas que regresan al nivel del mar después de permanecer varias semanas en sitios de gran altitud).

Mecanoreceptores periféricos que existen en las vías respiratorias superiores, la pared torácica y el pulmón, influyen también en la velocidad y volumen de la respiración. La activación de fibras C pulmonares no mielinizadas por padecimientos pulmonares parenquimatosos causa hiperventilación y taquipnea. Las fibras mielinizadas de receptores de estiramiento llevan impulsos que influyen en la duración de la inspiración y la espiración. Los impulsos provenientes de los receptores de estiramiento y de las fibras tipo C viajan por la rama pulmonar del décimo par craneal. Los nervios intercostales segmentarios conducen impulsos desde las vías respiratorias superiores, la pared torácica, los haces musculares y los propioceptores articulares hacia el tallo cerebral. Los mecanoreceptores en estas áreas están influidos por el flujo de aire a través de la vía respiratoria, la posición de la caja torácica y la

tensión muscular requerida para insuflar los pulmones. Actúan en unión con quimiorreceptores para controlar el volumen pulmonar, el tiempo del ciclo ventilatorio y la ventilación alveolar.

Finalmente, los centros respiratorios bulbares reciben importantes estímulos cerebrales, que hacen posible la coordinación de la respiración automática con actos respiratorios voluntarios, como conversar o sostener la respiración. Las influencias cerebrales parecen ser responsables del estímulo llamado de alerta, que consiste en el aumento en la actividad de las neuronas del bulbo raquídeo en la corteza que ocurre durante el estado de alerta comparado con la actividad que tienen durante el sueño. Algunas vías corticales cerebrales evaden el bulbo raquídeo y pasan directamente hacia los músculos respiratorios a través de los tractos piramidales. El concepto de que la ventilación voluntaria es controlada en parte por vías cerebrales que evitan el bulbo es apoyado por el hallazgo, muy raro, de pacientes que cursan con deficiencias neurológicas que dejan intacta la respiración automática pero que los vuelven incapaces de incrementar la ventilación de manera voluntaria.⁵

En conjunto, los centros bulbares, los quimiorreceptores y los estímulos cerebrales, constituyen el llamado sistema regulador, sistema de control fisiológico que regula la respiración. Incluso en individuos cuyos pulmones y pared torácica funciona normalmente, varias influencias sobre el sistema regulador puede causar supresión o estimulación excesiva del aparato respiratorio con respecto a las necesidades del organismo para eliminar el bióxido de carbono. La supresión excesiva de la respiración da lugar a hipoventilación alveolar (hipercapnia), mientras que la estimulación excesiva produce hiperventilación alveolar (hipocapnia). La regulación del sistema de control normal puede ser influenciada por tensiones ambientales, trastornos metabólicos, cambios hormonales y medicamentos.

PRUEBAS DE RESPUESTA VENTILATORIA

Varias pruebas de respuesta ventilatoria se utilizan para evaluar la integridad funcional del sistema de control. Estas pruebas incluyen la respuesta ventilatoria al ejercicio y la respuesta ventilatoria al incremento de las concentraciones de CO₂ en el gas inspirado y a la disminución de los niveles de oxígeno inspirado. Existe un amplio rango de sensibilidad normal en estas pruebas, y un estado se considera anormal cuando el resultado excede cierto punto determinado estadísticamente. Estas pruebas son instrumentos de investigación, y no han encontrado su lugar en la práctica clínica de rutina; sin embargo, la revisión de los principios sobre los cuales se basan puede ayudar al diagnóstico y evaluación de los procesos patológicos que implican variaciones o alteraciones en el control de la respiración.^{6,7}

La sensibilidad ventilatoria a la hipoxemia suele probarse haciendo que el sujeto respire una mezcla de gases que contengan en forma progresiva menores concentraciones de oxígeno. La respuesta que se mide es la ventilación total. En general, hay poco aumento en la ventilación con los niveles decrecientes de oxígeno inspirado hasta que la P_aO₂ arterial alcanza aproximadamente 55 a 60 mmHg. Luego, con disminuciones adicionales de las presiones arteriales de oxígeno, la ventilación se incrementa en forma considerable [ver figura 1].

Figura 1
Respuesta ventilatoria a la hipoxia

La respuesta ventilatoria al bióxido de carbono suele determinarse haciendo que el paciente respire una mezcla gaseosa rica en oxígeno, que contenga de manera progresiva mayores concentraciones de bióxido de carbono. La curva resultante de la respuesta ventilatoria al bióxido de carbono es una línea recta [ver figura 2]. Incluso la elevación leve en la tensión arterial del bióxido de carbono (unos cuantos mmHg arriba del nivel normal), produce aumento significativo en la ventilación minuto. Una respuesta típica probablemente sea un incremento de 2.5 a 3.0 L/min. en la ventilación por cada 1 mmHg que aumenta la $P_a\text{CO}_2$ arterial. Sin embargo, existe una variabilidad muy amplia en la sensibilidad al CO_2 entre personas normales y aún en el mismo individuo cuando las pruebas se realizan en dos ocasiones diferentes.

Figura 2
Respuestas hipercápnicas

Es importante hacer notar que estas pruebas del control ventilatorio no evalúan de manera directa la sensibilidad del sistema regulador; más bien, miden la capacidad del aparato respiratorio, cuya actividad es controlada por el sistema regulador; es decir, la respuesta registrada es la ventilación minuto, la cual no sólo está determinada por el impulso para la ventilación originado a nivel bulbar, sino también por la capacidad de los pulmones y la pared torácica para responder a la señal bulbar. Por lo tanto, incluso en un individuo con sistema de control central normal, la respuesta ventilatoria al estímulo hipóxico o hipercápnico podría estar disminuida si hubiera interferencia con la función neuromuscular o la transmisión neuronal periférica, debilidad de los músculos esqueléticos o anormalidades de la pared torácica, o interferencia mecánica con el movimiento del flujo de aire (defectos obstructivo y restrictivo) [ver figura 3].

Figura 3
Efecto de agregar una carga de resistencia sobre la respuesta ventilatoria

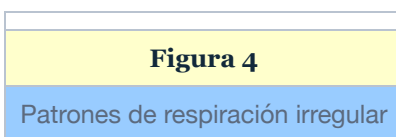
Para fines de investigación clínica, se han desarrollado dos técnicas que evalúan la capacidad del sistema de control, incluso en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva o enfermedades restrictivas de los pulmones o de la caja torácica. En lugar de determinar la ventilación minuto, estas pruebas registran (1)

la presión generada durante el primer 0.1 segundo de inspiración, la llamada $P_{O,1}$ ⁸ o (2) la intensidad de la señal electromiográfica (EMG) desde los músculos de la inspiración, más a menudo del diafragma.⁹ Si la función neuromuscular es normal, tanto la $P_{O,1}$ como la señal EMG diafragmática indicarán sensibilidad normal cuando el mecanismo de control funciona en forma adecuada, aun cuando existan anormalidades de los pulmones, vía aéreas o pared torácica.

Trastornos centrales del control ventilatorio

PATRONES DE RESPIRACION ANORMAL

El trastorno del patrón rítmico y regular de la respiración indica a menudo una alteración estructural del sistema nervioso central y puede ayudar a localizar el sitio de la afección neurológica [ver figura 4].¹⁰



Uno de estos trastornos, caracterizado por un patrón al azar de respiraciones superficiales y profundas entremezcladas con pausas irregulares, se conoce como respiración atáxica (Biot). Este patrón respiratorio atáxico resulta de la interrupción de las vías neuronales bulbares, por traumatismo, hemorragia o compresión extrínseca debida a hemorragia cerebelosa o pontina. Puede presentarse apnea completa, en especial en respuesta a drogas sedantes o narcóticos. Otro trastorno, la respiración apnéustica, se caracteriza por una pausa al final de la inspiración de dos a tres segundos antes de comenzar la exhalación. La respiración apnéustica se relaciona con lesiones pontinas inferiores y algunas veces se mezcla con patrones de respiración atáxica.

El patrón respiratorio irregular encontrado con más frecuencia entre los pacientes médicos y quirúrgicos es la respiración de Cheyne-Stokes [ver figura 4].¹¹ La respiración de Cheyne-Stokes consiste en respiraciones de intensidad progresiva, primero ascendente y luego descendente en un patrón uniforme crescendo-decrescendo, seguido por episodios de apnea que duran de 15 a 20 segundos. Los niveles de los gases arteriales fluctúan en un patrón cíclico, aunque la hipocapnia es la regla, aún durante los periodos de apnea. La respiración de Cheyne-Stokes que se observa con frecuencia en personas normales a altitudes elevadas suele ser causada por hipocapnia secundaria a la hipoxia en reposo. Entre las condiciones que facilitan la respiración de Cheyne-Stokes a altitud normal se incluyen la hipoxia, el menor volumen pulmonar en reposo y la reducción de la actividad metabólica. En los pacientes con trastornos neurológicos, la respiración de Cheyne-Stokes suele implicar afección bilateral profunda de los hemisferios cerebrales y ganglios basales (v.gr., infartos o encefalopatía hipertensiva). La respiración de Cheyne-Stokes también llega a ocurrir en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa y en aquellos sometidos a hemodiálisis.¹² En el caso de la insuficiencia cardíaca congestiva, se considera que

el retraso en el tiempo circulatorio desde los capilares pulmonares hacia los sitios de los quimiorreceptores participa de alguna manera en el inicio y mantenimiento de los ciclos de Cheyne-Stokes.¹³ Por lo tanto, un trastorno ventilatorio puede iniciar un cambio apropiado en la ventilación desde el sistema regulador, pero debido al tiempo de circulación prolongado, las alteraciones en la $P_a\text{CO}_2$ y $P_a\text{O}_2$ causadas por este cambio en la ventilación no serán percibidos por los quimiorreceptores hasta que ocurra una sobrecompensación por el aparato respiratorio. Entonces ocurre un cambio en la ventilación en la dirección opuesta, otra vez en exceso, con lo que se establece un patrón de respiración oscilante.

Los patrones de respiración anormal pueden ser causados también por la hemodiálisis, durante la que la eliminación de CO_2 disminuye la $P_a\text{CO}_2$ lo suficiente para deprimir la actividad rítmica de las neuronas respiratorias medulares, produciendo apnea y respiración periódica.

La causa más común de alteraciones en el patrón respiratorio regular es el sueño. Los periodos de suspensión de flujo de aire hacia dentro y fuera de los pulmones (apnea), los periodos de ventilación crescendo-decrescendo regulares seguidos de apnea (respiración de Cheyne-Stokes) y los episodios de obstrucción parcial de las vías respiratorias durante la inspiración (ronquidos), son comunes durante el sueño, en especial en varones. Por lo tanto, las irregularidades de la respiración asociadas al sueño deben considerarse normales, a pesar de que ocurra retención leve de CO_2 y disminuya la oxigenación. Como con muchos fenómenos biológicos, las irregularidades de la respiración que ocurren durante el sueño se consideran alteraciones solo si su magnitud y frecuencia es significativa [*ver adelante*, Síndrome de apnea sueño].

TRASTORNOS ASOCIADOS A MAYOR ESTIMULO VENTILATORIO

Muchas enfermedades del parénquima pulmonar aumentan la ventilación en reposo y disminuyen la $P_a\text{CO}_2$ como resultado de mayor actividad de los receptores pulmonares parenquimatosos (probablemente fibras C) cuya actividad aferente viaja a través de las ramas pulmonares del nervio vago. La hiperventilación que acompaña al edema pulmonar, la neumonía, la enfermedad intersticial y el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto se asocian con disnea y un patrón taquipneico superficial que probablemente está mediado por receptores parenquimatosos. En estos casos puede ocurrir hiperventilación en reposo e hipocapnia en ausencia de hipoxemia. Se ha demostrado que la interrupción unilateral del vago en pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa disminuye la ventilación, así como la disnea. La capacidad de ejercicio aumenta con el bloqueo vagal o su interrupción en pacientes seleccionados con enfermedad pulmonar parenquimatosa.

La hiperventilación suele producirse por exposición a altitud elevada u otros ambientes hipóxicos, acidemia metabólica, embarazo y otros estados asociados con elevación de las hormonas progestacionales, estados de ansiedad caracterizados por descarga de la médula suprarrenal y dosis leves de salicilatos, anfetaminas y otros fármacos estimuladores del sistema nervioso central. A diferencia de la

hiperventilación que ocurre en los pacientes con enfermedad del parénquima pulmonar, la hiperventilación que ocurre con el estímulo de progesterona (incluyendo el embarazo) y la acidosis metabólica se asocia con aumento en el volumen corriente y muy poco aumento en la frecuencia respiratoria. La hiperventilación con gran volumen corriente (respiración de Kussmaul) que acompaña a la cetoacidosis diabética puede no ser tan aparente para el observador como el patrón taquipneico asociado a la enfermedad pulmonar intersticial.

TRASTORNOS ASOCIADOS CON DISMINUCION DEL ESTIMULO VENTILATORIO

Ocurre hipoventilación en la hipoventilación alveolar primaria o en respuesta a alcalosis metabólica, deficiencia de hormona tiroidea y exceso de sedantes o agentes narcóticos. En cada una de estas condiciones, el cambio respiratorio se caracteriza por un patrón relativamente estable de respiración con menor frecuencia, menor volumen corriente o ambos. No suele existir disnea a pesar de elevación de la $P_a\text{CO}_2$ en reposo.

En las enfermedades que limitan la ventilación en forma mecánica, puede ocurrir hipoventilación a pesar de que se conerve la actividad de las neuronas inspiratorias del bulbo raquídeo. Ocurre disnea por el mayor trabajo respiratorio y por la inconfruencia entre la actividad inspiratoria central conservada y la menor ventilación. En algunos individuos con menor estímulo ventilatorio, la ventilación puede disminuir en forma desproporcionada a la limitación mecánica y la disnea ser un dato poco prominente. Al volverse crónica la hipoventilación, puede ocurrir adaptación de los receptores, de las neuronas inspiratorias centrales o de ambos. La adaptación a la hipoventilación crónica en la apnea del sueño, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad neuromuscular, y los trastornos de la caja torácica pueden eventualmente deprimir la ventilación en reposo, así como la respuesta al CO_2 en algunos individuos.^{14,15} Esto causa aún más reducción de la ventilación y un aumento en la $P_a\text{CO}_2$. Tanto el CO_2 en reposo como la respuesta ventilatoria al mismo pueden aumentar en algunos individuos con el tratamiento de la apnea del sueño¹⁶ o al disminuir el CO_2 por medio de apoyo ventilatorio.

La hipoventilación alveolar primaria puede ser congénita u ocurrir asociada con lesiones bulbopontinas adquiridas después de accidentes vasculares, meningitis, encefalitis y poliomiелitis bulbar. No obstante, en algunos casos no se llegan a encontrar alteraciones estructurales en la autopsia. A pesar de la hipoxemia e hipercapnia crónicas los pacientes no suelen manifestar disnea. Los síntomas son consecuencia del deterioro del intercambio gaseoso y con frecuencia consisten en letargo, somnolencia, cefalea y edema en partes declives. Los hallazgos a la exploración física incluyen cianosis y evidencia de insuficiencia cardíaca derecha, la eritrocitosis secundaria es frecuente.

El diagnóstico debe considerarse cuando se detecta hipercapnia que no puede explicarse por trastornos de los pulmones, pared torácica o de los músculos respiratorios, o por trastornos de la respiración relacionados con el sueño [*ver adelante*, Síndrome de apnea del sueño]. Además de la función pulmonar y fuerza muscular normal, los pacientes con hipoventilación alveolar primaria mantienen un control

voluntario normal de la respiración. De esta manera, en este trastorno resulta característica la demostración de que la hiperventilación voluntaria reduce la $P_a\text{CO}_2$ a niveles muy por debajo de los normales y alivia en forma aguda la hipoxemia. Por otra parte, las alteraciones en la respiración y el intercambio gaseoso empeoran típicamente durante el sueño.

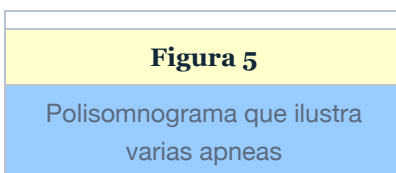
En los casos extremos de hipoventilación alveolar primaria la respiración sólo ocurre con los esfuerzos voluntarios, y cesa por completo con la distracción o durante el sueño. El síndrome puede ocurrir en forma aguda después de lesiones en el tallo cerebral o por daño quirúrgico a la médula espinal cervical alta.¹⁷

El tratamiento de la hipoventilación relacionada con defectos centrales ha incluido el uso de asistencia ventilatoria nocturna o de estimulantes respiratorios como la medroxiprogesterona.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha dado considerable atención a un grupo de trastornos del control ventilatorio que ocurren sobre todo y casi en forma exclusiva, durante el sueño, con consecuencias que persisten durante las horas de vigilia. Estos trastornos se caracterizan por reducción repetitiva en la respiración (hipopnea), cese brusco periódico de la misma (apnea) o reducción continua en la ventilación. Cuando los episodios frecuentes de obstrucción de las vías respiratorias altas son la causa del trastorno respiratorio, las manifestaciones clínicas son denominadas en conjunto como síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Un pequeño grupo de individuos con respiración irregular durante el sueño presentan esfuerzos respiratorios periódicos, pero no obstrucción de las vías respiratorias altas. Esta forma de trastorno respiratorio del sueño se asocia con muchas de las mismas enfermedades primarias que producen respiración de Cheyne-Stokes (enfermedades neurológicas o insuficiencia cardíaca congestiva) y con enfermedades neuromusculares y alteraciones del estado de alerta. Aunque el trastorno respiratorio puede definirse como obstructivo o central (no obstructivo), algunos individuos presentan un patrón de apnea mixto, en el cual la fase inicial de la apnea obstructiva es no obstructiva [ver figura 5].



Por último, puede ocurrir respiración regular con hipoventilación continua exacerbada durante el sueño como resultado de la restricción mecánica crónica en la expansión de la caja torácica. Las enfermedades como la cifoescoliosis y la obesidad severa acentúan la hipoventilación durante el sueño por la pérdida del estímulo de alerta en la corteza, que tiende a conservar la ventilación durante el estado de alerta a pesar de los trastornos mecánicos. Como resultado, la ventilación disminuye y la PCO_2 aumenta en

mayor grado durante el sueño en los pacientes con cifoescoliosis u otros trastornos mecánicos en comparación con las personas normales. Además, la hipoventilación crónica en estos padecimientos puede causar adaptación de los quimiorreceptores a una PCO_2 más alta. Debido a que esta adaptación permite que el esfuerzo ventilatorio disminuya durante meses o años, ocurre un aumento gradual en la PCO_2 en reposo.

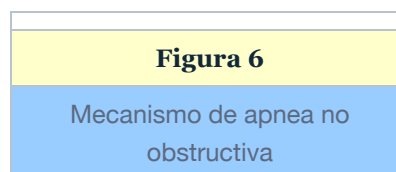
EPIDEMIOLOGIA

En los Estados Unidos se ha calculado que la apnea del sueño, con o sin hipersomnolencia, afecta al 24 por ciento de los varones y al nueve por ciento de las mujeres.¹⁸ La apnea del sueño con hipersomnolencia parece afectar al dos por ciento de las mujeres y al cuatro por ciento de los hombres entre 30 y 60 años de edad [*ver adelante*, Etiología y patogenia].

Más de 300,000 pacientes son tratados por apnea obstructiva del sueño cada año. Debido a que los síntomas clínicos son muy variados y la prevalencia del sueño es relativamente alta, los médicos de muy diferentes especialidades pueden encontrarse con pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.¹⁹

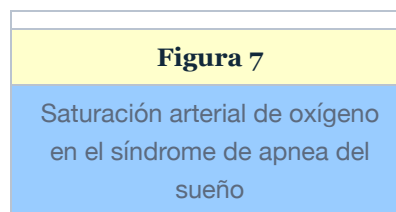
ETIOLOGIA Y PATOGENIA

El sueño produce algunos cambios en el control ventilatorio y causa relajación del tono de reposo de los músculos de las vías respiratorias altas. La ventilación disminuye por restricción de la respiración, que a su vez es resultado de la relajación y el estrechamiento de las vías respiratorias. Además, la reducción en la sensibilidad al bióxido de carbono relacionada con el sueño produce disminución de la ventilación. Esta disminución en la ventilación causa un aumento en la P_aCO_2 de 3 a 4 mm Hg y una reducción leve (a menudo menor de cuatro por ciento) en la saturación de oxígeno. El sueño también permite que el ritmo regular de la respiración sea interrumpido por la apnea si el nivel de la P_aCO_2 disminuye 3 a 4 mm Hg por abajo del nivel normal durante el sueño.²⁰ Paradójicamente, cualquier estímulo de la respiración (v.gr., por hipoxemia o incluso episodios transitorios como el despertar) pueden reducir el nivel de la P_aCO_2 lo suficiente para producir apnea no obstructiva [*ver figura 6*]. La hipocapnia es uno de los mecanismos de respiración periódica que se observan a menudo durante el sueño en sujetos normales que se encuentran a gran altitud.



La pérdida del tono en las vías respiratorias superiores con el inicio del sueño puede causar colapso de

las mismas y obstrucción durante los esfuerzos inspiratorios. Sin embargo, en muchos casos la pérdida del tono simplemente produce angostamiento de la vía respiratoria y la presión de succión de la inspiración causa mayor angostamiento o colapso de la vía respiratoria. La vibración de una vía aérea que se colapsa en forma intermitente produce ronquidos. Durante un esfuerzo inspiratorio, la vía aérea ocluida en forma continua no provocará ruido hasta que ocurra el despertar para terminar con la apnea obstructiva. Estas obstrucciones con frecuencia se asocian con desaturación de oxígeno [ver figura 7]. En algunos adultos y en la mayoría de los niños pueden ocurrir ronquidos en forma continua sin eventos apneicos evidentes. En los individuos sanos se mantiene la permeabilidad de la orofaringe e hipofaringe por la actividad tónica (continua) de los músculos dilatadores de la faringe. En los pacientes con apnea obstructiva del sueño se desarrolla un aumento compensatorio en la actividad física (episódica) de los músculos dilatadores de la faringe durante la obstrucción de las vías respiratorias superiores.²¹ El incremento compensatorio en la actividad física de los músculos de las vías respiratorias altas puede ayudar a estabilizar la vía respiratoria en pacientes con ronquidos leves, pero no suele ser suficiente para abrir la vía aérea en pacientes con apnea obstructiva del sueño. El alcohol exagera la relajación de los músculos de las vías respiratorias superiores, empeorando la obstrucción en roncadores o pacientes con apnea del sueño.



El sueño también produce la pérdida de muchas de las respuestas conductuales que tienden a mantener la ventilación mientras un individuo está despierto. Por lo tanto, los pacientes con trastorno mecánico de la pared torácica o de los pulmones, o con obstrucción de las vías respiratorias altas, tienen un mayor incremento en la hipercapnia y en la hipoxemia mientras duermen. Además, la participación de los músculos accesorios y las respuestas reflejas al aumento en la resistencia de las vías respiratorias pueden estar disminuidas durante el sueño. Por último, el sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) se asocia con la pérdida del tono de muchos de los músculos inspiratorios, con excepción del diafragma. Esta inhibición de la pared torácica y de los músculos accesorios es más notable durante las descargas de actividad MOR y ocasiona un patrón de respiración variable durante el sueño MOR.

Los efectos especiales del sueño sobre la respiración se incrementan con las enfermedades. Padecimientos como la cifoescoliosis y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que limitan la ventilación durante el día pueden causar hipercapnia e hipoxemia más profundas durante el sueño. La parálisis diafragmática por interrupción de la conducción del nervio frénico o por enfermedad neuromuscular produce disminución notable en la ventilación durante el sueño MOR. El movimiento de la caja torácica es inhibido durante el sueño MOR y por lo tanto no compensa la parálisis diafragmática. En la enfermedad pulmonar obstructiva con hiperinsuflación y disfunción diafragmática resultante, el

sueño MOR también puede ocasionar disminución de la ventilación.

La relajación de las vías respiratorias altas por el sueño puede causar obstrucción y apnea en individuos con defectos estructurales, tales como hipoplasia mediofacial, micrognatia o retrognatia, macroglosia, obstrucción nasal o crecimiento linfomatoso de las amígdalas o las adenoides como resultado de linfoma o mucopolisacaridosis. Sin embargo, en la mayoría de los adultos no existen defectos estructurales evidentes en las vías respiratorias altas. La obesidad predispone al desarrollo de apnea del sueño obstructiva, en parte por el depósito de tejido adiposo en las paredes de la hipofaringe, lo que ocasiona estrechamiento de las vías respiratorias altas. El crecimiento de las amígdalas o del tejido adenoide en los niños puede causar apnea del sueño grave, que se corrige mediante la resección quirúrgica.

Existe una clara agregación familiar en el síndrome de apnea obstructiva del sueño que no se explica por completo por características anatómicas heredadas.²² Además, el motivo para el predominio masculino entre los pacientes con apnea obstructiva del sueño sigue siendo desconocido. Debido a que la apnea del sueño sintomática en la mujer se observa principalmente después de la menopausia, se han estudiado influencias hormonales, sin llegar a conclusiones. El éxito terapéutico inicial con medroxiprogesterona sugería la posibilidad de que el estado hormonal premenopáusico fuera protector; sin embargo, este éxito ha sido más la excepción que la regla. Existen datos que sugieren que las hormonas androgénicas empeoran la apnea del sueño, pero el tratamiento antiandrogénico no parece alterar la severidad.²³ Las diferencias anatómicas parecen favorecer a los varones porque la faringe masculina es mayor. Sin embargo, el corte transversal de la faringe cambia más durante la respiración en el hombre que en la mujer, lo que sugiere que una vía respiratoria más compliante en el hombre puede ser más susceptible a obstruirse.²⁴

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los individuos que sufren trastorno respiratorio del sueño no suelen manifestar dificultad para respirar; a menudo presentan sueño excesivo durante el día y sus compañeros de habitación refieren respiración ruidosa del paciente, aumento de los movimientos durante el sueño y periodos de apnea. La disfunción diurna, causada por somnolencia excesiva, causa alteración neuropsiquiátrica medible, que mejora con el tratamiento. Recientemente se ha demostrado que la apnea del sueño se asocia con mayor riesgo de hipertensión, infarto del miocardio y eventos cerebrovasculares.

Apnea obstructiva del sueño

Los ronquidos intensos y la hipersomnolencia diurna son las manifestaciones más comunes relacionadas con el síndrome de apnea del sueño obstructiva en adultos. Otros síntomas incluyen alteraciones nocturnas (agitación, sonambulismo, enuresis, desorientación) y síntomas diurnos, incluyendo cambios de personalidad, deterioro intelectual, impotencia, alucinaciones hipnagógicas y comportamiento automático. El rango de alteraciones clínicas en este síndrome va desde somnolencia diurna leve asociada con ronquidos nocturnos hasta hipercapnia durante el día, eritrocitosis secundaria y, en

algunos pacientes con obesidad mórbida, cor pulmonale secundario. Aunque los individuos más afectados son aquéllos con obesidad patológica, más del 50 por ciento de los pacientes no pertenecen a este grupo e incluso las personas delgadas pueden estar afectadas. En los niños la respiración nocturna ruidosa es el principal síntoma. Los niños pueden sufrir retraso en el crecimiento causado por menores pulsos de hormona del crecimiento durante la noche y síntomas de comportamiento durante el día que pueden ser muy sutiles.

El trastorno que presentan los pacientes con obesidad patológica, hipersomnolencia e insuficiencia ventricular derecha es llamado síndrome de Pickwick, nombre propuesto por Sir William Osler y descrito por Burnwell y colaboradores en 1956.²⁵ Actualmente, está reconocido que la alteración fisiopatológica en el individuo obeso con síndrome de Pickwick incluye la apnea del sueño obstructiva y un trastorno caracterizado por hipoventilación diurna, pero sin evidencia de respiración irregular durante el sueño. Ambos grupos de pacientes con obesidad patológica tienen hipoxemia en reposo y aumento del trabajo ventilatorio. La hipoxemia es causada por dos factores: (1) volúmenes pulmonares bajos en reposo, con cierre de las vías respiratorias y desequilibrio ventilación-perfusión y (2) hipoventilación.

Las dos consecuencias principales de la apnea del sueño obstructiva son la fragmentación del sueño y la asfixia episódica. Debido a que el despertar termina con la mayoría de los episodios apneicos, la fragmentación del sueño es una consecuencia natural de la apnea del sueño obstructiva. Sin embargo, la frecuencia de la interrupción del sueño se correlaciona muy poco con la somnolencia diurna excesiva. La frecuencia típica de la interrupción del sueño en la apnea del sueño sintomática es de 60 a 70 veces por hora o cerca de 500 a 600 despertares por noche. Otros factores, incluyendo la disfunción de neurotransmisores cerebrales producida por la hipoxemia, pueden contribuir a la somnolencia diurna.¹⁹ Independientemente de su causa, la hipersomnolencia puede ser grave desde el punto de vista social y profesional, y un riesgo para la vida cuando los individuos afectados conducen vehículos o manejan maquinaria pesada.²⁶

Los episodios de asfixia cíclica en la apnea del sueño ocasionan una serie de efectos hemodinámicos y cardiovasculares. La desaturación de oxígeno y la hipercapnia periódica ocurren con la misma frecuencia que los despertares (60 a 70 por hora) y se acompañan de cambios en la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la función ventricular. La hipoxemia y la hipercapnia son potentes vasoconstrictores de las arterias pulmonares, y aumentan las presiones pulmonares durante las apneas asociadas con el sueño.²⁷ Además de la sobrecarga ventricular derecha, también hay evidencia de que ocurre insuficiencia ventricular izquierda durante la apnea obstructiva. La sobrecarga del ventrículo se explica por dos alteraciones producidas por la apnea obstructiva: hipertensión arterial y presión torácica negativa. El aumento en la presión arterial sistémica durante la apnea obstructiva se relaciona por lo menos en parte con el incremento en la liberación de catecolaminas. La presión torácica negativa, que deprime la contracción del corazón y disminuye el volumen latido, es generada al inspirar en contra de la obstrucción. Además, el aumento normal de la frecuencia cardiaca con la insuflación pulmonar es inhibido durante la oclusión inspiratoria.²⁸ Por lo tanto, todos los parámetros que determinan el aporte de oxígeno a los tejidos disminuyen: contenido de oxígeno, frecuencia cardiaca y volumen latido.²⁹ El

aporte de oxígeno puede disminuir en un 60 por ciento durante un episodio típico de apnea obstructiva. Estas reducciones transitorias en el aporte de oxígeno pueden explicar el riesgo elevado de enfermedad cerebrovascular e infarto del miocardio notificados en pacientes con apnea del sueño obstructiva. Sin embargo, debido a que la mayoría de los eventos cardiovasculares ocurren durante el estado de alerta, deben considerarse explicaciones alternativas, como el exceso de actividad simpática asociado con la apnea del sueño.³⁰

Varios factores favorecen la hipercapnia crónica en presencia de apnea del sueño obstructiva: obesidad patológica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y alcoholismo crónico. Se supone que con el tiempo, el aumento recurrente o prolongado de la P_aCO_2 produce disminución de la sensibilidad ventilatoria al bióxido de carbono. La carga mecánica por la obesidad e incluso la enfermedad pulmonar obstructiva moderada pueden producir hipercapnia diurna constante.^{31,32} La hipoxemia diurna causada por el desequilibrio ventilación-perfusión asociada con la obesidad empeora con la hipercapnia progresiva. Como resultado ocurre insuficiencia respiratoria hipóxica e hipercápica durante el día, que es desencadenada en gran parte por los episodios nocturnos. La insuficiencia cardíaca congestiva resultante puede agravar el trastorno respiratorio del sueño al producir un patrón respiratorio de Cheyne-Stokes.

Finalmente, las arritmias cardíacas que ocurren con la apnea del sueño son muy características en vista de que aparecen sólo durante el sueño y desaparecen por completo durante las horas de vigilia.³³ Las arritmias más comunes son la bradicardia, la asistolia prolongada y el bloqueo auriculoventricular de segundo grado; también puede haber actividad ectópica ventricular y taquiarritmias auriculares. Estas arritmias, si se detectan sólo durante el registro electrocardiográfico de 24 horas, son muy sugestivas del síndrome de apnea del sueño, sobre todo si ocurren a intervalos regulares.

En muchos pacientes con apnea obstructiva del sueño existe un componente inicial central, o no obstructivo, y un componente obstructivo terminal, ocurriendo apnea mixta. El componente no obstructivo, que suele aliviarse corrigiendo la oclusión de las vías respiratorias superiores, puede ser secundario a hipocapnia. La hipocapnia puede deberse a una ventilación exagerada después del despertar por un episodio de apnea obstructiva previa. En forma alternativa, los patrones de respiración periódica por trastornos médicos subyacentes pueden facilitar la obstrucción de las vías respiratorias superiores.

Apnea no obstructiva

Los pacientes con apnea obstructiva suelen tener otro padecimiento ya diagnosticado que se sabe produce un trastorno en la respiración durante el sueño. El patrón de respiración de Cheyne-Stokes que acompaña a la enfermedad neurológica y a la insuficiencia cardíaca congestiva puede exagerarse por la somnolencia o el sueño. Pueden ocurrir patrones de respiración periódica como resultado de alteraciones frecuentes entre el despertar y el sueño. Por lo tanto, cualquier condición que se asocie con fragmentación frecuente del sueño puede asociarse con hipopnea no obstructiva o apneas de duración

breve.

DIAGNOSTICO

Examen físico e historia clínica

El diagnóstico del trastorno respiratorio del sueño a menudo se establece de manera presuntiva en condiciones extrahospitalarias con base en los síntomas de somnolencia diurna excesiva, ronquidos nocturnos intensos y episodios observados de apnea [ver tabla 1]. Las descripciones proporcionadas por el compañero de habitación o por un observador en una clínica, a menudo son de gran valor para diagnosticar la apnea obstructiva. Los episodios respiratorios de apnea del sueño obstructiva suelen ser más notables cuando el individuo está en posición supina, y con frecuencia se acompañan de ronquidos cíclicos intensos interrumpidos por una respiración ruidosa. En casos leves hay hipopnea obstructiva con ronquidos que aumentan y disminuyen. Los esfuerzos inspiratorios contra las vías respiratorias altas ocluidas pueden ocasionar movimientos torácicos paradójicos durante la inspiración. En ocasiones el diagnóstico de apnea del sueño obstructiva puede establecerse por medio de la observación cuidadosa del paciente con hipersomnolencia.

La seguridad del diagnóstico aumenta cuando el paciente pertenece a un grupo de alto riesgo de apnea obstructiva, tal como los hombres obesos, y si existen episodios observados de apnea y ronquidos intensos.³⁴ El diagnóstico presuntivo de apnea del sueño es menos seguro si no hay un observador que pueda informar sobre el patrón de sueño del paciente. Bajo estas condiciones, la única manifestación observada puede ser la somnolencia diurna excesiva. Por desgracia, la somnolencia diurna excesiva y los episodios de apnea nocturnos no son patognomónicos de apnea del sueño obstructiva. Las apneas nocturnas breves y ocasionales, o la respiración periódica, son relativamente comunes en los ancianos. La hipersomnolencia diurna puede ser resultado de la fragmentación del sueño producida por trastornos diferentes a la apnea del sueño. Los movimientos periódicos durante el sueño (mioclonías nocturnas), la depresión, la artritis reumatoide y la insuficiencia cardíaca congestiva producen alteraciones significativas del sueño y somnolencia diurna. La somnolencia diurna puede ser la única manifestación de la narcolepsia en algunas personas de mediana edad. En este trastorno hereditario, la tétrada típica de catapleja, parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas y somnolencia diurna puede estar incompleta. Los ronquidos son relativamente comunes y no siempre se asocian con apnea obstructiva. De acuerdo con algunos cálculos, el 15 por ciento de las mujeres y el 25 por ciento de los hombres de la población presentan ronquidos nocturnos en forma regular.³⁵

La apnea del sueño puede pasar inadvertida con facilidad en pacientes con cuadros clínicos atípicos. En los niños, la apnea del sueño puede no asociarse con somnolencia diurna excesiva y las respiraciones nocturnas ruidosas pueden ser atribuidas a alergias o infecciones de las vías respiratorias altas. En algunos adultos, la hipercapnia crónica o la insuficiencia cardíaca derecha pueden ser la única manifestación diurna del síndrome de apnea del sueño.

La apnea del sueño central o no obstructiva debe sospecharse en individuos que presentan respiración de Cheyne-Stokes durante el día o episodios de apnea nocturna interrumpidos por ronquidos muy leves o respiración silenciosa. Las personas con apnea no obstructiva que son observadas durante la noche no presentan esfuerzos respiratorios durante las apneas ni movimientos torácicos paradójicos durante los esfuerzos inspiratorios. En ocasiones, los pacientes con debilidad severa de los músculos respiratorios por enfermedades neuromusculares sufren somnolencia diurna por la interrupción del sueño. Durante el día estos individuos suelen mostrar signos evidentes de participación de los músculos accesorios cervicales y paresia o parálisis diafragmática, como lo demuestran los movimientos paradójicos del abdomen durante la inspiración.

Pruebas fisiológicas

En los individuos en los que se sospecha fuertemente el diagnóstico de síndrome del apnea del sueño es indispensable realizar un estudio polisomnográfico completo en un laboratorio bien equipado para la evaluación del sueño y con personal entrenado, para apoyar el diagnóstico, valorar la severidad de la enfermedad y analizar los resultados de las intervenciones terapéuticas. Los estudios mínimos necesarios para estudiar la apnea del sueño incluyen la electroencefalografía (EEG) y la electroculografía para certificar que el sueño ha ocurrido y registrar sus fases; la electrocardiografía para registrar el tipo, la frecuencia y la severidad de las arritmias cardíacas; la oximetría para determinar la presencia y severidad de la desaturación de oxígeno; la medición del flujo de aire por la nariz y la boca para detectar la apnea; y un indicador del esfuerzo inspiratorio, como la pletismografía de inductancia (para indicar el movimiento respiratorio), las mediciones de la presión intraesofágica o la electromiografía de superficie de los músculos inspiratorios. Cuando se sospechan otros diagnósticos pueden incluirse otros estudios, por ejemplo derivaciones en piernas y brazos para detectar movimientos periódicos del sueño y derivaciones EEG adicionales para detectar crisis convulsivas.

Un técnico capacitado debe estar siempre presente durante la evaluación del sueño para garantizar la validez de las mediciones y anotarlas. Debe registrarse la posición durante el sueño y el estudio deber prolongarse hasta incluir todas las fases del sueño en la posición supina. Los técnicos que evalúan el sueño a menudo participan en las intervenciones terapéuticas directas durante la noche, tales como la administración de oxígeno o la aplicación de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP por sus siglas en inglés, n. del t.) a través de una mascarilla nasal. Debe contarse con un médico entrenado en la lectura e interpretación de los registros de estos estudios sobre el sueño.

En pacientes con apnea del sueño obstructiva es posible realizar el estudio en su casa, aunque existen limitaciones relacionadas con las mediciones que deben efectuarse. La oximetría puede ser útil para detectar hipoxemia nocturna en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha o policitemia sin causas aparentes. Sin embargo, las fluctuaciones en la saturación de oxígeno no son específicas de la apnea del sueño obstructiva y se observan en los trastornos del despertar, como en los movimientos periódicos del sueño, que pueden alterar el patrón ventilatorio sin producir obstrucción. Debido a que los individuos con apnea del sueño y que reciben oxígeno pueden tener desaturación del oxígeno mínima, la oximetría

resulta un método inadecuado para determinar la frecuencia y severidad de la enfermedad en ellos. La vigilancia electrocardiográfica, que se analiza complejo por complejo, muestra variación periódica en la frecuencia cardíaca con la apnea del sueño obstructiva.²⁸ Sin embargo, también ocurren variaciones en la frecuencia cardíaca en trastornos del despertar nocturno y pueden no presentarse en personas con insuficiencia autonómica. La vigilancia en la casa del paciente puede ser útil para verificar la eficacia del tratamiento en individuos sometidos antes a estudios polisomnográficos que mostraron la sensibilidad y la especificidad del parámetro que está siendo evaluado.

En vista de que la obstrucción nasal contribuye al desarrollo de apnea obstructiva,³⁶ la detección de alteraciones nasales puede definir el tratamiento en algunos individuos. La evaluación de las vías respiratorias altas en sujetos con apnea del sueño obstructiva resulta útil para detectar poliposis nasal, carcinomas nasofaríngeos, afección linfomatosa de la nasofaringe, defectos óseos o problemas estructurales que pueden predisponer a obstrucción de las vías respiratorias durante el sueño. En los niños es frecuente el crecimiento adenoamigdalino, siendo una causa irreversible de apnea del sueño. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con apnea obstructiva del sueño no tienen alteraciones identificables en las vías respiratorias superiores. La evaluación funcional de la permeabilidad de las vías respiratorias por medio de técnicas como las mediciones de la adaptabilidad de la faringe o de los circuitos de volúmenes de flujo no han resultado útiles. Las técnicas de imagen, incluyendo la reflectancia acústica, la tomografía computada rápida de las vías respiratorias altas o la imagen por resonancia magnética nuclear, se consideran aún como procedimientos de investigación. La mayoría de los individuos con apnea del sueño obstructiva no tienen alteraciones identificables en las vías respiratorias altas.

TRATAMIENTO

El tratamiento del trastorno respiratorio del sueño puede dirigirse a corregir los efectos de la fragmentación del sueño, como la somnolencia diurna excesiva o las consecuencias hemodinámicas de la apnea del sueño, como la insuficiencia cardíaca derecha. Estudios retrospectivos indican que el tratamiento de la apnea del sueño severa también puede reducir la mortalidad.³⁷ El tratamiento de la apnea del sueño es diverso e incluye la corrección de las enfermedades orgánicas asociadas, así como medidas específicas como cirugía o aparatos mecánicos. El tratamiento se ajusta al individuo, y requiere la eliminación de agentes desencadenantes como alcohol, sedantes y andrógenos.

Actualmente, existe mayor tendencia a utilizar CPAP nasal y a un uso menor de la cirugía en el tratamiento de este trastorno.

Tratamiento médico

En algunos pacientes la apnea del sueño es agravada de manera importante por enfermedades orgánicas subyacentes o por el uso de agentes desencadenantes. El abuso crónico de alcohol puede producir apnea del sueño obstructiva³⁸ que mejora con el tratamiento eficaz del alcoholismo. La suspensión de la

administración de andrógenos o benzodiacepinas puede dar como resultado la mejoría del trastorno respiratorio del sueño. La corrección del hipotiroidismo puede mejorar la apnea del sueño en algunas personas. El tratamiento de la insuficiencia ventricular izquierda severa puede resolver de manera considerable la apnea del sueño obstructiva cuando la obstrucción es provocada por respiración del Cheyne-Stokes subyacente.

La obesidad puede ser una causa reversible de apnea del sueño obstructiva, pero la reducción de peso a largo plazo a menudo es difícil de lograr. Sin embargo, incluso la reducción ligera de peso ha demostrado mejorar el trastorno respiratorio del sueño. El tratamiento dietético es eficaz por sí sólo para lograr la reducción de peso a largo plazo en quizá solo el cinco por ciento de los individuos con obesidad patológica.³⁹ Los procedimientos de derivación gástrica pueden lograr la reducción sostenida de peso en cerca del 60 por ciento de los pacientes y son eficaces para mejorar o corregir la apnea del sueño en la mayoría de los individuos con obesidad patológica.⁴⁰

El uso de estimulantes de la respiración para tratar el síndrome de la apnea del sueño se basa en la sospecha de que el estímulo neural central hacia las vías respiratorias altas o hacia los músculos de la caja torácica es inadecuado. La medroxiprogesterona, la acetazolamida, la teofilina, la nicotina y el bióxido de carbono inhalado han sido utilizados para aumentar el esfuerzo respiratorio con el objeto de mejorar la apnea del sueño obstructiva. Se han usado fármacos como la esticnina para aumentar el tono de las vías respiratorias altas y se administran medicamentos como la protilina para suprimir el sueño MOR,⁴¹ que se asocia con más episodios de apnea severa que el sueño no MOR.

Dispositivos mecánicos

El tratamiento más eficaz y utilizado en la apnea del sueño obstructiva es la CPAP nasal. Este dispositivo neumático es eficaz para revertir la obstrucción de las vías respiratorias en la mayoría de los pacientes con apnea del sueño obstructiva.⁴² Al paciente se le coloca una mascarilla nasal bien ajustada, que se conecta a un aparato de insuflación eléctrico que aplica una presión positiva ajustable a las vías respiratorias. La cantidad de presión aplicada (a menudo 5 a 20 cm H₂O) debe determinarse empíricamente durante la evaluación del sueño. Debe aplicarse suficiente presión para evitar el colapso inspiratorio de las vías respiratorias altas durante todas las fases del sueño y cuando el paciente está en posición supina. La presión positiva también empuja el paladar blando contra la parte posterior de la lengua y de esta manera evita la fuga de aire por la boca. Si el aparato falla, el paciente respirará por la boca. Estos dispositivos han sido modificados para mejorar la comodidad del paciente, utilizando menor presión durante la espiración que durante la inspiración, o aumentando gradualmente la presión o medida que el paciente se duerme. Además, la vigilancia de la presión de las vías respiratorias en la mascarilla puede utilizarse para registrar las horas de uso de la CPAP y su eficacia para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias.

La aplicación de una CPAP mayor a la necesaria para asegurar la permeabilidad de las vías respiratorias puede inducir apneas no obstructivas.

Los resultados terapéuticos de la CPAP nasal a menudo son impresionantes. Con frecuencia, los pacientes presentan rápidamente sueño prolongado que se caracteriza por periodos largos de sueño MOR y de ondas lentas. Se eliminan los ronquidos, la apnea del sueño obstructiva y todas las consecuencias de la apnea. El paciente despierta repuesto y desaparece la hipersomnolencia diurna.⁴³ Muchas de las consecuencias de la apnea del sueño obstructiva a largo plazo son reversibles con el dispositivo de CPAP nasal.⁴⁴ Sin embargo, a diferencia de la intervención quirúrgica, la CPAP nasal es eficaz sólo cuando se utiliza en forma apropiada y regular. El no aplicar la CPAP nasal por incluso una sola noche causa recurrencia de la hipersomnolencia al día siguiente, aunque las apneas durante la noche son menos frecuentes y no tan prolongadas como antes de iniciar el tratamiento.⁴⁵ A menudo es necesario el contacto continuo con el paciente para verificar la aceptación del tratamiento y corregir cualquier problema mecánico que se presente. Los equipos para sostener la mandíbula mejoran la permeabilidad de la vía aérea y reducen la frecuencia de apnea durante el sueño en algunos pacientes. Estos equipos deben ajustarse para optimizar su eficacia y es más probable que beneficien a los pacientes con apnea del sueño leve.^{46,47} La eficacia de cualquier equipo debe demostrarse por polisomnografía.

A diferencia de la apnea obstructiva, la apnea no obstructiva suele ser un epifenómeno de la enfermedad de fondo, pero no el trastorno primario. En raras ocasiones es necesario el tratamiento específico de la apnea no obstructiva. Cuando hay desaturación de oxígeno severa asociada a la apnea no obstructiva asintomática, la oxigenoterapia nocturna puede ser apropiada. La acetazolamida a menudo previene la apnea inducida por hipocapnia, aunque la eficacia a largo plazo de este tratamiento no está bien definida.⁴⁸ La oxigenoterapia puede mejorar el patrón respiratorio y el sueño en individuos con respiración de Cheyne-Stokes causada por insuficiencia cardíaca congestiva.^{49,50} También la aminofilina es eficaz.⁵¹ La CPAP puede mejorar el sueño y la función ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen apnea no obstructiva⁵⁰ y también puede corregir de manera paradójica la apnea del sueño no obstructiva al prevenir la apnea refleja de las vías respiratorias altas o al aumentar la $P_a\text{CO}_2$. Las benzodiacepinas pueden ser útiles para prevenir la fragmentación del sueño en individuos con apnea no obstructiva que mantienen una ventilación adecuada. Los pacientes con apnea del sueño no obstructiva sintomática, producida por enfermedades neuromusculares o hipoventilación alveolar, pueden ser tratados con aparatos de apoyo ventilatorio mecánico. La ventilación mecánica con una mascarilla nasal de presión positiva, las camas oscilantes, las corazas o el pulmón de acero, pueden corregir la hipercapnia nocturna severa o la interrupción del sueño ocasionadas por la apnea no obstructiva. La ventilación nasal con presión positiva a través de una traqueostomía impide la obstrucción de las vías respiratorias altas que en ocasiones empeora con los aparatos de presión negativa. Las mascarillas han sustituido en mucho a la traqueostomía en los pacientes que no tienen peligro de aspiración y que solo requieren apoyo ventilatorio nocturno.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la apnea del sueño obstructiva comprende varios métodos: (1) superar la obstrucción anatómica con la traqueostomía, (2) alterar la estructura ósea de soporte de las vías

respiratorias altas y (3) modificar las conexiones o los depósitos de tejidos blandos para mejorar la permeabilidad de las vías respiratorias. De las opciones quirúrgicas, sólo la traqueostomía tiene una eficacia constante para eliminar la apnea del sueño obstructiva. La persistencia crónica de la apnea no obstructiva, o central, ocurre en raras ocasiones. A pesar del desarrollo de traqueostomías de tipo colgajo y de cánulas de bajo perfil, aún son relativamente comunes los problemas locales con el estoma.⁵² Las infecciones, el malestar local, la formación de tejido de granulación y la distorsión de la apariencia personal producida por la traqueostomía han limitado el uso de este procedimiento a relativamente pocos pacientes con enfermedad severa y que no responden (o no toleran) otros tipos de tratamiento.

Varios procedimientos quirúrgicos de tejidos blandos han sido utilizados para el tratamiento de la apnea del sueño obstructiva. La septoplastía nasal, la adenoamigdalectomía, la uvulopalatofaringoplastía y la genioplastía han sido utilizadas para aumentar la permeabilidad de las vías respiratorias en pacientes con áreas específicas de estrechamiento producidas por tejidos blandos. En la actualidad, el procedimiento más practicado es la uvulopalatofaringoplastía, en la cual se intenta ampliar la faringe posterior mediante resección de la úvula y porciones del paladar blando y de los pilares posteriores.⁵³ La eficacia de la uvulofaringoplastía aún es tema de mucha controversia por la falta de estudios aleatorios prospectivos. Este procedimiento puede eliminar la apnea del sueño en tan sólo el 30 al 40 por ciento de los pacientes. Sin embargo, la demostración preoperatoria de angostamiento uvulopalatino en la vía nasofaríngea relajada como causa predominante de la obstrucción identifica al subgrupo de pacientes en los que es más posible que el tratamiento quirúrgico sea útil.⁵⁴

Se han logrado modificaciones en el soporte óseo de la faringe a través de diversas técnicas, incluyendo el desplazamiento anterior del maxilar, de la mandíbula y del hueso hioides.⁵⁵ Estos procedimientos han sido practicados sólo en algunos centros y su eficacia se ha demostrado únicamente en un pequeño número de pacientes.

Bibliografía

1. Mellema K: The alveolar-arterial oxygen difference: its size and components in normal man. *Acta Physiol Scand* 67:10, 1966
2. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW: Regulation of respiration. *N Engl J Med* 297:92, 138, 194, 1977 [PMID 865581]
3. Zwillich C: The control of breathing in clinical practice: its significance and assessment. *Seminars in Respiratory Medicine* 4:247, 1983

4. Kiley JP, Eldridge FL, Millhorn DE: The roles of medullary extracellular and cerebrospinal fluid pH in control of respiration. *Resp Physiol* 59:117, 1985
5. Plum F: The neurological integration of behavioural and metabolic control of breathing. *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium*. Porter R, Ed. Churchill Livingstone, London, 1970, p 159
6. Rebuck AS, Campbell EJM: A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 109:345, 1974 [PMID 4814696]
7. Read DJC: A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Aust Ann Med* 16:20, 1967
8. Whitelaw WA, Derenne J-P, Milic-Emili J: Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Resp Physiol* 23:181, 1975
9. Lourenco RV, Miranda JM: Drive and performance of the ventilatory apparatus in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 279:53, 1968 [PMID 5657011]
10. Plum F, Posner JB: The pathological physiology of signs and symptoms of coma. *The Diagnosis of Stupor and Coma*, 2nd ed. FA Davis Co, Philadelphia, 1972, p 25
11. Cherniack NS, Longobardo GS: Cheyne-Stokes breathing: instability in physiologic control. *N Engl J Med* 288:952, 1973 [PMID 4571351]
12. Rossing TH, Saari AF, Lazarus JM, et al: The effects of passive CO₂ removal on breathing pattern in humans. *Respiration* 49:109, 1986 [PMID 3081976]
13. Cherniack NS, Longobardo GS, Levine OR, et al: Periodic breathing in dogs. *J Appl Physiol* 21:1847, 1966 [PMID 5929312]
14. Fishman AP, Goldring RM, Turino GM: General alveolar hypoventilation: a syndrome of respiratory and cardiac failure in patients with normal lungs. *Q J Med* 35:261, 1966 [PMID 5912058]
15. Moore GC, Zwillich CW, Battaglia JD, et al: Respiratory failure associated with familial depression of ventilatory response to hypoxia and hypercapnia. *N Engl J Med* 295:861, 1976 [PMID 958289]
16. Lin CC: Effect of nasal CPAP on ventilatory drive in normocapnic and hypercapnic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 7:2005, 1994
17. Devereaux MW, Keane JR, Davis RL: Automatic respiratory failure associated with infarction of the medulla: report of two cases with pathologic study of one. *Arch Neurol* 29:46, 1973 [PMID 4711804]

18. Young T, Palta M, Dempsey J, et al: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328:1230, 1993 [PMID 8464434]
19. Strohl KP, Saunders NA, Sullivan CE: Sleep apnea syndromes. *Sleep and Breathing. Lung Biology in Health and Disease*, Vol 21. Saunders NA, Sullivan CE, Eds. Marcel Dekker, Inc, New York, 1984, p 365
20. Skatrud JB, Dempsey JA: Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol* 55:813, 1983
21. Suratt PM, McTier RF, Wilhoit SC: Upper airway muscle activation is augmented in patients with obstructive sleep apnea compared with that in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 137:889, 1988 [PMID 3354997]
22. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD: The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 151:682, 1995 [PMID 7881656]
23. Stewart DA, Grunstein RR, Berthon-Jones M, et al: Androgen blockade does not affect sleep-disordered breathing or chemosensitivity in men with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 146:1389, 1992 [PMID 1456553]
24. Brooks LJ, Strohl KP: Size and mechanical properties of the pharynx in healthy men and women. *Am Rev Respir Dis* 146:1394, 1992 [PMID 1456554]
25. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, et al: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. *Am J Med* 21:811, 1956
26. Aldrich MS: Automobile accidents in patients with sleep disorders. *Sleep* 12:487, 1989
27. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, et al: Hemodynamics in sleep induced apnea: studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 85:714, 1976 [PMID 999107]
28. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, et al: Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome: mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet* 1:126, 1984 [PMID 6140442]
29. Guilleminault C, Motta J, Mihm F, et al: Obstructive sleep apnea and cardiac index. *Chest* 89:331, 1986 [PMID 3948544]
30. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, et al: Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 8:222, 1995 [PMID 7758555]

31. Leech JA, Anal E, Baer P, et al: Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 92:807, 1987 [PMID 3117499]
32. Chan CS, Grunstein RR, Bye PT, et al: Obstructive sleep apnea with severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 140:1274, 1989 [PMID 2817588]
33. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, et al: Sleep-induced apnea syndrome: prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 63:348, 1977 [PMID 331948]
34. Crocker BD, Olson LG, Saunders NA, et al: Estimation of the probability of disturbed breathing during sleep before a sleep study. *Am Rev Respir Dis* 142:14, 1990 [PMID 2368960]
35. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, et al: Some epidemiologic data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 3:221, 1980 [PMID 7221330]
36. Olsen KD, Kern EB, Westbrook PR: Sleep and breathing disturbance secondary to nasal obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89:804, 1981 [PMID 6799913]
37. He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 94:9, 1988 [PMID 3289839]
38. Scrima L, Broudy M, Nay KN, et al: Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action. *Sleep* 5:318, 1982 [PMID 7163721]
39. Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, et al: Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes* 13:39, 1989 [PMID 2613427]
40. Peiser J, Lavie P, Ovnat A, et al: Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery. *Ann Surg* 199:112, 1984 [PMID 6691724]
41. Brownell LG, West P, Sweatman P, et al: Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *N Engl J Med* 307:1037, 1982 [PMID 6750396]
42. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al: Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1:862, 1981 [PMID 6112294]
43. Rajagopal KR, Bennett LL, Dillard TA, et al: Overnight nasal CPAP improves hypersomnolence in sleep apnea. *Chest* 90:172, 1986 [PMID 3525021]
44. Berthon-Jones M, Sullivan CE: Time course of change in ventilatory response to CO₂ with long-term CPAP therapy for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 135:144, 1987 [PMID 3099616]

- 45.
46. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al: Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 147:1162, 1993 [PMID 8484626]
47. Eveloff SE, Rosenberg CL, Carlisle CC, et al: Efficacy of a Herbst mandibular advancement device in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 149:905, 1994 [PMID 8143054]
48. Clark GT, Arand D, Chung E, et al: Effect of anterior mandibular positioning on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 147:624, 1993 [PMID 8442597]
49. White DP, Zwillich CW, Pickett CK, et al: Central sleep apnea: improvement with acetazolamide therapy. *Arch Intern Med* 142:1816, 1982 [PMID 6812522]
50. Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, et al: The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 111:777, 1989 [PMID 2817624]
51. Naughton MT, Liu PP, Benard DC, et al: Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 151:92, 1995 [PMID 7812579]
52. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L: Effect of theophylline on sleep-disoriented breathing in heart failure. *N Engl J Med* 335:562, 1996 [PMID 8678934]
53. Conway WA, Victor LD, Magilligan DJ Jr, et al: Adverse effects of tracheostomy for sleep apnea. *JAMA* 246:347, 1981 [PMID 7241781]
54. Fujita S, Conway W, Zorick F, et al: Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89:923, 1981 [PMID 6801592]
55. Launois SH, Feroah TR, Campbell WN, et al: Site of pharyngeal narrowing predicts outcome of surgery for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 147:182, 1993 [PMID 8420415]
56. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C: Obstructive sleep apnea syndrome: a surgical protocol for dynamic upper airway reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 51:742, 1993 [PMID 8509912]

Figuras

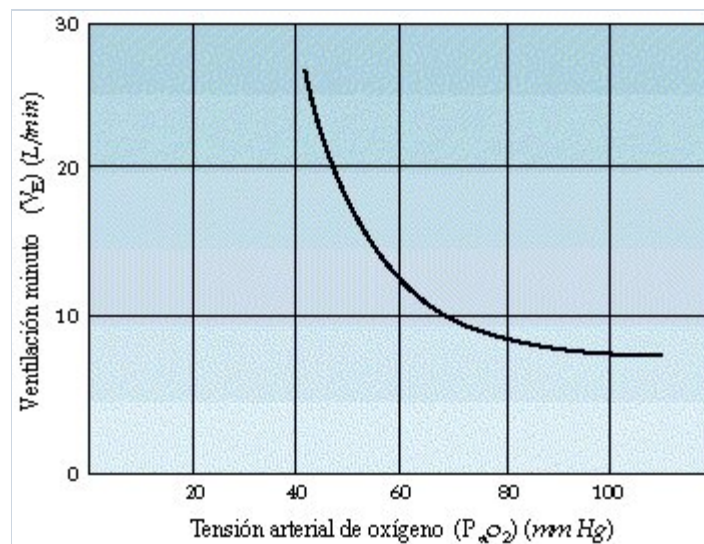


Figura 1 Respuesta ventilatoria a la hipoxia Se muestra una respuesta ventilatoria típica a la hipoxia. Se pide al sujeto que respire una mezcla gaseosa que contiene 7 por ciento de bióxido de carbono, 24 por ciento de oxígeno y el resto de nitrógeno. La tensión del bióxido de carbono en el gas espirado por el sujeto se mantiene constante mediante ajustes en la absorción del bióxido de carbono desde la mezcla gaseosa. Sin embargo, se permite que la tensión de oxígeno disminuya, al irse consumiendo por el metabolismo del sujeto. Al comenzar a disminuir la tensión de oxígeno en el gas inspirado y en la sangre del individuo, se estimula la ventilación. Observe que la curva es hiperbólica y ocurren incrementos progresivamente más grandes en la ventilación cuando la P_{aO_2} cae por debajo de 60 mm Hg.

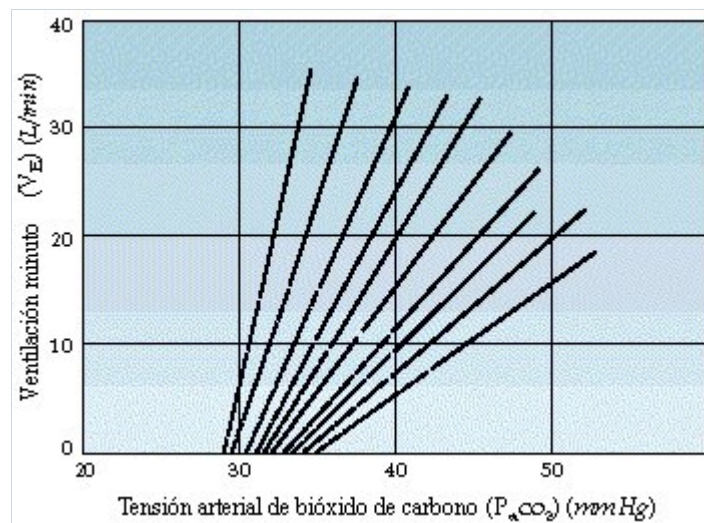


Figura 2 Respuestas hipercápnicas Las respuestas hipercápnicas se miden haciendo que los sujetos respiren varias veces una mezcla de gas que contiene 50 por ciento de O_2 y 7 por ciento de CO_2 . Al respirar varias veces, la concentración de CO_2 aumenta. La ventilación se incrementa en forma lineal con el aumento en la P_{aCO_2} , pero la pendiente de esta relación varía mucho entre los individuos normales.

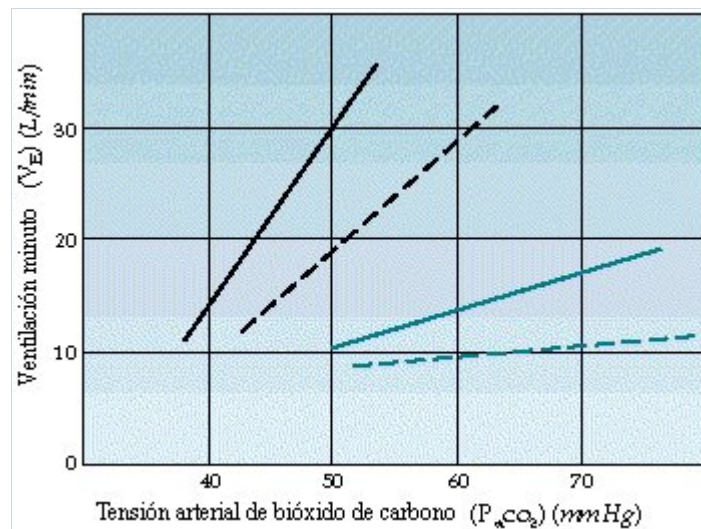


Figura 3 Efecto de agregar una carga de resistencia sobre la respuesta ventilatoria. En forma esquemática se muestra el efecto de añadir una carga de resistencia sobre la respuesta ventilatoria a la P_aCO_2 aumentada. En la línea basal se muestran dos respuestas a la hipercapnia, una normal (línea negra) y otra reducida (línea azul). En cada caso, al añadir una carga de resistencia se produce disminución en la sensibilidad al CO_2 (líneas punteadas). La carga de resistencia puede ser una resistencia inspiratoria externa (v.gr., una pieza de tubo estrecha) utilizada experimentalmente, o el incremento endógeno en la resistencia de las vías aéreas (como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica). En cualquier caso, es evidente que la respuesta ventilatoria es determinada no sólo por la sensibilidad del sistema regulador fisiológico, sino también por los aspectos mecánicos del aparato respiratorio.

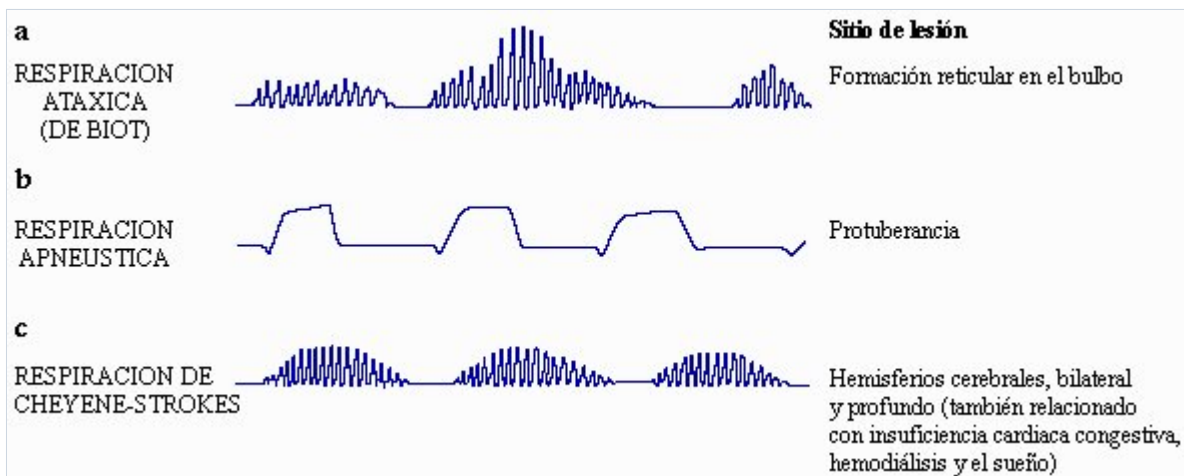


Figura 4 Patrones de respiración irregular. Los patrones respiratorios irregulares pueden reflejar afección del sistema nervioso central. Se ilustran tres ejemplos de respiración irregular y los sitios más probables de las lesiones neurológicas relacionadas con cada uno. La respiración atáxica se caracteriza por una secuencia impredecible de respiraciones que varían en frecuencia y profundidad. La respiración apnéustica consiste en jadeos repetidos, con pausas de inspiraciones completas que duran unos cuantos segundos. La respiración de Cheyne-Stokes es cíclica, con un patrón crescendo-decrescendo interrumpido por apneas. Este patrón respiratorio puede también ocurrir en situaciones no neurológicas, como insuficiencia cardíaca congestiva, hemodiálisis y sueño no-MOR (movimientos oculares rápidos).

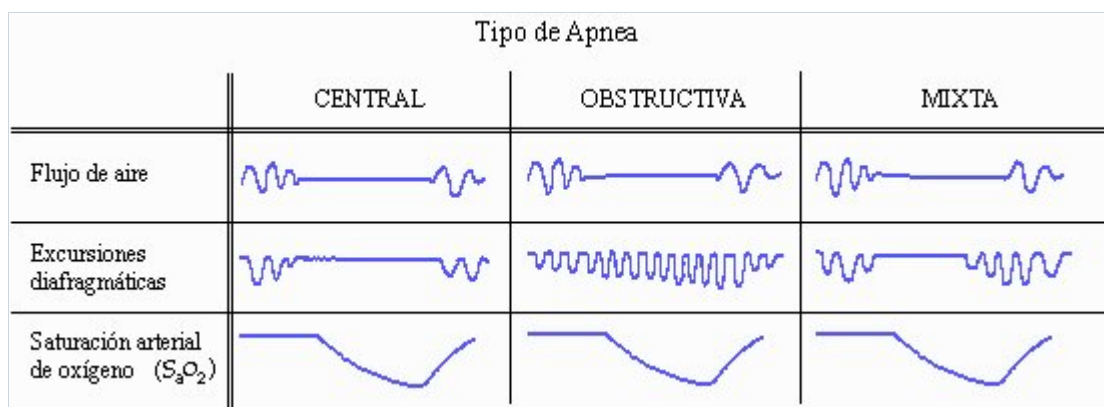


Figura 5 Polisomnograma que ilustra varias apneas. Esta representación esquemática de las porciones de un estudio del sueño (polisomnograma) ilustra la diferencia entre la apnea central, obstructiva y mixta. En cada ejemplo, la presencia de la apnea se confirma por la suspensión del flujo de aire a través de la nariz y la boca (a), y la consecuencia de la apnea, en especial la hipoxemia, se demuestra por el desarrollo de desaturación de oxígeno sobre el registro continuo de la saturación arterial de oxígeno (c). Los tres tipos de apnea se distinguen por los esfuerzos respiratorios realizados durante el episodio (b). En la apnea central no se llevan a cabo esfuerzos respiratorios; en la obstructiva, las contracciones diafrágicas continúan y a menudo se intensifican durante el episodio de apnea; y en la mixta, un periodo de esfuerzos respiratorios ausentes es seguido por contracciones musculares inspiratorias activas contra una vía respiratoria superior ocluida.

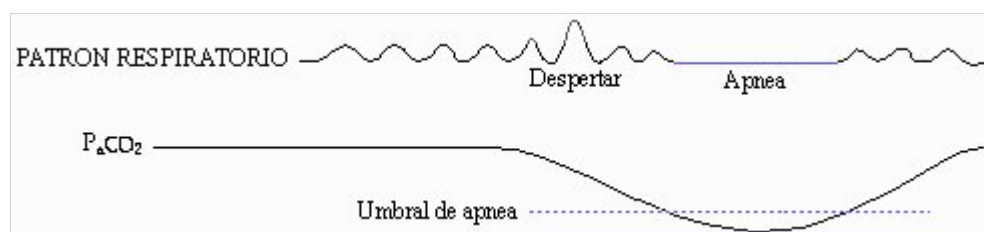


Figura 6 Mecanismo de apnea no obstructiva. La existencia de un umbral de apnea (línea azul discontinua) para la presión arterial de bióxido de carbono arterial (P_aCO_2) implica por lo menos un mecanismo para el desarrollo de apnea no obstructiva, o central (línea azul continua) durante el sueño. Cualquier aumento transitorio en la ventilación por un despertar breve ocasiona la disminución de la P_aCO_2 por abajo del umbral de apnea. El esfuerzo respiratorio cesa hasta que la P_aCO_2 aumenta por arriba de este umbral. El sueño permite la manifestación de este umbral de apnea; el efecto de la reducción de la P_aCO_2 por la ventilación es más variable en individuos despiertos. Los trastornos que producen despertares frecuentes pueden producir apneas centrales por este mecanismo; las apneas o las hipopneas ocurren al reanudarse el sueño después del despertar. La apneas no obstructivas también pueden ocurrir con un patrón más regular durante el sueño a altitudes elevadas y en pacientes con enfermedades neurológicas o insuficiencia cardiaca congestiva. En estos trastornos, las apneas no siempre se asocian con despertares.

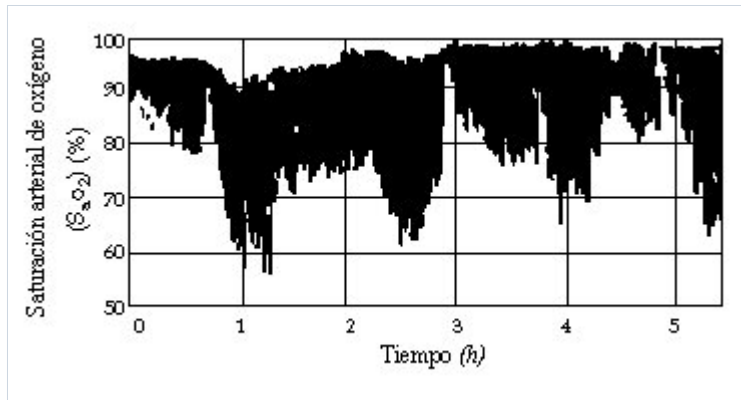


Figura 7 Saturación arterial de oxígeno en el síndrome de apnea del sueño El registro continuo de la saturación arterial de oxígeno (S a O₂) en un paciente con el síndrome de apnea del sueño demuestra la presencia de episodios repetidos de desaturación, a menudo intensos. Se muestra un periodo de sueño de cinco horas. El trazo se realizó con un oxímetro colocado, sin producir dolor, en el lóbulo de la oreja. Observe que la S a O₂ del 60 por ciento corresponde a una tensión arterial de oxígeno de aproximadamente 32 mm Hg bajo condiciones normales de disociación oxígeno-hemoglobina.

VII TRASTORNOS DE LA PARED TORACICA

DR. GERALD W. STATON, JR.

DR. ROLAND H. INGRAM, JR.

Generalidades sobre la función de la bomba respiratoria

Los pulmones se encuentran cubiertos por la caja torácica, la cual consiste en la pleura parietal, las estructuras esqueléticas y los músculos. El contenido abdominal y la pared abdominal funcionan como parte de la caja torácica en el sentido de que influyen sobre la posición de reposo y movimiento del diafragma. El sistema de la bomba respiratoria está compuesto por la caja torácica y los músculos, incluyendo a los músculos intercostales, el diafragma y los músculos accesorios de la respiración. La función óptima de movimiento requiere de la integridad estructural y de la contracción sincrónica de los músculos intercostales y del diafragma. Esta función puede alterarse si existen anomalías esqueléticas, exceso de masa por obesidad, trastornos neuromusculares o restricción del movimiento de los pulmones por enfermedad pleural. Los músculos cervicales o abdominales pueden ser reclutados para participar cuando la función de bombeo respiratorio está alterada y durante el ejercicio. En vista de que el diafragma es el principal generador de fuerza en el sistema, la pérdida de la función de la caja torácica puede no ser suficiente para causar falla ventilatoria, la anquilosis y parálisis de la caja torácica suelen asociarse con una presión de bióxido de carbono (PCO_2) normal en reposo.

La disfunción del sistema de bomba puede variar desde muy leve hasta grave. La disfunción grave restringe la expansión pulmonar y puede causar insuficiencia ventilatoria severa con disnea e hipercapnia. La restricción importante provoca disminución en el volumen corriente y aumento en la proporción de ventilación desperdiciada por cada respiración [ver tabla 1]. A pesar del aumento compensatorio en la frecuencia respiratoria, se presenta reducción de la ventilación alveolar, que provoca un aumento proporcional en la PCO_2 e hipoxemia alveolar y arterial. La hipercapnia suele ser más severa durante el sueño por la pérdida de la contribución conciente al esfuerzo ventilatorio y por el aumento que existe en la resistencia de las vías respiratorias superiores. La hipercapnia y la hipoxia asociada pueden causar hipertensión y cor pulmonares. La debilidad de los músculos espiratorios secundaria a enfermedad neuromuscular puede causar una tos ineficaz, con formación secundaria de atelectasias e infecciones. La restricción severa ocasionada por trastornos en el mecanismo de bomba respiratoria es diferente a la causada por trastornos pulmonares alveolares e intersticiales, caso en que las alteraciones ventilatorias son consecuencia de anomalías en el parénquima pulmonar [ver tabla 2].

Tabla 1 Relación entre el volumen corriente, la frecuencia respiratoria y la tensión arterial y alveolar de oxígeno

	Volumen (L)			V_D/V_T	f	VA (L/min)	PaCO ₂ (mm Hg)	PaO ₂ (mm Hg)	A-aDO ₂ (mm Hg)
	V _T	V _A	V _D						
Función respiratoria normal	0.50	0.35	0.15	30%	12/min	4.20	40	90	10
Padecimiento restrictivo	0.25	0.10	0.15	60%	30/min	3.00	56	70	10*

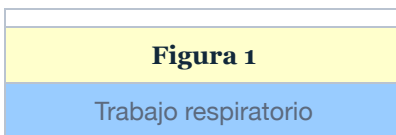
Nota: Esta tabla demuestra como los padecimientos restrictivos del sistema respiratorio secundarios a enfermedad neuromuscular o de la pared torácica pueden producir hipercapnia e hipoxemia al aumentar la cantidad de espacio muerto en cada respiración. V_T-volumen corriente, V_A-porción alveolar del volumen corriente. V_D-porción de espacio muerto del volumen corriente. V_D/V_T-relación entre el volumen funcional del espacio muerto y el volumen corriente, o relación de ventilación desperdiciada, f-frecuencia respiratoria, VA-ventilación alveolar (fx VA), PaCO₂ = presión arterial de bióxido de carbono, PaO₂ = presión arterial de oxígeno, A-aDO₂- diferencia alveolo-arterial de oxígeno.

*El aumento en la PaCO₂ ha causado hipoxemia arterial y alveolar. Sin embargo, en ausencia de atelectasias u otra enfermedad concomitante que aumente el desequilibrio ventilación-perfusión, la A-aDO₂ permanece normal.

Tabla 2 Parámetros respiratorios en la cifoescoliosis, en el síndrome neuromuscular y en la enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa

		<i>Cifoescoliosis</i>	<i>Síndrome neuromuscular</i>	<i>Enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa</i>
Ejemplo		—	Esclerosis lateral amiotrófica	Fibrosis pulmonar idiopática
Radiografía de tórax		Deformidad vertebral	Diafragmas elevados; posibles atelectasias basales	Infiltrados reticulonodulares difusos
Volúmenes pulmonares	Capacidad pulmonar total	-	-	-
	Capacidad funcional residual	-	Normal	-
	Volumen residual	-		-
Capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono (DL_{CO})		Normal (excepto en enfermedad grave, ángulo escoliótico > 100°)	Normal	-
Intercambio gaseoso:	Diferencia alveolar-arterial de oxígeno ($A-aDO_2$)	Normal o ligeramente	Con atelectasias	
	Presión arterial de bióxido de carbono (P_aCO_2)	Al empeorar la deformidad de la columna vertebral	Al disminuir la fuerza de los músculos inspiratorios	- (Sólo en estadios tardíos al aumentar la V_D/V_T)
Tos		Normal	-	Normal
Presión inspiratoria máxima		Normal o -	-	Normal

Cuando la bomba respiratoria se altera, la ventilación dependerá de (1) la eficacia de los músculos inspiratorios, (2) la fuerza de los mismos y (3) la resistencia a la acción de bomba de los músculos. La eficacia de los músculos respiratorios está determinada por su longitud y su acción mecánica sobre el sistema. El acortamiento de los músculos inspiratorios por hiperinflación o deformidad de la pared torácica disminuye su eficacia. La parálisis de la pared torácica o del diafragma produce un movimiento paradójico visible del componente paralizado durante la inspiración; este movimiento causa ineficacia de todo el sistema. La fuerza de los músculos inspiratorios puede disminuir por enfermedades neuromusculares o alteraciones metabólicas como la hipocalcemia o la hipofosfatemia. La capacidad ventilatoria es proporcional a la fuerza restante de los músculos respiratorios, pero puede disminuir en forma desproporcionada si existen problemas mecánicos concomitantes en el sistema respiratorio. Por último, tanto el aumento en la resistencia de las vías aéreas como la disminución en la complianza del sistema pueden impedir la acción de los músculos inspiratorios y reducir la ventilación. La complianza del sistema respiratorio puede disminuir por obesidad mórbida, deformidad de la caja torácica, enfermedad pleural circunferencial y trastornos parenquimatosos. Los enfermos con un sistema respiratorio poco compliante deben respirar con más fuerza, en comparación con los sujetos sanos, para alcanzar volúmenes corriente equivalentes [ver figura 1], además deben adoptar un patrón de respiración taquipneico y superficial para evitar la fatiga de los músculos respiratorios.



Obesidad

Es claro que la obesidad impone una carga restrictiva sobre la caja torácica, ya sea de manera directa porque se añade peso a la parrilla costal, como indirecta debido al mayor pániculo abdominal, que impide el movimiento del diafragma cuando el individuo se encuentra en posición supina. Además, los pacientes obesos, en especial los varones, pueden tener mayor resistencia respiratoria con limitación secundaria al flujo de aire que puede relacionarse con una respiración con menores volúmenes pulmonares, aumento en el volumen sanguíneo pulmonar, o ambos.¹

En forma característica, la obesidad produce disminución en el volumen pulmonar en reposo en posición media o de la capacidad funcional residual; esta reducción del volumen llega a ser funcionalmente significativa sólo en presencia de enfermedad concomitante. Por ejemplo, en el paciente obeso con enfermedad pulmonar obstructiva, la respiración corriente tiene lugar a un volumen pulmonar inferior debido a la disminución de la capacidad funcional residual; en este caso, el cierre de las vías respiratorias que ocurre con este menor volumen pulmonar puede provocar desigualdad en la relación ventilación-perfusión e hipoxemia.

Resulta sorprendente que la obesidad, en individuos por los demás sanos, cause poca interferencia con la función pulmonar en reposo. Como regla general, la capacidad vital y la capacidad pulmonar total permanecen normales, excepto en los casos más severos de obesidad mórbida, en que el peso del paciente en kilogramos excede su estatura: en centímetros.²

En pacientes con función ventilatoria anormal la carga de trabajo mecánico impuesta por la obesidad puede sobrepasar al mayor esfuerzo respiratorio. En estas circunstancias puede desarrollarse hipercapnia crónica durante el día, frecuentemente asociada con apnea obstructiva del sueño, pero también en ausencia de alteraciones de la respiración relacionadas con el sueño. La patogenia de la obesidad en la apnea obstructiva del sueño puede relacionarse en parte con la invasión de grasa que sufren las vías respiratorias superiores.

Los pacientes obesos pueden presentar disnea importante durante el ejercicio por el mayor trabajo que requieren para movilizar su tórax y abdomen. El patrón de respiración taquipneico y superficial que tienen los pacientes con obesidad mórbida durante el ejercicio refleja los efectos combinados del aumento en la masa y la menor complianza del sistema respiratorio [*ver figura 1*].

Procesos esqueléticos

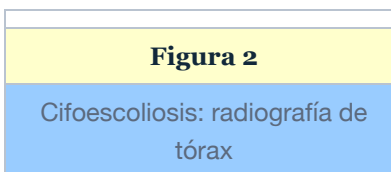
Las deformidades de las estructuras esqueléticas costovertebrales pueden afectar la distensibilidad de la caja torácica, su forma, volumen, y por último, la distensibilidad pulmonar. Los efectos son variables, desde imperceptibles hasta severos.

CIFOESCOLIOSIS

Los dos tipos básicos de deformidad esquelética costovertebral (la escoliosis, curvatura lateral con rotación de la columna vertebral, y la cifosis, flexión anterior de la columna vertebral) con frecuencia se encuentran combinadas. Aproximadamente el 80 por ciento de los casos de cifoescoliosis son idiopáticos. La cifoescoliosis idiopática suele comenzar al final de la niñez o inicio de la adolescencia y puede evolucionar en severidad durante estos años de rápido crecimiento óseo. La incidencia en las mujeres es cuatro veces mayor que en los hombres. El 20 por ciento restante de los casos se asocia con trastornos neuromusculares (v.gr.,iringomielia, neurofibromatosis o poliomielitis), defectos vertebrales congénitos (v.gr., hemivértebras), anomalías vertebrales adquiridas (v.gr., espondilitis tuberculosa u osteomalacia), o con procesos que deforman la pared torácica (v.gr., secuelas de empiema o como resultado de toracoplastía).

De las diferentes deformidades del tórax que producen falla ventilatoria, la cifoescoliosis es la más frecuente. El grado en que disminuye la ventilación está determinada por el grado de deformidad y de debilidad neuromuscular. En 1948 Cobb desarrolló una técnica estándar para la medición del grado de curvatura [*ver figura 2*].³ Las deformidades leves a moderadas (ángulo escoliótico < 60°) se relacionan con defectos ventilatorios restrictivos mínimos o leves. Puede ocurrir disnea durante el ejercicio,

generalmente causada por falta de condición física y de ejercicio aeróbico regular, más que por alteración de la función respiratoria.³ Al empeorar la curvatura escoliótica, la capacidad vital y la capacidad pulmonar total declinan de manera significativa, por lo que la disnea leve o moderada se convierte en una molestia común. La cifoescoliosis puede alterar el sistema de bomba respiratoria a tal grado que la capacidad inspiratoria se limite aún en ausencia de enfermedad neuromuscular, como la poliomielitis. Por lo tanto, la gravedad de la hipercapnia se relaciona tanto con la severidad de la deformidad como con el grado de debilidad de los músculos inspiratorios.⁴ Las deformidades severas (ángulo escoliótico >100°) pueden acompañarse de restricción considerable en los volúmenes pulmonares; en forma típica, la capacidad pulmonar total se reduce al 50 por ciento o menos del valor esperado. Tal restricción puede causar hipoventilación alveolar crónica, hipoxemia, hipertensión pulmonar y, finalmente, cor pulmonale.⁵ El seguimiento a largo plazo de estos pacientes con cifoescoliosis sugiere que los que tienen una capacidad vital menor del 45 por ciento de la esperada y un ángulo escoliótico mayor de 110° tienen mayor riesgo de insuficiencia respiratoria.⁶ La cifoescoliosis de esta magnitud llega a causar compresión del tejido pulmonar adyacente, y con ello se eleva la diferencia alveolo-arterial de oxígeno (A-a DO₂). Sin embargo, en la mayoría de los casos de cifoescoliosis, la A-a DO₂ permanece normal o cerca de los niveles normales, y se presenta hipoxemia significativa sólo cuando se desarrolla hipercapnia. Estos hallazgos contrastan con lo observado en los trastornos ventilatorios restrictivos producidos por enfermedad parenquimatosa difusa. En estos trastornos la A-a DO₂ se encuentra elevada en forma característica y la hipoxemia se asocia con frecuencia con hipocapnia hasta los procesos tardíos de la enfermedad, cuando se desarrolla hipercapnia.



Los pacientes con cifoescoliosis severa llegan a vivir durante muchos años sin deteriorarse por la insuficiencia respiratoria. No obstante, estos pacientes son vulnerables a las complicaciones de cualquier infección del aparato respiratorio o a la depresión del SNC. Dado que la respiración está restringida en forma crónica, se requiere aumento del estímulo neuronal central y mayor trabajo físico para mantener la ventilación; complicaciones relativamente menores, como la neumonía o bronquitis viral o bacteriana, pueden representar un incremento en el esfuerzo suficiente como para producir insuficiencia respiratoria franca. Además, las dosis convencionales de narcóticos o sedantes llegan a suprimir los mecanismos de control hiperactivados en forma crónica, hasta un nivel suficiente para precipitar insuficiencia respiratoria aguda.

Por consiguiente, en el tratamiento de la cifoescoliosis resultan importantes medidas como la inmunización con vacunas neumocócicas y contra la influenza, el tratamiento temprano de las infecciones de las vías respiratorias y la prohibición estricta de los depresores del SNC. Los episodios de

insuficiencia respiratoria hipercápnica precipitados por eventos reversibles responden bien a las medidas de apoyo a corto plazo, incluyendo el drenaje bronco pulmonar, el apoyo ventilatorio mecánico y el oxígeno suplementario.

Después de varios años puede aparecer insuficiencia respiratoria crónica. Los pacientes de edad avanzada con cifoscoliosis están en riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria porque el ángulo de la curvatura se exagera típicamente con la edad. Aunque la mayoría de los casos de escoliosis idiopática tienden a estabilizarse después de la pubertad, puede ocurrir deformidad adicional de la columna vertebral cuando la osteoporosis, la debilidad de los cuerpos vertebrales y la pérdida del tono muscular complican la edad avanzada. Por lo general los procedimientos quirúrgicos para rectificar y estabilizar la columna vertebral fracasan en restablecer la capacidad ventilatoria. El papel principal de estos procedimientos es durante las etapas tempranas de la cifoescoliosis, cuando pueden evitar la evolución de la deformidad antes del desarrollo del compromiso respiratorio.

Las medidas de apoyo ayudan a mantener una calidad de vida adecuada durante muchos años, incluso en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. Muchos enfermos se adaptan bien a este estado crónico de intercambio gaseoso alterado. La hipoxemia crónica con eritrocitosis secundaria, el empeoramiento de la hipertensión pulmonar y el cor pulmonale deben tratarse con la administración de oxígeno suplementario. Este tratamiento puede incrementarse mediante el uso de apoyo ventilatorio nocturno.

Aunque la cifoescoliosis no es un trastorno primario de la respiración relacionada con el sueño, el grado de hipoventilación que se desarrolla durante el sueño en estos pacientes es mayor que el observado en otros tipos de enfermedad pulmonar, quizá por que la hipoxemia e hipercapnia basales son más severas y los volúmenes pulmonares son más pequeños.⁷ Por lo tanto, la oxigenoterapia nocturna y el apoyo ventilatorio mecánico durante el sueño a menudo mejoran el estado funcional y la sintomatología. De hecho, muchos pacientes que alcanzan tensiones arteriales normales de bióxido de carbono (PaCO_2) durante el sueño por medio de ventiladores mecánicos pueden mantener niveles de gases arteriales normales o casi normales durante todo el día. Los aparatos utilizados para ventilación mecánica en estos casos incluyen el pulmón del hierro, en especial los ventiladores de presión negativa ajustados a la parte superior del cuerpo, y los ventiladores de presión positiva aplicados a través de traqueostomía o mascarillas nasales.⁸

ESFONDILITIS ANQUILOSANTE

La espondilitis anquilosante puede afectar la caja torácica debido a la participación artrítica de las vértebras torácicas y las articulaciones costovertebrales⁹. El tórax puede fijarse en una posición de expansión, causando que el volumen pulmonar sea mayor en la posición media. La reducción de la distensibilidad de la pared torácica produce restricción moderada de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total. Un hallazgo físico típico es la limitación en la expansión de la pared torácica durante la inspiración, a pesar de encontrar datos auscultatorios y a la percusión torácica normales y fuerza

muscular conservada. No obstante, la alteración funcional casi nunca es lo suficientemente severa para producir síntomas, y esta deformidad no causa insuficiencia respiratoria.

TORACOPLASTIA

Antes de contar con antibioticoterapia eficaz contra la tuberculosis, uno de los enfoques para mantener en reposo el pulmón con infección crónica consistía en fracturar o extirpar varias costillas y con ello colapsar el pulmón subyacente. Dichas toracoplastias producían deformidad extrema y un defecto ventilatorio restrictivo inmediato que empeoraba en forma gradual al ocurrir cambios escolióticos rotatorios en los años subsiguientes. Veinte a 40 años después del procedimiento existía una elevada prevalencia de insuficiencia respiratoria crónica. Aunque el número de casos parece haber alcanzado el máximo en la década de los 70, durante unos cuantos años más continuarán apareciendo estos pacientes en número cada vez menor.

La insuficiencia respiratoria aguda o crónica en el paciente que ha sido sometido a toracoplastia representa un desafío terapéutico difícil de resolver. La deformidad restrictiva de la caja torácica puede combinarse con procesos infecciosos no tuberculosos, agudos y crónicos, con alteraciones en el intercambio gaseoso y con debilidad muscular, lo cual hace que el retiro del apoyo ventilatorio mecánico sea bastante difícil de lograr y muy a menudo poco exitoso. La insuficiencia respiratoria que complica a la toracoplastia se relaciona con mortalidad muy elevada.

DEFORMIDADES DEL ESTERNON

Las deformidades de la región esternal y de las articulaciones costochondrales son fáciles de reconocer y representan problemas, sobre todo de tipo cosmético, al desarrollarse y exacerbarse desde el final de la niñez hasta el final de la adolescencia y comienzo de la vida adulta. Aunque la apariencia física y radiográfica llega a ser muy notable y pueden presentarse problemas fisiológicos, las consecuencias funcionales son raras. Existen dos variedades principales de deformidad: el *pectus excavatum*, una concavidad hacia adentro de la parte inferior del esternón, y el *pectus carinatum*, una prominencia hacia afuera de la parte superior, media o inferior del esternón.

El *pectus excavatum* se presenta en menos del 0.5 por ciento de la población general y parece ser más frecuente en enfermos con otros padecimientos estructurales o del tejido conjuntivo, como escoliosis o síndromes de Marfan, Poland o Pierre Robin. En estos casos las alteraciones ventilatorias pueden ser consecuencia de la enfermedad primaria, más que de la deformidad torácica. Por ejemplo, los defectos del desarrollo de los cartílagos bronquiales provocan neumonías de repetición y bronquiectasias.

En la mayor parte de los casos de *pectus excavatum* no existen limitaciones funcionales significativas secundarias a la deformidad. Se conserva el volumen pulmonar y la función cardiovascular es normal. Por ello, la corrección quirúrgica suele reservarse para pacientes con deformidad importante con evidencia de restricción pulmonar o disfunción cardiovascular. La gravedad de la deformidad pectoral

puede evaluarse determinando la relación entre el diámetro transversal y el anteroposterior del tórax por medio de TC, pero no es claro si este índice predice mejoría en la función después de la cirugía.¹⁰ Algunos pacientes con compresión cardíaca o restricción pulmonar *porpectus excavatum* tienen mejoría funcional después de la cirugía. Los volúmenes al final de la diástole de los ventrículos derecho e izquierdo pueden también mejorar al aliviarse la compresión cardíaca.¹¹ La corrección quirúrgica puede causar mejoría moderada en los volúmenes ventilatorios, la capacidad pulmonar y la capacidad de ejercicio en los pacientes con deformidades severas¹² pero puede empeorar la condición del paciente con buena función pulmonar preoperatoria.¹³

TORAX INESTABLE

El tórax inestable es un proceso agudo que causa alteraciones del intercambio gaseoso y de la función mecánica que pueden poner en peligro la vida. La estabilidad de la caja torácica es necesaria para que los músculos de la inspiración insuflen los pulmones. En el tórax inestable, una porción local flácida de la pared torácica se mueve hacia adentro, mientras que el resto de la caja torácica se expande durante la inspiración; la misma porción se mueve hacia afuera durante la exhalación. En consecuencia el volumen corriente disminuye porque la región del pulmón asociada con la anomalía de la pared torácica incrementa en forma paradójica su volumen durante la espiración y lo disminuye en la inspiración. El resultado es la presencia de hipoxemia e hipercapnia cada vez mayor.

La fractura de múltiples costillas, en particular cuando ocurren en orientación vertical paralela, puede producir tórax inestable. El grado de disfunción es directamente proporcional al volumen pulmonar incluido en el movimiento paradójico. El tratamiento del paciente se puede complicar por otras manifestaciones del traumatismo al tórax, como la disminución de la ventilación por dolor, contusión al pulmón subyacente, o neumotórax y hemotórax. La insuflación del pulmón con presión positiva o la aplicación de presión negativa a la pared torácica sirve para corregir la alteración hasta llevar a cabo procedimientos de estabilización más definitivos.

Los trastornos fisiopatológicos del tórax inestable pueden también ser causados por la falta de cierre de la herida en la esternotomía media. Cualquier dehiscencia de la herida esternal conducirá a la separación, pérdida de la estabilidad y movimiento prominente hacia adentro durante la inspiración. La magnitud de este movimiento hacia adentro se relaciona en forma directa con el grado de separación esternal y el grado de negatividad de la presión intratorácica inspiratoria. Muchos de los casos de dificultad en el destete del paciente del apoyo ventilatorio mecánico, posterior a la cirugía mayor de corazón pueden explicarse en base a este mecanismo.

Otras causas raras de inestabilidad localizada de la pared torácica incluyen destrucción de las costillas por padecimientos malignos (v.gr., mieloma múltiple) o por trastornos metabólicos (v.gr., osteítis fibrosa quística).

Procesos neuromusculares

Los procesos que interfieren con la transferencia del estímulo neuronal central para la contracción de los músculos que expanden la parrilla costal pueden causar deterioro ventilatorio. De ahí que las alteraciones de la médula espinal, nervios periféricos, uniones neuromusculares o músculos lleguen a producir trastornos restrictivos. En los trastornos de control central, los esfuerzos voluntarios pueden crear la presión inspiratoria adecuada; en contraste, las alteraciones que afectan la médula espinal, los nervios periféricos, las uniones neuromusculares o los músculos se caracterizan por incapacidad para generar presiones respiratorias normales, ya sea de manera automática o intencional. Algunas enfermedades, como la poliomielitis, pueden afectar tanto el sistema regulador central como el aparato neuromuscular periférico.

Varios factores son comunes a los trastornos neuromusculares de la caja torácica. El volumen respiratorio en la posición media se mantiene cerca de los niveles normales, mientras que la capacidad pulmonar total disminuye (debido a la debilidad de los músculos inspiratorios) y el volumen residual aumenta (debido a la debilidad de los músculos espiratorios). La capacidad vital se reduce junto con la presión inspiratoria estática máxima, de tal forma que cualquiera de estos valores puede utilizarse para el seguimiento de la evolución del paciente o para evaluar los efectos del tratamiento; sin embargo, en situaciones específicas resulta preferible la determinación de uno de los valores.

Debido a que la fuerza muscular y la capacidad vital pueden normalmente disminuir a un grado sustancial sin producir insuficiencia respiratoria, la presencia de la misma con hipoxemia e hipercapnia indica que la evolución del proceso primario ha llegado a estados extremos, o señala los efectos de complicaciones como atelectasias causadas por secreciones retenidas por tos ineficaz, neumonía o tromboembolia pulmonar. El inicio de hipoxemia, hipercapnia, o ambas, en presencia de función muscular inspiratoria razonable, indica una complicación agregada, más que la evolución desfavorable del proceso primario. En la situación aguda, esta distinción se hace vigilando la presión inspiratoria estática máxima, que evalúa la fuerza muscular, que es superior a las determinaciones seriadas de la capacidad vital, porque ésta disminuye en cualquier caso.

Los trastornos neuromusculares que persisten durante meses se relacionan con disminución crónica en la distensibilidad de la pared torácica y los pulmones. Se desconoce si la reducción en la distensibilidad pulmonar es el resultado de microatelectasias, alteración del surfactante o de cambios fibróticos leves como consecuencia de infecciones recurrentes. En los pacientes con estos trastornos ocurre desequilibrio en la relación ventilación- perfusión pulmonar, y puede ocurrir hipoxemia que es desproporcionada al grado de hipoventilación. La disminución en la distensibilidad de la caja torácica se ha atribuido a la rigidez gradual de las articulaciones costovertebrales y costovertebrales, o a los cambios fibróticos o espasticidad de los músculos de la parrilla costal.

La reducción en los volúmenes pulmonares que ocurre en los trastornos neuromusculares crónicos es causada por los efectos combinados de debilidad muscular y alteraciones secundarias en las propiedades mecánicas de los pulmones y la pared torácica. Por consiguiente, en los trastornos crónicos la

determinación de la capacidad vital es un indicador más importante del impacto total de la afección que la presión inspiratoria máxima. Los intentos para mejorar la complianza utilizando respiración con presión positiva intermitente por lo general no han logrado resultados favorables.

En contraste con los trastornos mecánicos de la caja torácica, en los cuales la tos eficaz casi siempre está bien preservada, la debilidad de los músculos espiratorios en las afecciones neuromusculares evita la generación de la suficiente velocidad espiratoria en las vías respiratorias para producir tos potente. El ejemplo extremo lo constituyen las lesiones de la médula espinal cervical, ya que la parálisis de los músculos abdominales e intercostales reducen, pero no impiden la tos espontánea. La tos ineficaz o ausente elimina la primer línea de defensa contra las infecciones del aparato respiratorio, y resulta un problema aún mayor cuando se combina con hipersecreción de moco en las vías aéreas, como ocurre en el asma o la bronquitis crónica. En los síndromes neuromusculares, la neumonía seguida de insuficiencia respiratoria es una causa común de muerte.

Los pacientes con trastornos neuromusculares son más dependientes del estado de alerta para mantener su ventilación. Durante el sueño puede desarrollarse hipoxemia e hipercapnia, que pueden contribuir a complicaciones como cor pulmonar. El grado de hipoxemia que se desarrolla durante el sueño se relaciona con la gravedad de las alteraciones en la mecánica pulmonar y con el grado de deterioro del intercambio gaseoso que existe cuando el paciente está despierto.¹⁴

En ausencia de complicaciones graves, el paciente con afección neuromuscular a menudo se encuentra desproporcionadamente taquipneico en relación a la disminución en el volumen corriente. El incremento resultante en la ventilación minuto tiende a compensar el aumento en la ventilación del espacio muerto. Así, en las etapas tempranas del curso de la enfermedad, la PaCO₂ con frecuencia se encuentra baja. La base para explicar el desarrollo de taquipnea puede ser la formación de microatelectasias, que también son responsables de la leve hipoxemia arterial. Es probable que las microatelectasias se desarrollen por la incapacidad del paciente para realizar respiraciones profundas intermitentes o suspiros, lo que ocasiona cambios en las fuerzas de la superficie alveolar. Al evolucionar la debilidad, el volumen corriente disminuye, la ventilación del espacio muerto aumenta, y aparece hipoventilación alveolar con exacerbación de la hipoxemia [ver tabla 1]. Entonces debe tomarse la decisión de tratar al paciente con apoyo ventilatorio mecánico. El resultado a largo plazo dependerá de la naturaleza y pronóstico del proceso neuromuscular y de la posibilidad de contar con tratamiento específico.

Ya sea que el trastorno mecánico sea agudo (v.gr., síndrome de Guillain-Barré), intermitente (v.gr., miastenia gravis), progresivo (v.gr., esclerosis lateral amiotrófica) o crónico (v.gr., cuadriplejía), el inicio de una complicación pulmonar con el incremento acompañante en la carga mecánica y la disminución en la capacidad del intercambio gaseoso, llega a precipitar insuficiencia respiratoria evidente que puede poner en peligro la vida [ver tabla 3]. Debido a la incapacidad del paciente para producir una tos eficaz, incluso las causas menores que aumentan las secreciones en las vías aéreas, como una traqueobronquitis viral, pueden precipitar compromiso respiratorio importante. Resulta esencial evitar cualquier complicación mediante el mantenimiento del drenaje broncopulmonar y el tratamiento oportuno de las

infecciones. Los episodios agudos precipitados por tales complicaciones suelen responder bien al tratamiento específico más las medidas de apoyo, incluyendo el drenaje broncopulmonar y la ventilación mecánica.

Tabla 3 Síndromes neuromusculares asociados con insuficiencia respiratoria	
Sitio de la lesión	Trastorno
Médula espinal	Cuadriplegia Esclerosis lateral amiotrófica Poliomielitis Atrofias musculares espinales
Nervios periféricos	Síndrome de Guillain-Barré Neuropatía diftérica
Unión neuromuscular	Miastenia gravis Síndrome de Eaton-Lambert Botulismo Debilidad inducida por fármacos
Músculos	Diastrofias musculares (v.gr., distrofia de Duchenne, distrofia miotónica)

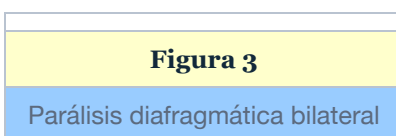
PARALISIS DIAFRAGMATICA

En ausencia de complicaciones respiratorias, los síndromes neuromusculares rara vez evolucionan hasta el punto de producir insuficiencia respiratoria hipercápnica, a menos de que ocurra debilidad o parálisis del diafragma. Por lo tanto, los pacientes cuadripléjicos que preservan el nervio frénico y la función diafragmática (v.gr., sección de la médula espinal a nivel de C7), casi nunca sufren insuficiencia respiratoria hipercápnica a menos de que sobrevenga una complicación pulmonar mayor o se administren fármacos depresores centrales. Debido a que la paresia o parálisis diafragmática suele asociarse a insuficiencia respiratoria hipercápnica causada por cualquiera de los síndromes neuromusculares, no suele considerarse en forma independiente. Sin embargo, dado que ciertas formas de parálisis diafragmáticas presentan características clínicas distintivas, es mejor considerarlas como entidades diferentes.

Parálisis diafragmática bilateral

La interrupción bilateral del nervio frénico puede dar lugar a parálisis aislada y completa del diafragma.

Entre las causas se incluyen la cirugía cervical y torácica, la cardioplegia fría por cirugía cardíaca, los traumatismos, la esclerosis múltiple, la amiotropía neurálgica¹⁵ y otras neuropatías. La ortopnea llega a ser un síntoma notable. En la posición supina las fuerzas hidrostáticas del contenido abdominal empujan al diafragma del paciente hacia el tórax. La presión intrapleurales negativa generada por los músculos accesorios succionan aún más el diafragma hacia el tórax durante la inspiración, produciendo un movimiento paradójico hacia adentro de la parte superior del abdomen al expandirse el tórax [ver figura 3]. Como resultado, se desarrollan alteraciones mecánicas y del intercambio gaseoso similares a las observadas en el tórax inestable. En la posición erecta los pacientes a menudo experimentan aumento considerable de la capacidad vital, mejoría en el intercambio gaseoso y alivio de los síntomas. En esta posición el peso del contenido abdominal compensa la presión intrapleurales negativa, con lo cual el diafragma ya no asciende con la inspiración.



Parálisis diafragmática unilateral

La parálisis unilateral del diafragma suele detectarse como un hallazgo radiográfico asintomático. El hemidiafragma paralizado mantiene su contorno normal pero está desplazado en dirección cefálica. En la fluoroscopia el hemidiafragma paralizado puede descender ligeramente durante la inspiración normal, simulando la contracción normal. Sin embargo, con una inspiración forzada súbita (la llamada prueba de la aspiración), la porción paralizada del diafragma asciende aún más en el tórax, en dirección opuesta al lado que funciona normalmente. Esto se debe al aumento súbito en la presión intrabdominal y a la caída repentina en la presión intratorácica como consecuencia de la aspiración. Por consiguiente, la prueba de la aspiración con fluoroscopia permite confirmar el diagnóstico de parálisis unilateral del diafragma.

La mayoría de los casos de parálisis diafragmática unilateral son el resultado de invasión neoplásica del nervio frénico. También pueden ser secundarios a compresión o destrucción del nervio frénico por cirugía, traumatismo o crecimiento de ganglios linfáticos o vasos aneurismáticos. Los casos idiopáticos, que en realidad pueden ser consecuencia de una neuropatía frénica aislada o de neuritis infecciosa aguda, también se distribuyen por partes iguales, del lado derecho e izquierdo y suelen ser permanentes. La parálisis reversible es una complicación rara de las neumonías agudas y con más frecuencia es el resultado de cirugía cardíaca, en la cual el nervio frénico es lesionado en forma pasajera por la solución helada utilizada para lograr la cardioplegia.¹⁶ Por lo general, una historia clínica completa y la TC de tórax son suficientes para la evaluación de los pacientes con parálisis unilateral del diafragma.

La capacidad vital y la capacidad pulmonar total se reducen 15 a 20 por ciento por debajo de los niveles normales en la posición erecta, y más significativamente en la posición supina. Sin embargo, en ausencia de enfermedad pleuropulmonar asociada, la mayoría de los pacientes adultos con parálisis unilateral del

diafragma están asintomáticos. Los niños dependen más de la función bilateral del diafragma para tener una función respiratoria adecuada. Puede ser necesario plegar el diafragma para evitar el movimiento errático en niños con insuficiencia ventilatoria asociada con parálisis unilateral. La plicación puede también mejorar la función pulmonar en adultos sintomáticos con este trastorno.¹⁷

Disfunción diafragmática posoperatoria

Ocurre una forma de disfunción diafragmática temporal después de la cirugía de la porción superior del abdomen. En las horas siguientes al procedimiento los volúmenes pulmonares y las presiones inspiratorias máximas se reducen y aumenta la A-a DO₂. Al mismo tiempo disminuye el volumen corriente y aumenta la frecuencia respiratoria. Estos cambios pueden ser causados por irritación del diafragma, que produce inhibición refleja de la función del nervio frénico.

Como resultado de la disfunción diafragmática posoperatoria ocurren atelectasias e hipoxemia. La espirometría incentiva, que favorece el esfuerzo inspiratorio, puede aliviar estos trastornos.

SINDROMES MEDULARES

Sección funcional

La sección funcional, más a menudo producida por traumatismos en vehículos de motor o en accidentes de buceo, debe ser a nivel o por debajo del segmento cervical C4 para que el paciente sobreviva. Si la sección ocurre arriba de este nivel, el diafragma deja de funcionar y se detiene la respiración. En el paciente cuadripléjico la respiración se mantiene única o predominantemente por el diafragma.

Varios aspectos de la respiración se afectan cuando la respiración depende sólo de la actividad diafragmática. Debido a que el diafragma es activo sólo durante la inspiración, la tos, que requiere de la actividad de los músculos espiratorios, incluyendo los de la pared abdominal, está casi ausente por completo. Los músculos intercostales son necesarios para estabilizar las costillas superiores contra el colapso; cuando se produce la presión intratorácica diafragmática aislada, existe un movimiento paradójico hacia adentro de la parte superior del tórax durante la inspiración [*ver figura 3*]. El resultado es la disminución del volumen corriente para cualquier nivel de actividad diafragmática. Al respetarse los segmentos cervicales inferiores se preserva cierta actividad de los músculos accesorios, con lo que se reduce el movimiento paradójico. Este movimiento disminuye cuando el estado llega a ser crónico debido a la rigidez del tórax.

Cuando el paciente cuadripléjico se encuentra en posición erecta, el peso del contenido abdominal ejerce tracción del diafragma y, dado que el tono de los músculos abdominales se ha perdido y no puede proveer una acción de límite, ocurre acortamiento del diafragma.¹⁸ Así, en esta postura el diafragma es menos eficaz y puede presentarse platipnea. Las fajas abdominales sirven para reemplazar el tono muscular abdominal perdido y deben utilizarse siempre que el volumen corriente caiga cuando el

paciente se encuentra en posición erecta. Puede usarse una bolsa inflable en la faja para ayudar a la ventilación en los pacientes con función respiratoria limítrofe. La compresión abdominal externa en estos pacientes puede ayudar al mecanismo de tos. Los pacientes cuadripléjicos tienen un grado leve de constricción bronquial causado por el tono parasimpático del nervio vago no lesionado que no tiene oposición por el tono simpático de la médula espinal. El uso de un agente broncodilatador anticolinérgico revierte esta alteración.¹⁹

Casi nunca ocurre insuficiencia respiratoria en el paciente cuadripléjico sin complicaciones como neumonía, atelectasias, septicemia o tromboembolias pulmonares. Por lo tanto, la ventilación mecánica sólo se requiere cuando se presentan dichas complicaciones.

Afección de las astas anteriores

Con más frecuencia, la afección de las astas anteriores se observa en la esclerosis lateral amiotrófica²⁰. Aunque la enfermedad produce debilidad intensa de los músculos de la respiración, los síntomas respiratorios son poco comunes hasta etapas muy tardías del curso de la enfermedad. La insuficiencia respiratoria inminente se precipita hasta que un episodio de bronquitis o neumonía por aspiración causa un evento agudo. Las medidas de sostén durante el evento agudo a menudo restablecen la condición del paciente. Sin embargo, en la mayoría de los casos la insuficiencia respiratoria causada por afección diafragmática llega a ser mortal a los tres a cuatro años del inicio de la sintomatología.

En los Estados Unidos todavía ocurren casos esporádicos de poliomiелitis. Cuando se afectan las células de las astas anteriores que incluyen la innervación del diafragma, el paciente puede requerir apoyo ventilatorio, ya sea de manera continua o durante los eventos pulmonares agudos.

Las atrofas musculares espinales representan un grupo heterogéneo de trastornos familiares que afectan principalmente a las neuronas motoras espinales. Los pacientes con la forma infantil lentamente evolutiva, la enfermedad de Werdnig-Hoffman, llegan a sobrevivir hasta el final de la niñez. Con el inicio de la fase de crecimiento rápido durante la pubertad se desarrolla cifoescoliosis que complica la debilidad muscular relacionada con estos síndromes.

TRASTORNOS DE LOS NERVIOS PERIFERICOS

En el 20 a 25 por ciento de los pacientes con síndrome de Guillaín-Barré se desarrolla insuficiencia respiratoria que requiere manejo con ventilación artificial²¹. La duración promedio del apoyo ventilatorio es de dos meses, aunque se han informado periodos hasta de 30 meses. Sin embargo, aproximadamente el 30 por ciento de los pacientes pueden ser extubados en las dos primeras semanas. La mortalidad es menor al cinco por ciento, con recuperación completa en la mayoría de los sobrevivientes. Una pequeña minoría puede presentar debilidad persistente y ser susceptible a episodios recurrentes de insuficiencia respiratoria en relación con infecciones respiratorias.

La función de los nervios periféricos puede también alterarse por toxinas de algas o plancton. Ciertos peces o mariscos consumen y concentran las toxinas, y a su vez son ingeridos por los humanos. Aunque muchas de las toxinas derivadas de mariscos han sido asociadas a falla respiratoria, la mayor mortalidad se debe a la ingestión de pez "soplador" una delicadez de la comida en Japón.

En el 20 por ciento de los casos de difteria ocurre toxicidad cardíaca y neuronal. Las manifestaciones clínicas y el tratamiento del síndrome neurológico son similares a los del síndrome de Guillain-Barré.

TRASTORNOS DE LA TRANSMISION NEUROMUSCULAR

La miastenia gravis es el más común de los trastornos que afectan la transmisión neuromuscular. La insuficiencia respiratoria puede ocurrir durante las crisis miasténicas (episodios agudos del proceso patológico básico) o crisis colinérgicas (mayor debilidad causada por exceso de medicación anticolinérgica), o en ocasiones puede presentarse después del inicio del tratamiento con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o esteroides. En pacientes con miastenia de larga duración puede desarrollarse miopatía con paresia diafragmática intensa y causar insuficiencia respiratoria crónica. Los principios de vigilancia respiratoria y apoyo ventilatorio en la miastenia son similares a los de otros síndromes neuromusculares.²²

El síndrome miasténico (Eaton-Lambert) puede confundirse con la miastenia gravis. Como en otros síndromes paraneoplásicos, puede coexistir con ataxia cerebelosa o neuropatía carcinomatosa. El pronóstico no es bueno y puede ocurrir insuficiencia respiratoria como evento terminal.

Puede desarrollarse un síndrome de parálisis muscular prolongada o debilidad después de la administración extensa de agentes paralíticos posinápticos empleados para facilitar la ventilación mecánica.²³ Se ha demostrado persistencia de los metabolitos activos del agente bloqueador neuromuscular en los pacientes en los que se desarrolla el síndrome, muchos de los cuales tienen función renal anormal. Entre las posibilidades alternativas o adicionales se incluyen los efectos de la parálisis prolongada en el músculo esquelético en sí o una polineuropatía asociada con enfermedad crítica. La parálisis o debilidad puede persistir hasta durante siete días después de que el agente paralizante se ha suspendido.

Numerosos medicamentos utilizados comúnmente pueden interferir con la transmisión neuromuscular. El mecanismo puede implicar una acción parecida a la anestesia a nivel presináptico (v.gr., clindamicina o propranolol), acción posináptica parecida al curare (v.gr., lincomicina, sulfato de polimixina B, cloroquina o procainamida), o estabilización de las membranas posinápticas (v.gr., gentamicina, estreptomicina o neomicina).²⁴ El retraso en la recuperación de la anestesia y la dificultad para retirar el apoyo ventilatorio en el paciente debe sugerir un posible efecto farmacológico. Los pacientes afectados por estas drogas a menudo tienen miastenia leve o latente. En ocasiones, los trastornos electrolíticos concomitantes como hipocalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia, combinados con los efectos de los fármacos, producen debilidad muscular sinergista en los pacientes miasténicos. En los casos graves, en

especial los que implican debilidad muscular posoperatoria inducida por antibióticos, puede presentarse insuficiencia respiratoria; el apoyo ventilatorio, la corrección de los trastornos electrolíticos y la suspensión del medicamento suelen permitir la recuperación.

El botulismo es un trastorno poco común causado por la ingestión de una toxina polipeptídica producida por *Clostridium botulinum*. Además del tratamiento específico, es necesaria la vigilancia cuidadosa y suministrar apoyo ventilatorio en caso de insuficiencia respiratoria.

TRASTORNOS MUSCULARES

Los pacientes con distrofia pseudohipertrófica (de Duchenne), distrofia miotónica y otras formas de distrofia muscular, están predispuestos a complicaciones pulmonares, y con frecuencia la insuficiencia respiratoria es la causa de la muerte²⁵. En las etapas tardías de la enfermedad puede desarrollarse hipoventilación alveolar crónica como consecuencia de la debilidad de los músculos inspiratorios. La debilidad de los músculos espiratorios impide la tos en algunos pacientes, y la debilidad de los músculos de la deglución a menudo causa aspiración de alimentos, que puede precipitar deterioro agudo. También puede desarrollarse hipoventilación alveolar crónica en individuos con fuerza muscular adecuada, lo que indica que su enfermedad incluye un defecto en los mecanismos de control central. Al igual que con los síntomas neuromusculares, siempre que sea posible deben evitarse los fármacos que producen depresión central, y si llegan a ser necesarios, deben administrarse en dosis mínimas. La ventilación nocturna con técnicas no invasoras, como la presión nasal positiva intermitente o la ventilación externa con presión negativa, puede ser útil en las fases avanzadas de estas enfermedades.²⁶

Reconocimientos

Figura 1 Janet Betries.

Figura 3 Darla Burns-Pizer.

Bibliografía

1. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, et al: Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. Ann Intern Med 112:828, 1990
2. Ray CS, Sue DY, Bray G, et al: Effects of obesity on respiratory function. Am Rev Respir Dis 128:501, 1983

3. Kearon C, Viviani GR, Kilian KJ: Factor influencing work capacity in adolescent idiopathic thoracic scoliosis. *Am Rev Respir Dis* 148:295, 1993
4. Lisboa C, Moreno R, Fava M, et al: Inspiratory muscle function in patients with severe kyphoscoliosis. *Am Rev Respir Dis* 132:48,1985
5. Bergofsky EH: Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. *Am Rev Respir Dis* 119:643, 1979
6. Pehrsson K, Bake B, Larsson S, et al: Lung function in adult idiopathic scoliosis: a 20 year follow up. *Thorax* 46:474,1991
7. Midgren B: Oxygen desaturation during sleep as a function of the underlying respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 141:43,1990
8. Garay SM, Turino GM, Goldring RM: sustained reversal of chronic hypercapnia in patients with alveolar hypoventilation syndromes: longterm maintenance with noninvasive nocturnal mechanical ventilation. *Am J Med* 70:269,1981
9. Haslock I: Ankylosing spondylitis. *Baillieres Clin Rheumatol* 7:99, 1993
10. Haller JA Jr, Kramer SS, Lietman SA: Use of CT scans in selection of patients for pectus excavatum surgery: a preliminary report. *J Pediatr surg* 22:904,1987
11. Peterson RJ, Young WG Jr, Godwin JD, et al: Noninvasive assessment of exercise cardiac function before and after pectus excavatum repair. *J Thorac Cardiovasc surg* 90:251,1985
12. Cahill JL, Lees GM, Robertson HT: A summary of preoperative and postoperative cardiorespiratory performance in patients undergoing pectus excavatum and carinatum repair. *J Pediatr surg* 19:430,1984
13. Morshuis W, Folgering H, Barentsz J, et al: Pulmonary function before surgery for pectus excavatum and at long-term follow-up. *Chest* 105:1646,1994

14. Gay PC, Westbrook PR, Daube JR, et al: Effects of alterations in pulmonary function and sleep variables on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc* 66:686,1991
15. Mulvey DA, Aquilina RJ, Elliott MW , et al: Diaphragmatic dysfunction in neuralgic amyotrophy: an electrophysiologic evaluation of 16 patients presenting with dyspnea. *Am Rev Respir Dis* 147:66,1993
16. Markand ON, Moorthy SS, Mahomed Y, et al: Postoperative phrenic nerve palsy in patients with open-heart surgery. *Ann Thorac surg* 39:68,1985
17. Graham DR, Kaplan D, Evans CC, et al: Diaphragmatic plication for unilateral diaphragmatic paralysis: a 10-year experience. *Ann Thorac surg* 49:248,1990
18. Urmey W, Loring S, Mead J, et al: Upper and lower rib cage deformation during breathing in quadriplegics. *J Appl Physiol* 60:618, 1986
19. Almenoff PL, Alexander LR, Spungen AM, et al: Bronchodilatory effects of ipratropium bromide in patients with tetraplegia. *Paraplegia* 33:274,1995
20. Kaplan LM, Hollander D: Respiratory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Chest Med* 15:675,1994
21. Teitelbaum JS, Borel CO: Respiratory dysfunction in Guillain-Barré syndrome. *Clin Chest Med* 15:705,1994
22. Gracey DR, Divertie MB, Howard FM Jr: Mechanical ventilation for respiratory failure in myasthenia gravis: two year experience with 22 patients. *Mayo Clin Proc* 58:597, 1983
23. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, et al: Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 327:524,1992
24. Swift TR: Disorders of neuromuscular transmission other than myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 4:334,1981

25. Lynn DJ, Woda RP , Mendell JR: Respiratory dysfunction in muscular dystrophy and other myopathies. Clin Chest Med 15:661, 1994
26. Hill Ns, Eveloff SE, Carlisle CC, et al: Efficacy of nocturnal nasal ventilation in patients with restrictive thoracic disease. Am Rev Respir Dis 145:365,1992

Figuras

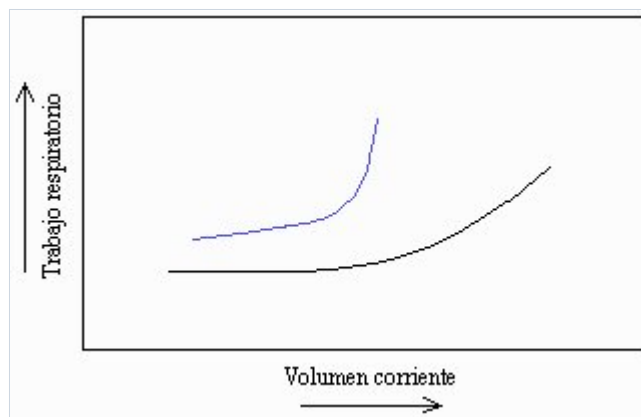


Figura 1 Trabajo respiratorio Cuando la bomba respiratoria es alterada por cambios estructurales como la obesidad, la cifoescoliosis o la espondilitis anquilosante (línea azul), el trabajo respiratorio en reposo es mayor que el de las personas normales (línea negra). El trabajo respiratorio requerido para mantener los volúmenes corrientes necesarios durante el ejercicio puede ser excesivo para los pacientes con estos trastornos, forzándolos a adoptar un patrón respiratorio taquipneico y superficial como respuesta al mayor requerimiento ventilatorio.

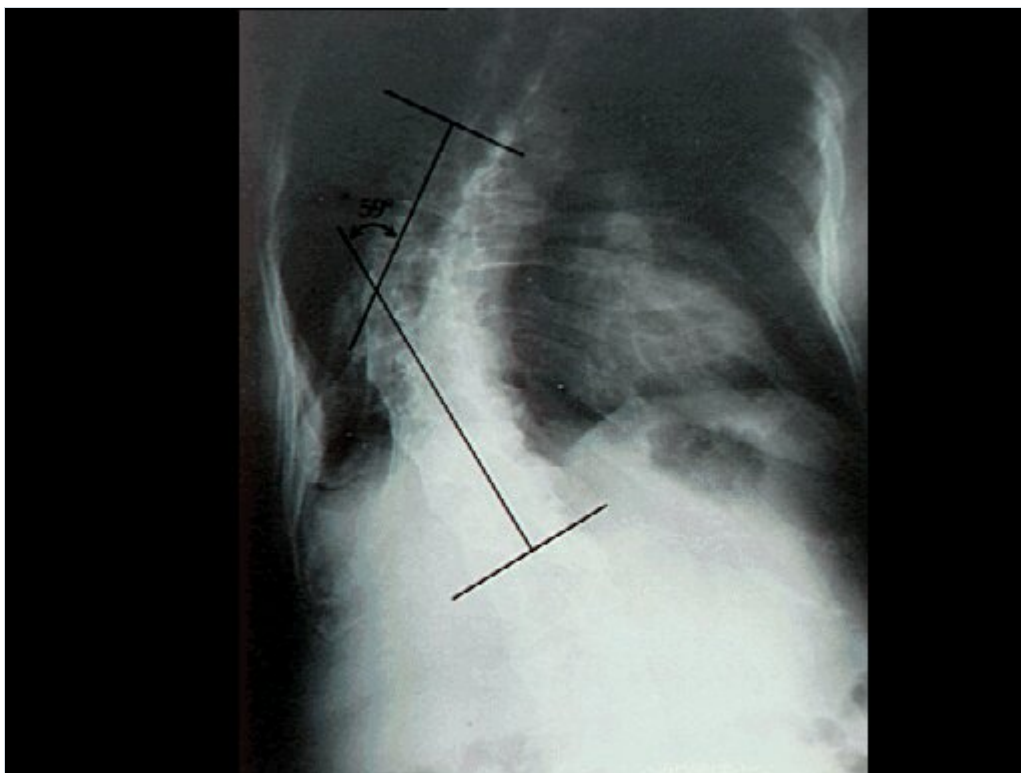


Figura 2 Cifoescoliosis: radiografía de tórax En esta radiografía de la columna vertebral de un paciente con cifoescoliosis, se trazan líneas rectas a través de las ramas superior e inferior de la curvatura. El ángulo resultante de estas dos líneas define el ángulo escoliótico.

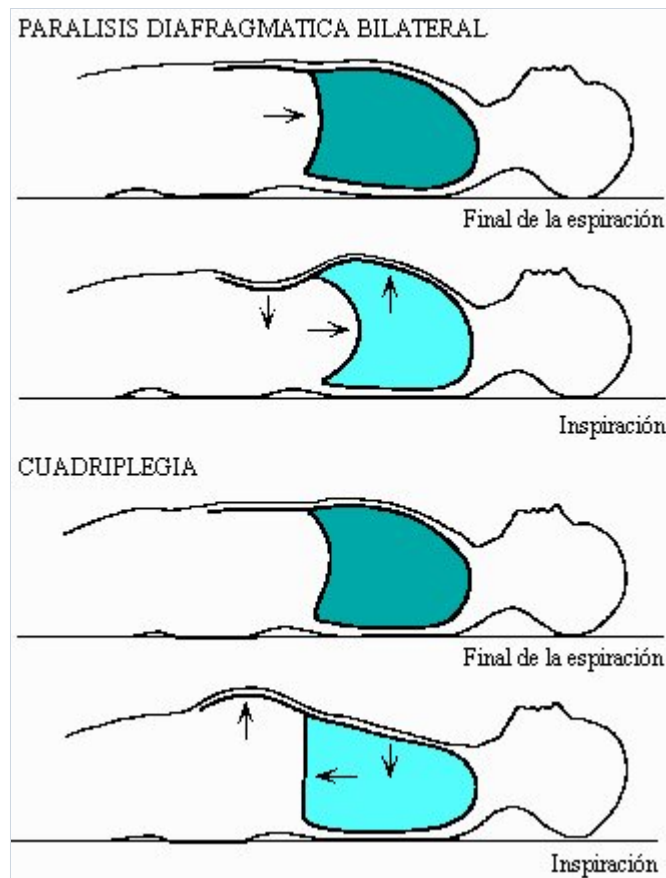


Figura 3 Parálisis diafragmática bilateral Se muestra un paciente con parálisis diafragmática bilateral en posición supina (a). Al final de la espiración el peso del contenido abdominal rechaza el diafragma paralizado en dirección a la cabeza. Con la inspiración, sólo se contraen los músculos accesorios, creando una presión intratorácica negativa, forzando aún más el diafragma en dirección cefálica. El resultado es el movimiento paradójico, hacia adentro, de la pared abdominal con la inspiración. (b) Se muestra un paciente en posición supina con cuadriplegia causada por lesión de la médula espinal a nivel o por debajo de C4. El diafragma se contrae y desciende normalmente en la inspiración, empujando la pared abdominal hacia afuera. Sin embargo, debido a que los músculos intercostales paralizados no estabilizan la caja torácica, la pared anterior del tórax es traccionada de manera paradójica hacia adentro durante la inspiración como consecuencia de la presión intratorácica negativa generada por el diafragma.

VIII INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

DR. JAMES W. LEATHERMAN

DR. ROLAND H. INGRAM JR.

Fisiopatología de la insuficiencia respiratoria

La insuficiencia respiratoria se define como la incapacidad del aparato respiratorio para proporcionar la oxigenación adecuada a la sangre arterial, con eliminación adecuada del bióxido de carbono o sin ella. Puede originarse de varios trastornos primarios o secundarios de las vías respiratorias, del parénquima pulmonar, de la pared torácica (estructuras óseas y músculos respiratorios) y de los mecanismos neurológicos que participan en la respiración.

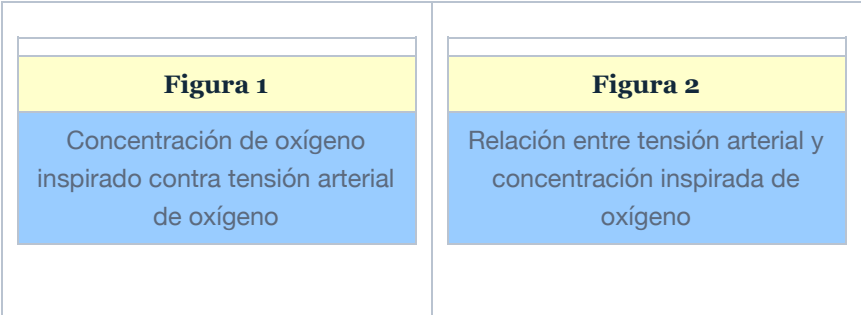
Los casos de hipoxemia arterial resultante de un cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda o de una baja tensión inspirada de oxígeno del aire ambiente se excluyen de esta definición de insuficiencia respiratoria porque el defecto no depende del sistema respiratorio. La hipoxia tisular causada por anemia, disminución del gasto cardiaco o envenenamiento con monóxido de carbono o cianuro también se excluyen. Estas causas de hipoxia tisular requieren de medidas específicas diferentes al apoyo ventilatorio y a la mejoría de la función pulmonar, que constituyen la base del tratamiento de los defectos en el sistema respiratorio.

HIPOXEMIA ARTERIAL

El desequilibrio en la ventilación-perfusión (V_A/Q), los cortocircuitos intrapulmonares de derecha izquierda y la hipoventilación alveolar son las causas más importantes de baja tensión arterial de oxígeno (PaO_2). En presencia de un aumento en la tensión arterial de bióxido de carbono ($PaCO_2$), el cálculo de la diferencia alveolo-arterial en la tensión de oxígeno ($P_{AO_2} - PaO_2$) puede ayudar a establecer si la hipoxemia es causada sólo por hipoventilación (v.gr., debilidad de los músculos respiratorios o un menor estímulo respiratorio) o por la combinación de hipoventilación y desequilibrio V_A/Q (v.gr., enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]). En la hipoventilación pura el gradiente $A-aDO_2$ es normal, pero cuando existe desequilibrio en la V_A/Q o un cortocircuito intrapulmonar, el gradiente $A-aDO_2$ aumenta. Este último se mide restando la PaO_2 medida de la P_{AO_2} calculada. A nivel del mar y sin oxígeno suplementario, la P_{AO_2} es igual a $150 - [PaCO_2 \times 1.25]$, suponiendo que la relación de intercambio respiratorio es de 0.8. El gradiente $A-aDO_2$ normal no es mayor a 15 mm Hg; aunque sí puede serlo en los ancianos. Otra utilidad de la determinación del gradiente $A-aDO_2$ consiste en descubrir alteraciones

ocultas en la V_A/Q , indicando una alteración pulmonar cuando la PaO_2 medida se normaliza con la hiperventilación. Por ejemplo, una PaO_2 de 90 mm Hg y una $PaCO_2$ de 20 mm Hg pueden representar una alteración importante de V_A/Q , que se comprueba con un gradiente A-aDO₂ calculado de 36 mm Hg.

Al aumentar la fracción inspirada de oxígeno (F_{IO_2}) puede esperarse mejoría en la oxigenación arterial en todos los casos, excepto en los pacientes con cortocircuitos importantes (= 30 por ciento) de derecha a izquierda. De hecho, los cambios en la PaO_2 que ocurren como respuesta a diversos valores de F_{IO_2} permiten calcular los cortocircuitos como un porcentaje del gasto cardiaco, suponiendo que la concentración del contenido venoso mixto de oxígeno y la $PaCO_2$ sean normales [ver figura 1]. Es importante hacer notar que, en presencia de un cortocircuito del 30 por ciento o mayor, la PaO_2 no aumenta o lo hace muy poco al aumentar la F_{IO_2} . Por el contrario, una comparación de varios grados de desequilibrio en la V_A/Q ilustra que el aumento en la PaO_2 en respuesta al tratamiento con oxígeno es significativa incluso con un desequilibrio V_A/Q muy importante [ver figura 2]. Estas diferentes respuestas al oxígeno son importantes para tratar los principales tipos de insuficiencia respiratoria.



Ocorre desaturación significativa de la sangre arterial solo cuando la PaO_2 cae por debajo de 60 mm Hg. La reducción aguda en la PaO_2 a menos de 40 a 50 mm Hg puede asociarse con efectos adversos: disminuye la agudeza mental, existe agitación inicial seguida de somnolencia, y se deteriora la función renal, con disminución en la filtración glomerular y retención de sodio. A concentraciones menores de 25 a 30 mm Hg los mecanismos compensatorios fracasan: se produce hipoxia tisular y daño celular, aumenta el deterioro de la conciencia, presentándose estupor y crisis convulsivas. A concentraciones menores de 20 mm Hg la hipoxia produce depresión respiratoria central.

HIPERCAPNIA

La hipercapnia se define como una tensión arterial de bióxido de carbono de 45 mm Hg o mayor. Una de las causas de la hipercapnia es la reducción en la ventilación por minuto (V_E) como consecuencia de depresión del estímulo respiratorio central por fármacos, alcalemia o falla del mecanismo de fuelle. Otra causa de hipercapnia es un aumento en la ventilación desperdiciada, definida como la relación entre el volumen del espacio muerto (V_D) y el volumen corriente (V_T) [ver figura 3]. El incremento en la relación

V_D/V_T es causada por alteraciones pulmonares que causan exceso en la ventilación de muchas regiones en relación con su perfusión (espacio muerto fisiológico). En vista de la enorme reserva ventilatoria del sistema respiratorio normal, el aumento aislado en la producción de bióxido de carbono (VCO_2) nunca causa hipercapnia. Sin embargo, si la V_E disminuye o aumenta la relación V_D/V_T , un aumento en el VCO_2 puede contribuir en forma significativa a la hipercapnia. El aumento en el VCO_2 en los pacientes hospitalizados suele ser resultado de infección, traumatismos, quemaduras u otros estados de estrés importante que causan hipermetabolismo. El aporte de nutrientes (en especial de carbohidratos) con un valor calórico excesivo en relación a las necesidades energéticas en reposo también puede aumentar el VCO_2 . Por último, la inquietud, el mioclonus y otras causas de actividad muscular pueden aumentar el VCO_2 y contribuir a la hipercapnia en los pacientes con compromiso respiratorio.

Figura 3
Tensión de bióxido de carbono contra ventilación minuto

Los signos y síntomas de la hipercapnia no sólo dependen de la $PaCO_2$, sino de la velocidad del aumento de la misma, un factor que influye en el grado de ajuste compensatorio del pH de la sangre. Las elevaciones rápidas de la $PaCO_2$ se acompañan de aumento en el flujo sanguíneo cerebral, elevación de la presión intracraneana, cefalea y, en raras ocasiones, papiledema. Las manifestaciones clínicas incluyen agitación psicomotriz, temblor grueso, lenguaje farfullante y asterixis. El aumento agudo en la $PaCO_2$ hasta 80 a 90 mm Hg puede causar confusión y, en ocasiones, crisis convulsivas y coma. Por el contrario, una $PaCO_2$ mayor a 100 mm Hg puede tolerarse si se desarrolla en forma lenta y si la acidemia se reduce al mínimo por medio de ajustes compensatorios. Es necesario hacer notar que los efectos de la hipercapnia sobre el sistema nervioso central son totalmente reversibles, mientras que la hipoxia puede causar daño permanente al tejido cerebral.

Principios de tratamiento de la insuficiencia respiratoria

Las tres normas principales en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en orden de urgencia son: (1) garantizar la permeabilidad de las vías respiratorias para permitir el paso libre de los gases y la eliminación de las secreciones, (2) restaurar la oxigenación de la sangre arterial, y (3) mantener o restablecer una ventilación suficiente para eliminar el bióxido de carbono producido por el metabolismo de modo que el pH de la sangre retorne a niveles fisiológicos.

PERMEABILIDAD DE LAS VIAS AEREAS

Puede ocurrir obstrucción de las vías respiratorias en cualquier paciente con depresión del estado de conciencia. La obstrucción se produce por disminución del tono y por falta de actividad inspiratoria de

los músculos de las vías respiratorias altas, y por la incapacidad para eliminar las secreciones de la nasofaringe, orofaringe y vías respiratorias subglóticas. Las medidas simples como empujar la mandíbula hacia adelante o colocar al paciente en posición de decúbito lateral, pueden aliviar la obstrucción causada por la relajación de los músculos de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, si las secreciones bronquiales son abundantes o existe la posibilidad de que el paciente vomite, se justifica la intubación. Sólo se justifica la cricotirotomía o traqueostomía de urgencia si existe obstrucción anatómica glótica o infraglotica o sí, por otras razones, no puede practicarse la intubación endotraqueal (v.gr., por traumatismos graves de orofaringe).

Tanto la intubación endotraqueal como la traqueostomía pueden lesionar la vía respiratoria. La intubación endotraqueal puede causar estenosis laríngea o parálisis de las cuerdas vocales. Los dos tipos de intubación traqueal pueden causar secuelas serias de estenosis traqueal o traqueomalacia como consecuencia de lesión isquémica a la pared traqueal por el globo inflable. Estas complicaciones han disminuido en forma muy importante desde el uso de globos de volumen alto y baja presión, y el riesgo durante los periodos prolongados de intubación puede reducirse aún más evitando un volumen excesivo en el globo. No parece existir ninguna ventaja o desventaja importante al comparar la intubación translaríngea prolongada (hasta varias semanas) con la traqueotomía. Sin embargo, en vista de que la traqueostomía se asocia con mayor comodidad para el paciente y con una eliminación más eficaz de secreciones, la necesidad de ventilación mecánica por más de 2 a 3 semanas constituye una indicación razonable para practicar una traqueostomía.

RESTAURACION DE LA OXEMIA ARTERIAL

La restauración de la oxigenación arterial puede requerir sólo de una mayor fracción de oxígeno en el aire inspirado. Debe tenerse como meta una PaO_2 de 60 mm Hg o mayor (= 90 por ciento de saturación de oxígeno de la hemoglobina) en la hipoxemia aguda, y una PaO_2 de 50 mm Hg o mayor en la hipoxemia crónica con hipercapnia. En presencia de hipoxemia e hipercapnia crónicas el estímulo respiratorio depende en gran parte de la hipoxemia, y la normalización rápida de la PaO_2 por la administración excesiva de oxígeno puede causar depresión respiratoria, hipercapnia y coma.

Puede administrarse oxígeno a los pacientes que respiran de manera espontánea por medio de cánulas nasales, mascarillas poco ajustadas o por un aditamento en forma de T en el extremo libre de la cánula endotraqueal. Las cánulas nasales y las mascarillas poco ajustadas, que son las técnicas no invasivas que se utilizan con mayor frecuencia, rara vez proporcionan concentraciones de oxígeno inspirado mayores de 40 a 50 por ciento. A pesar de que puede administrarse una mayor concentración de oxígeno (i.e., 60 a 100 por ciento) a través de la sonda que conecta la fuente de oxígeno con el paciente, la entrada de aire ambiente hacia la mascarilla diluye la cantidad de oxígeno que llega a la tráquea hasta el 50 por ciento o menos, en especial si el paciente hiperventila. Además, los métodos comunes para la administración de oxígeno sólo son eficaces para restaurar los niveles adecuados de P_aO_2 si la hipoxemia se debe a desequilibrios leves o moderados de la relación ventilación-perfusión, y son ineficaces por completo para

corregir la hipoxemia causada por cortocircuitos importantes de derecha a izquierda [ver figuras 1 y 2]. Pueden alcanzarse concentraciones fraccionarias de oxígeno mayores de 40 por ciento con un dispositivo en cascada, por medio del cual se suministran flujos altos de oxígeno a través de una mascarilla facial con válvulas que se abren y cierran y una bolsa que funciona como reservorio inspiratorio. Este dispositivo reduce al mínimo la entrada de aire durante la inspiración.

Si los niveles máximos de oxígeno inspirado no han logrado corregir la hipoxemia, puede intentarse la presión positiva continua a las vías aéreas (CPAP) administrada a través de una mascarilla. La CPAP sirve para aumentar el volumen pulmonar al abrir alveolos que antes se encontraban cerrados, disminuyendo los cortocircuitos intrapulmonares. El principal inconveniente de este método es que existe un riesgo mayor de aspiración si el paciente vomita debido al ajuste apretado de la mascarilla facial.

APOYO MECANICO DE LA VENTILACION

Si es imposible proporcionar una oxigenación adecuada con medios no invasivos o si existe hipoventilación progresiva e hipercapnia con acidosis respiratoria, es necesario administrar apoyo mecánico de la ventilación. Este puede aplicarse por medio de dispositivos que producen presión positiva intermitente en la apertura de las vías respiratorias o por medio de equipos que crean una presión negativa alrededor de la pared torácica. El uso de los ventiladores de presión negativa, como el pulmón de hierro, en general se limita a los casos en que existe debilidad neuromuscular o deformidad de la pared torácica.

Existen dos tipos básicos de ventilación con presión positiva.^{1,2} El método más utilizado es el de ventilación ciclada por volumen, que proporciona un volumen corriente fijo y en el cual la presión de insuflación es la variable dependiente. Se establece un límite de presión para que, cuando la presión de insuflación lo exceda, una válvula de escape evite mayor entrada de gas hacia el paciente. Esta válvula evita la insuflación excesiva y peligrosa de los alveolos y funciona como una alarma, advirtiendo de la presión necesaria para poder administrar el volumen corriente preestablecido (ver adelante). El segundo tipo de ventilación con presión positiva es el ciclado por presión, que administra el flujo de gas a una presión determinada. En este modo de ventilación el volumen corriente es la variable dependiente.

En la ventilación ciclada por volumen se utilizan dos modalidades principales: la ventilación controlada y asistida (C/A) y la ventilación sincronizada obligada intermitente (VSOI) [ver figura 4].^{1,2} En la modalidad C/A se administra una respiración a un volumen corriente determinado cada vez que el paciente crea una deflexión negativa pequeña en la vía respiratoria proximal (-1 a -2 cm H₂O) por la actividad muscular inspiratoria. En este sistema se establece una frecuencia respiratoria de reserva, garantizando que el paciente recibirá un número predeterminado de respiraciones suministradas por el ventilador, incluso si cesa su esfuerzo respiratorio. La VSOI permite al paciente respirar a una frecuencia y volumen corriente espontáneos, mientras que el ventilador suministra un volumen de ventilación por minuto determinado. El circuito está modificado para propiciar un volumen importante de aire para la

respiración espontánea, y también para suministrar respiraciones periódicas obligadas, administradas por el ventilador y sincrónicas con los esfuerzos inspiratorios del paciente. En este método de ventilación la respiración espontánea se produce con una presión inspiratoria baja (v.gr., 4 a 8 cm H₂O) para compensar el trabajo excesivo de respirar a través de la sonda endotraqueal y el circuito del ventilador. Como alternativa, puede establecerse un nivel de presión inspiratoria más alto para reducir el esfuerzo del paciente. Las ventajas del método de ventilación A/C incluyen un esfuerzo mínimo para el paciente, reducción del consumo de oxígeno y descanso para los músculos respiratorios fatigados. Las ventajas de la VSOI consisten en que ejercita los músculos respiratorios, disminuye la presión intratorácica promedio, previene la alcalemia respiratoria y mejora la coordinación ventilatoria del paciente. Sin embargo, las evidencias recientes han demostrado que los músculos respiratorios siguen realizando un trabajo considerable durante la respiración A/C, en especial cuando la ventilación minuto se aumenta. El cambio de ventilación controlada y asistida a VSOI no corrige la alcalemia respiratoria causada por un estímulo respiratorio excesivo.

Figura 4
Efectos de los diferentes tipos de ventilación mecánica

Puede añadirse presión positiva al final de la espiración al usar cualquiera de las modalidades descritas antes. La presión positiva que se aplica durante las respiraciones espontáneas es conocida como CPAP (por sus siglas en inglés, n. del t.).

Durante la ventilación ciclada por volumen la presión requerida para administrar el volumen preestablecido es denominada presión máxima de las vías respiratorias. Esta puede subdividirse en la presión requerida para vencer las propiedades de resistencia al flujo de las vías respiratorias y del aparato externo, y la presión necesaria para vencer las propiedades elásticas del pulmón y de la pared torácica [ver figura 5]. A las frecuencias respiratorias utilizadas en la práctica clínica, las propiedades elásticas de los pulmones y de la pared torácica son las determinantes principales de la presión que se necesita para suministrar un volumen corriente determinado. La presión requerida para vencer sólo la fuerza de retracción elástica de los pulmones y la pared torácica (i.e., presión de meseta o estática), se mide interrumpiendo el flujo durante la inspiración completa. La presión de meseta constituye una aproximación cercana a la presión alveolar. La complianza estática del sistema respiratorio se calcula dividiendo el volumen corriente suministrado al paciente entre la presión de meseta. En individuos sanos la complianza total calculada del sistema respiratorio suele ser de 50 ml/cm H₂O o mayor.

Figura 5
Ventilación de presión positiva ciclada por volumen

Con la ventilación ciclada por volumen, un aumento significativo en la presión máxima de insuflación indica un cambio en la presión requerida para vencer la resistencia al flujo o las fuerzas elásticas, con objeto de suministrar un volumen corriente determinado. Cuando el aumento en la presión máxima se asocia con un aumento semejante en la presión de meseta, el problema se localiza en el parénquima pulmonar o en la pared torácica, más que en las vías respiratorias. Este patrón puede observarse con el empeoramiento del edema pulmonar, el neumotórax a tensión, la intubación de un bronquio principal, o una región importante de atelectasia. Por el contrario, los problemas de las vías respiratorias (v.gr., acodamiento de la sonda endotraqueal, tapones de moco o broncoespasmo) producen en forma típica un gran aumento en la presión máxima con poco cambio en la presión de meseta.

Los problemas de las vías respiratorias pueden producir aumento en la presión de meseta si la reducción en el flujo espiratorio es suficiente para causar una exhalación incompleta del volumen corriente. Con ambos tipos de ventilación de presión positiva, y también con la ventilación de presión negativa, la espiración es pasiva, ocasionada por la relajación elástica de los pulmones insuflados y de la pared torácica. La velocidad de la espiración depende de la resistencia de las vías respiratorias al flujo; el aumento en la resistencia (como el que sucede en los enfermos con obstrucción crónica de las vías respiratorias o con asma) prolonga la espiración. Si el siguiente volumen de ventilación pulmonar es suministrado antes de que la espiración sea completa, se mantendrá una presión positiva en las vías respiratorias durante todo el ciclo respiratorio, con aumento subsecuente en el volumen pulmonar al final de la espiración y en la presión alveolar al final de la espiración. La presión positiva al final de la espiración (PEEP, por sus siglas en inglés, n. del t.) que ocurre por este proceso de hiperinflación dinámica se ha denominado auto-PEEP (o PEEP intrínseca).¹ La auto-PEEP causa un aumento tanto en las presiones máximas como de meseta y puede medirse ocluyendo en forma breve la vía respiratoria al final de la espiración. Cuando se interrumpe el flujo de aire la presión se equilibra con rapidez y la presión de apertura de las vías respiratorias aumenta hasta el nivel de la presión alveolar previa, que es el nivel del auto-PEEP. La complianza adecuada del sistema respiratorio se define como el volumen corriente dividido entre la diferencia que existe entre la presión de meseta y la auto-PEEP.

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria en situaciones clínicas específicas

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA EN PACIENTES CON OBSTRUCCION DE LAS VIAS RESPIRATORIAS

Los pacientes con obstrucción crónica severa de las vías respiratorias a menudo han tenido hipoxemia e hipercapnia durante tiempo prolongado y se adaptan, aunque de modo precario, a su estado anormal. El deterioro agudo suele ser desencadenado por infecciones, aunque también por factores como un

neumotórax, insuficiencia cardiaca congestiva o aumento en la VCO_2 asociada con estados febriles. El aumento en la hipoxemia e hipercapnia que acompañan al deterioro agudo provocan aumento de la disnea, cor pulmonale, alteraciones del sueño y, en ocasiones, depresión de la conciencia. Esta última causa a su vez retención de secreciones y mayor deterioro del intercambio gaseoso. El círculo vicioso puede romperse al identificar y corregir los procesos que precipitaron la exacerbación, y proporcionando tratamiento de sostén para mejorar el intercambio gaseoso mientras se corrigen los problemas primarios.

El análisis de los gases arteriales es crucial para la evaluación y tratamiento adecuados de las exacerbaciones agudas. La primera prioridad terapéutica consiste en administrar oxígeno para alcanzar una PaO_2 de 50 a 60 mm Hg pero no mayor. Es común que se presente un aumento de 10 a 15 mm Hg en la $PaCO_2$ cuando se administra oxígeno a los pacientes con obstrucción crónica de las vías respiratorias, y esto no representa una falla del tratamiento controlado con oxígeno, siempre y cuando no exista un descenso crítico en el pH sanguíneo (v.g.r, < 7.2). Una vez que mejora la oxigenación los principales objetivos terapéuticos serán mejorar el drenaje broncopulmonar facilitando el mecanismo de tos, administrar broncodilatadores inhalados y esteroides sistémicos, y tratar la infección endobronquial subyacente. Es muy probable que la adición de teofilina no colabore en el tratamiento de los pacientes con obstrucción crónica de las vías respiratorias.

Muchos pacientes con exacerbaciones severas de EPOC tendrán acidosis respiratoria persistente y trabajo excesivo de la respiración después del tratamiento inicial con broncodilatadores.

No puede especificarse un valor de $PaCO_2$ que indique la necesidad de intubación y ventilación mecánica, pero debe considerarse la administración de apoyo ventilatorio en los pacientes con obstrucción crónica de las vías respiratorias si la hipercapnia es tan severa que ocasione acidosis profunda ($pH < 7.2$) o el paciente muestre signos de alteración del estado mental o fatiga de los músculos respiratorios. Debe realizarse la intubación si ocurre inestabilidad hemodinámica o somnolencia, o si las secreciones no pueden eliminarse. Sin embargo, si el paciente hipercápnico permanece alerta y cooperador, puede considerarse administrar ventilación con presión positiva a través de una mascarilla facial o nasal como una alternativa a la intubación.³ El objetivo es proporcionar asistencia ventilatoria parcial para revertir o prevenir la fatiga y así eliminar la necesidad de ventilación mecánica convencional con una sonda endotraqueal. El uso de ventilación no invasiva puede disminuir la necesidad de intubación en pacientes hipercápnicos con exacerbaciones de la EPOC.⁴ Las ventajas de la ventilación no invasiva sobre el apoyo ventilatorio convencional por medio de una sonda endotraqueal incluye un menor riesgo de neumonía nosocomial y menor necesidad de sedación. También se ha sugerido una reducción en la mortalidad, pero esto está menos demostrado. Los pacientes que reciben apoyo ventilatorio no invasivo suelen experimentar una reducción en la $PaCO_2$ y aumento en la PaO_2 en 1 a 2 horas. Incluso cuando el intercambio de gases no mejora, los pacientes presentan reducción en la frecuencia y esfuerzo respiratorios. Los enfermos que no toleran la mascarilla o cuya condición no mejora deben ser intubados. El retraso en la intubación debido a un intento fallido de ventilación no

invasiva no debe implicar un riesgo para el paciente, siempre debe contarse con personal adiestrado en el manejo e intubación de la vía aérea y el enfermo no debe tener inestabilidad hemodinámica o enfermedad cardíaca subyacente. La tasa de éxito de la ventilación no invasiva depende en mucho de la destreza y dedicación de los inhaloterapeutas y enfermeras que atiendan al paciente.

El método más común de ventilación no invasiva consiste en administrar una cantidad específica de presión inspiratoria (por lo general 15 a 20 cm H₂O) para apoyo de cada respiración espontánea. Se usa un nivel bajo de presión espiratoria (3 a 5 cm H₂O) para disminuir el esfuerzo requerido para activar el ventilador (ver adelante). En los pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda la mascarilla que cubre toda la cara suele ser más eficaz que una mascarilla nasal por la ocurrencia de grandes fugas cuando se usa esta última. Incluso con la mascarilla completa ocurren pequeñas fugas, pero el ventilador las compensa; si se fija la mascarilla tan apretado que se eviten todas las fugas puede aumentar la molestia y disminuirse la posibilidad de éxito final. Una complicación de la ventilación con mascarilla es la necrosis cutánea en el puente de la nariz; esta puede evitarse empleando una mascarilla más floja y protegiendo el puente nasal.

Para las exacerbaciones que requieren intubación el ventilador debe adaptarse al inicio con un volumen corriente de 10 ml/kg a 10 respiraciones/min. Es importante recordar que en los pacientes que tienen hipercapnia crónica no debe disminuirse la PaCO₂ hasta el rango normal. Esto puede causar alcalemia, que aumenta el riesgo de arritmias cardíacas. Además, la ventilación exagerada por 2 a 3 días puede restablecer el control del pH renal a lo normal. Como consecuencia, durante los intentos subsecuentes de ventilación espontánea, al aumentar la PaCO₂ el paciente presentará acidosis. Para evitar esto los ajustes en la frecuencia respiratoria y el volumen corriente deben tener por objeto lograr una PaCO₂ cercana al nivel habitual del paciente.

La hiperinflación dinámica con auto-PEEP ocurre con frecuencia durante la ventilación mecánica de los pacientes con obstrucción al flujo del aire [ver adelante, Apoyo ventilatorio mecánico]. Para la obstrucción al flujo del aire el determinante más importante de la severidad de la hiperinflación dinámica es la ventilación por minuto administrada por el ventilador mecánico. Por lo tanto, además de los efectos ya mencionados sobre la PaCO₂ y el pH, la ventilación excesiva de los pacientes con obstrucción al flujo del aire aumenta el riesgo de hiperinflación pulmonar. Las principales consecuencias de la auto-PEEP excesiva incluyen barotrauma, mala interpretación de las presiones en cuña de la arteria y vena pulmonar, reducción del gasto cardíaco secundario a un menor retorno venoso y aumento en el trabajo respiratorio. El esfuerzo requerido para respirar aumenta porque los músculos inspiratorios del paciente deben generar una presión negativa igual a la auto-PEEP antes de que la presión de las vías respiratorias proximales pueda disminuir a los -1 a -2 cm H₂O requeridos para activar al ventilador. Debe sospecharse que existe auto-PEEP en un paciente con obstrucción de las vías aéreas cuando el ventilador no administra la ventilación asistida a pesar de que el paciente esté realizando un esfuerzo respiratorio obvio. El esfuerzo respiratorio puede mejorarse aplicando PEEP externa a un nivel igual o ligeramente menor a la de la auto-PEEP. La aplicación de una PEEP externa causa que el ventilador

inicie la ventilación asistida cuando la presión de la vía respiratoria proximal disminuye a 1 a 2 cm H₂O por debajo del nivel de PEEP aplicada, en lugar de -1 a -2 cm H₂O. Es por ello que la PEEP externa reduce el esfuerzo de los músculos respiratorios requerido para activar el ventilador. En pacientes con obstrucción crónica de las vías respiratorias la aplicación de PEEP no aumenta el volumen pulmonar ni la presión de las vías respiratorias siempre y cuando la PEEP externa no exceda el nivel de auto-PEEP.⁵

Durante el apoyo ventilatorio mecánico se requiere drenaje broncopulmonar y tratamiento broncodilatador, con frecuencia combinado con antibióticos. Los broncodilatadores pueden administrarse al paciente intubado por medio de un nebulizador o un inhalador con dosis determinadas. Se prefiere este último método porque es tan eficaz como las nebulizaciones, cuesta menos y requiere menos tiempo del inhaloterapeuta. Puede evaluarse la cantidad de broncodilatador requerida para lograr una respuesta máxima observando los efectos de incrementar las dosis sobre las presiones y resistencia de la vía aérea. Como regla, los pacientes con EPOC no requieren más de cuatro disparos de medicamento dosificado para lograr una broncodilatación máxima, siempre y cuando se use una técnica óptima.⁶

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA PROGRESIVA AGUDA

La insuficiencia respiratoria hipoxémica en los casos de lesión alveolar difusa con edema pulmonar no cardiogénico tiene una mortalidad alta.^{7,8} La fisiopatología y datos clínicos del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA) se señalan en otro capítulo.

Los pasos iniciales en el tratamiento de un paciente con insuficiencia respiratoria y SIRPA, que no puede ser oxigenado de manera adecuada en otra forma, consisten en la intubación endotraqueal y el apoyo ventilatorio con ventilación ciclada por volumen. La F_IO₂ administrada debe ser lo suficientemente alta para mantener la PaO₂ en un rango de 60 a 80 mm Hg. Se recomienda un volumen corriente inicial de 8 a 10 ml/kg. Es frecuente que en el SIRPA se utilicen volúmenes corriente mayores (12 a 15 ml/kg), pero éstos pueden causar sobredistensión de algunos alveolos, con barotrauma consecuente (v.gr., neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo), en especial si se utiliza PEEP para aumentar el volumen pulmonar al final de la espiración (ver adelante).⁸ La medición de la complianza estática puede ayudar a determinar el volumen corriente adecuado. Deben evitarse los volúmenes corriente altos, que se asocian con menor complianza, porque pueden causar sobredistensión y barotrauma. Además, el riesgo de barotrauma puede disminuirse ajustando el volumen corriente de tal manera que se evite un aumento importante en la presión de meseta (v.g.r., > 35 a 40 cm H₂O).⁸ Por lo general el volumen corriente debe determinarse evaluando la mecánica pulmonar, más que por la medición de los gases en sangre arterial; los ajustes en la ventilación por minuto se realizan modificando la frecuencia respiratoria. La frecuencia respiratoria de reserva debe ser suficiente para garantizar una ventilación por minuto adecuada si la frecuencia intrínseca del paciente disminuye por la sedación terapéutica o por parálisis.

Existe controversia importante respecto al beneficio de los volúmenes corriente bajos (5 a 8 ml/kg) contra moderados (10 a 12 ml/kg) en el SIRPA. Un estudio aleatorio reciente reportó menor mortalidad en pacientes con SIRPA que fueron manejados con volúmenes corriente bajos,⁹ pero en otros estudios que incluyeron pacientes con SIRPA establecido¹⁰ o con riesgo alto de desarrollarlo,¹¹ no se observó el beneficio de los volúmenes bajos. En la actualidad se realizan estudios adicionales para ayudar a resolver el efecto del volumen corriente en la evolución del SIRPA.

La aplicación de PEEP es una de las maneras más eficaces de mejorar la oxigenación en los pacientes con SIRPA. La PEEP actúa al evitar el colapso alveolar al final de la espiración, aumentando así el volumen pulmonar. No disminuye la cantidad de agua extravascular en el pulmón. La PEEP está indicada en casos en que se requieren valores altos de oxígeno inspirado ($F_{I}O_2 > 0.5$), por tiempo prolongado por su toxicidad. Se ha sugerido que la PEEP puede disminuir las fuerzas de cizalla relacionadas con la apertura y cierre de los alveolos en el SIRPA, pero esto aún es motivo de especulación. Debe utilizarse la PEEP más baja que se relacione con mejoría de la oxigenación usando un nivel no tóxico de $F_{I}O_2$ debido a que los niveles altos de PEEP producen descenso en el gasto cardíaco y aumentan la incidencia de barotrauma. El nivel de PEEP que permite una complianza respiratoria óptima suele ser el mismo que proporciona oxigenación óptima.

Una estrategia para mejorar la oxigenación sin aumentar la ventilación por minuto o la PEEP consiste en prolongar el tiempo inspiratorio aumentando una pausa al final de la inspiración, manteniendo la presión alveolar en forma breve en un nivel de meseta. Cuando se prolonga el tiempo inspiratorio hasta exceder el espiratorio, la ventilación se denomina de relación inversa. Aunque la ventilación con relación inversa puede mejorar la oxigenación en ciertos pacientes con SIRPA, los estudios prospectivos han demostrado que en la mayoría de los pacientes no es útil.¹² Se requiere precaución para aplicarla porque el barotrauma y la hipotensión pueden ocasionar una auto-PEEP excesiva al acortarse el tiempo espiratorio.

Un método relativamente simple y eficaz de mejorar la oxigenación en el SIRPA consiste en colocar al paciente en posición prona.^{13,14} Es probable que el mejor equilibrio V_A/Q y el reclutamiento de regiones dorsales previamente atelectásicas del pulmón sean responsables de la mejoría en la oxigenación. Cuando un paciente está en posición prona el reclutamiento del pulmón dorsal atelectásico produce una distribución más uniforme de la presión pleural. La presión de distensión transmural es mayor en las regiones dorsales, pero no se reduce en forma significativa en la región ventral. Independientemente de los mecanismos subyacentes, los estudios han encontrado en forma constante que el 60 a 80 por ciento de los pacientes con SIRPA que se colocan en posición prona demuestran un aumento significativo en la PaO_2 , y con frecuencia los cambios son dramáticos.^{13,14} Como con otros métodos de reclutamiento del pulmón atelectásico, como la aplicación de PEEP, el beneficio de la posición prona puede ser mayor en el SIRPA temprano que durante la fase fibroproliferativa posterior.

El SIRPA se caracteriza por aumento de la permeabilidad capilar. Por lo tanto, cualquier aumento en la

presión capilar aumentará el flujo de líquido y proteínas hacia los espacios intersticiales y a los alveolos.⁷ El mantener la presión capilar tan baja como sea posible permitirá disminuir la velocidad del deterioro funcional. Los signos físicos y las radiografías portátiles del tórax tienen muy poca utilidad para establecer el grado de congestión vascular pulmonar en estos pacientes. Aunque los catéteres arteriales pulmonares se han usado mucho para ayudar a dirigir la administración de líquidos y fármacos vasoactivos en el tratamiento del SIRPA, no es claro si la vigilancia invasiva tiene efecto sobre la evolución. De hecho, en la actualidad existe controversia importante respecto a los riesgos y beneficios del cateterismo del corazón derecho en el paciente grave.¹⁵

Se han descrito varios otros métodos para tratar a los pacientes con SIRPA. Estos incluyen insuflación traqueal del gas,¹⁶ inhalación de óxido nítrico o prostaciclina,^{17,18} aerosolización de surfactante,¹⁹ y uso de esteroides en las fases tardías.²⁰ Los principios que apoyan la insuflación de gas traqueal consisten en llenar el espacio muerto anatómico con gas libre de bióxido de carbono durante la fase espiratoria. Esta técnica disminuye la PaCO_2 y puede ser benéfica como medida adicional cuando el uso de volúmenes corriente bajos para minimizar la lesión pulmonar causa hipercapnia significativa.¹⁶ La inhalación de óxido nítrico o prostaciclina puede ocasionar vasodilatación preferencial en las áreas mejor ventiladas del pulmón, disminuyendo los cortocircuitos intrapulmonares y mejorando la oxigenación.^{17,18,21} Sin embargo, un estudio multicéntrico encontró que los efectos benéficos del óxido nítrico sobre la oxigenación tienden a desaparecer con el tiempo y que el uso de óxido nítrico no tuvo efecto sobre la mortalidad. Existen reportes anecdóticos de mejoría relacionada con esteroides en el intercambio de gases y mecánica pulmonar en la fase fibroproliferativa del SIRPA.²⁰ Debe demostrarse el efecto benéfico de los esteroides en el SIRPA tardío por medio de un estudio prospectivo y aleatorio antes de que pueda recomendarse este tratamiento para uso general.

Manejo de los pacientes con apoyo ventilatorio mecánico

SEDACION Y PARALISIS

El apoyo al paciente y el uso óptimo de los parámetros del ventilador son de importancia obvia para lograr una buena interacción paciente-ventilador cuando se requiere ventilación mecánica. Además, la administración de sedantes y analgésicos es importante para reducir la ansiedad y aliviar el dolor. La sedación inadecuada puede causar problemas graves, como autoextubación, deterioro en el intercambio de gases y barotrauma.

Las benzodiacepinas se usan en forma común para sedar a los pacientes bajo ventilación mecánica. El diazepam, lorazepam y midazolam pueden tener efectos benéficos, incluyendo amnesia anterógrada, menor grado de ansiedad y temor, y reducción del estímulo respiratorio. Las benzodiacepinas IV difieren en costo y farmacocinética; el midazolam es más costoso y tiene pocas ventajas sobre los otros.

La analgesia se proporciona con más facilidad por la administración intravenosa de morfina o fentanil. Sin embargo, ninguno de estos dos agentes tiene propiedades amnésicas intrínsecas y la calidad global de

la sedación puede mejorar administrando uno de estos agentes con una benzodiacepina. Como en el caso de la mayoría de los agentes usados para sedación del paciente con ventilación mecánica, la administración de narcóticos por infusión continua, más que por bolos intermitentes, tiene la ventaja de proporcionar un nivel de medicamento más constante.

El propofol, un diisopropilfenol que posee potentes propiedades sedantes, hipnóticas y amnésicas, tiene una vida media muy corta, lo que permite alcanzar con rapidez el nivel deseado de sedación y un rápido despertar después de que se suspende el medicamento.²² Sin embargo, como el midazolam, es muy caro y no constituye una buena elección para la sedación a largo plazo.

Cuando la sedación se usa en forma adecuada rara vez se requieren agentes bloqueadores neuromusculares para lograr un grado aceptable de relajación muscular. Sin embargo, si la sedación no produce relajación y el intercambio de gases y la condición clínica global del paciente son precarias (como si existe hipotensión que puede empeorar con mayor dosis de sedantes), puede ser necesario inducir parálisis para que el paciente tolere la ventilación mecánica. Pueden usarse bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, como el pancuronio, vecuronio, atracurio y doxacurio, aunque no debe usarse vecuronio en los pacientes con falla renal [ver adelante, Complicaciones de la ventilación mecánica]. Los bloqueadores neuromusculares no poseen propiedades amnésicas, sedantes-hipnóticas o analgésicas. Por lo tanto, es indispensable que su uso se asocie con una benzodiacepina en dosis suficientes para inducir amnesia. Es mejor emplear parálisis intermitente y no continua porque la parálisis intermitente fuerza la valoración periódica de la sedación adecuada y la necesidad o no de continuar la parálisis. Si se emplea parálisis prolongada, debe interrumpirse en forma periódica, vigilando el grado de bloqueo neuromuscular con un estimulador nervioso.

COMPLICACIONES DE LA VENTILACION MECANICA

Las complicaciones serias de la intubación y la ventilación mecánica pueden dividirse en cuatro amplias categorías: (1) infecciones relacionadas con la presencia de una sonda endotraqueal, (2) problemas mecánicos con el ventilador o sus aditamentos, incluyendo la sonda, (3) deterioro en la hemodinamia o intercambio de gases causado por sobredistensión alveolar o retención de secreciones, y (4) debilidad neuromuscular prolongada.

Infección

Las neumonías asociadas al ventilador pueden ser causadas por diversos patógenos, pero con frecuencia son organismos virulentos como *Staphylococcus aureus* o bacterias aeróbicas gram negativas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. En casos raros la neumonía ocurre como resultado de la colonización bacteriana del circuito del ventilador. Sin embargo, el principal mecanismo patógeno es la microaspiración de secreciones contaminadas alrededor del globo de la sonda endotraqueal. El diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación puede ser difícil porque muchos otros procesos pueden causar infiltrados pulmonares y fiebre, y los cultivos obtenidos de las secreciones succionadas a

través de la sonda endotraqueal no distinguen en forma confiable entre la neumonía y la colonización bacteriana de la tráquea. El uso del broncoscopio de fibra óptica para obtener muestras con un cepillo protegido o cultivos cuantitativos del líquido del lavado bronquial puede ayudar en los casos de diagnóstico difícil.²³

Se han propuesto varias técnicas para evitar la neumonía asociada al ventilador, incluyendo elevar la cabeza de los pacientes sometidos a alimentación por sonda enteral, el lavado estricto de manos por enfermeras y médicos, y el uso de sucralfato en lugar de bloqueadores H₂ para la profilaxis de las úlceras de estrés.²⁴ Además, un estudio encontró que la aspiración continua de secreciones subglóticas a través de una sonda endotraqueal modificada causó reducción significativa en las neumonías.²⁵ La reintubación se asocia con mayor incidencia de neumonía nosocomial, y el riesgo puede disminuirse evitando la extubación prematura.²⁶ La descontaminación selectiva de la orofaringe y del tubo digestivo por antibióticos no absorbibles reduce la colonización bacteriana pero no disminuye en forma clara la incidencia de neumonía seria ni tiene efecto sobre la mortalidad.

La sinusitis nosocomial se asocia en forma clara con la vía de intubación nasotraqueal. La tomografía computada demuestra líquido en el seno maxilar en más del 70 por ciento de los pacientes sometidos a intubación nasotraqueal o nasogástrica durante una semana, comparado con solo el 34 por ciento de los que tienen sondas endotraqueales o de alimentación colocadas por la vía oral.²⁷ La aspiración de los senos puede revelar líquido mucoide no purulento, pero en un número significativo de casos se demuestra sinusitis por aspiración de pus con tinciones y cultivos positivos para bacterias. El tratamiento de la sinusitis nosocomial incluye antibióticos, sustitución de sondas nasales con sondas colocadas por la boca y uso de descongestivos y elevación de la cabeza para facilitar el drenaje.

Sobredistensión alveolar

La sobredistensión alveolar causa dos problemas potencialmente graves: hipotensión y barotrauma. La hipotensión asociada con el ventilador ocurre con más frecuencia en el caso de enfermedad obstructiva de las vías aéreas porque el aumento marcado en el volumen pulmonar impide el retorno venoso. El riesgo de hipotensión grave es mayor en el momento de la intubación, cuando la depleción previa de volumen y la administración de sedantes limita la capacidad del paciente para mantener la presión arterial. Además de recibir infusión rápida de líquidos IV, debe permitirse a los pacientes hipotensos que tienen afección de las vías respiratorias disminuir la sobredistensión por sí mismos interrumpiendo la insuflación mecánica, antes de reanudar la ventilación a una frecuencia menor. El no apreciar la importancia de la hiperinflación excesiva como desencadenante de la hipotensión puede causar paro cardíaco y la muerte. Aunque menos común, la hipotensión asociada al ventilador también ocurre en el SIRPA cuando se usan niveles altos de PEEP y cuando la prolongación de la relación inspiración a espiración causa hiperinflación dinámica excesiva.

Barotrauma

El barotrauma puede presentarse como un enfisema subcutáneo, neumomediastino, enfisema pulmonar intersticial, neumoperitoneo, neumopericardio, embolia gaseosa arterial o neumotórax. Independientemente de la vía final de disección, el aire extra-alveolar suele originarse de alveolos sobredistendidos que se rompen hacia el espacio intersitial circundante. La presión alveolar alta (en meseta) y las infecciones que producen necrosis tisular aumentan el riesgo de barotrauma. El neumotórax a tensión es la manifestación grave más común de barotrauma. La posibilidad de que un neumotórax esté a tensión depende no solo del volumen de aire en el espacio pleural, sino también de la compresibilidad del pulmón ipsilateral. Cuando el pulmón resiste el colapso, como en el SIRPA o con la hiperinflación importante, una cantidad de aire intrapleurale relativamente pequeña puede producir presión intrapleurale positiva. El neumotórax a tensión causa empeoramiento de la hipoxemia y reducción del retorno venoso con hipotensión. La hiperresonancia y la reducción en los sonidos respiratorios del lado del neumotórax son comunes, y aumentan las presiones de insuflación. En pacientes con obstrucción severa al flujo de aire la distinción de un neumotórax a tensión de la hiperinflación excesiva como causa de hipotensión puede ser difícil; por lo tanto, es aconsejable permitir un periodo de deflación para determinar si al reducir la hiperinflación se restablece la presión arterial.

Atelectasias

Las atelectasias son una causa común de hipoxemia severa que se desarrolla durante la ventilación mecánica. Las atelectasias del pulmón izquierdo pueden ser resultado de la intubación del bronquio principal derecho, un problema que puede causar también sobredistensión del pulmón derecho. Una causa más común de atelectasia es el impacto de moco. Debido a que el pulmón derecho se succiona más fácilmente que el izquierdo, el pulmón izquierdo se afecta más con las secreciones retenidas. Cuando ocurre atelectasia de todo un pulmón los ruidos respiratorios disminuyen o desaparecen del lado afectado y la tráquea se desplaza hacia ese lado. La radiografía de tórax revelará la mayor opacidad en el hemitórax afectado junto con desplazamiento ipsilateral de la tráquea y elevación del hemidiafragma. Estos últimos datos son cruciales para la distinción radiográfica entre la atelectasia de todo un pulmón y el derrame pleural masivo, porque el derrame pleural masivo debe causar desviación de la tráquea alejándola del pulmón afectado. Una región grande de atelectasia puede producir un cortocircuito intrapulmonar significativo, originando hipoxemia profunda que es refractaria al aumento en la fracción de oxígeno inspirado. De hecho, debe sospecharse atelectasia cuando existe inicio súbito de hipoxemia severa y refractaria en ausencia de inestabilidad hemodinámica, porque otras causas de hipoxemia importante, como la embolia pulmonar masiva o el neumotórax a tensión, suelen producir hipotensión concomitante. La colocación del paciente en posición de decúbito lateral con el pulmón atelectásico hacia arriba puede mejorar en forma significativa la oxigenación porque los efectos de la gravedad redistribuyen la circulación hacia el pulmón dependiente no afectado. Debe realizarse una broncoscopia para remover el exceso de moco si éste no puede extraerse con facilidad por medio de succión endotraqueal.

Debilidad neuromuscular

Los pacientes sometidos a ventilación mecánica pueden tener riesgo de debilidad neuromuscular que persiste mucho tiempo después de que la causa de la insuficiencia respiratoria se ha resuelto. Una causa común de debilidad difusa es la polineuropatía de la enfermedad grave, un trastorno axonal que ocurre con la sepsis y la falla orgánica múltiple.²⁸ La afección del nervio frénico puede causar dependencia ventilatoria prolongada. El uso de parálisis neuromuscular puede asociarse con debilidad que persiste después de que se suspenden los agentes bloqueadores neuromusculares. En los pacientes con insuficiencia renal un metabolito del vecuronio puede causar bloqueo neuromuscular continuo por días después de la administración de la última dosis del fármaco original. Con más frecuencia los agentes bloqueadores neuromusculares contribuyen al desarrollo de miopatía aguda, en especial en pacientes que reciben esteroides concomitantes. El riesgo de miopatía no está influenciado por la estructura química del agente usado para inducir la parálisis, pero correlaciona en forma estrecha con la duración de la misma.

RETIRO DEL APOYO MECANICO A LA VENTILACION

El apoyo mecánico a la ventilación debe ser retirado una vez que el paciente pueda mantener una ventilación independiente. Los llamados parámetros de separación del ventilador (volumen corriente, fuerza inspiratoria negativa, capacidad vital y ventilación minuto) son útiles principalmente para predecir el éxito o fracaso de la ventilación espontánea. Sin embargo, su confiabilidad se ha puesto en duda.²⁹ Al decidir si puede extubarse a un paciente con seguridad, es importante que esté alerta y cooperador, que tolere una prueba de ventilación espontánea sin presentar taquipnea, taquicardia excesivas, o insuficiencia respiratoria obvia. La respiración con alta frecuencia y el volumen corriente muy pequeño suelen predecir incapacidad para realizar la extubación en forma segura.³⁰

Cuando el paciente está listo para las pruebas de retiro del ventilador existen varias opciones: (1) VSOI [*ver antes*, Principios de tratamiento de la insuficiencia respiratoria], que permite la respiración espontánea y disminuye el número de respiraciones obligadas por minuto hasta que el paciente respire sin ayuda, (2) pruebas intermitentes con suspensión total del apoyo mecánico (usando una sonda en T), o (3) uso de menores niveles de ventilación dependiente de presión. Dos estudios extensos han comparado estos tres métodos de destete.^{31,32} El primero encontró que la reducción gradual en el nivel de apoyo con presión era el más eficaz,³¹ en el segundo estudio, la prueba diaria con un tubo en T se asoció con la menor duración de la ventilación mecánica.³² Las conclusiones diferentes de estos estudios pueden deberse en parte a distintos criterios de extubación. En la actualidad no parece existir ninguna ventaja clara de usar una sonda en T en forma intermitente o la reducción gradual en el nivel de apoyo como métodos de destete. La reducción gradual en el número de respiraciones apoyadas por la máquina en el modo VSOI parece ser el método menos eficaz de destete. Si se usa este método, se recomienda que se emplee un nivel bajo de presión (6 a 8 cm H₂O) para apoyar los esfuerzos espontáneos y que el destete no se prolongue en forma innecesaria para realizar ajustes muy pequeños en la VSOI, como reducir la frecuencia una vez al día. Como regla, la corrección de las condiciones subyacentes que necesitan apoyo ventilatorio es mucho más importante para lograr la extubación exitosa que el método de destete.³³

Uno de los aspectos más importantes del destete consiste en identificar a los pacientes que están listos para ser extubados lo más pronto posible. En el enfoque tradicional el médico indica los parámetros de destete; si estos son favorables el paciente es sometido a una prueba de ventilación espontánea. Un enfoque alternativo consiste en autorizar al inhaloterapeuta que evalúe la respuesta a un periodo breve (5 minutos) de respiración espontánea en modo CPAP una vez al día en todos los pacientes con apoyo ventilatorio mecánico que no tengan una contraindicación clara para el destete, como inestabilidad hemodinámica, necesidad de niveles altos de oxígeno inspirado, alteración en el nivel de conciencia o empeoramiento de las condiciones subyacentes que hayan requerido la ventilación mecánica. Los pacientes que tienen buena respuesta durante esta prueba deben someterse a una prueba más prolongada para evaluar la posibilidad de extubación. Recientemente se comparó el uso de ventilación con apoyo de presión no invasiva como método de destete con la intubación continua y el uso de sonda en T estándar en la EPOC, encontrándose que el primer método acorta el tiempo de destete y elimina neumonitis nosocomiales.³³

Varios procesos pueden interferir con el retiro del apoyo mecánico de la ventilación. La depresión del estímulo respiratorio como resultado de alcalemia o sedación excesiva pueden impedir la extubación exitosa. Con más frecuencia ocurre falla por incapacidad de los músculos respiratorios de realizar el nivel necesario de trabajo respiratorio. La carga excesiva sobre los músculos respiratorios causada por hiperinflación excesiva, secreciones voluminosas en las vías aéreas, broncoespasmo, aumento del agua pulmonar o aumento en la producción de bióxido de carbono por fiebre o sobrealimentación disminuye en mucho la posibilidad de una extubación exitosa.

Reconocimientos

Figuras 1 a 3 Al Miller.

Figuras 4 y 5 Janet Betries.

Bibliografía

1. Tobin MJ: Mechanical ventilation. N Engl J Med 330:1056, 1994
2. Gammon RB, Strickland JH Jr, Kennedy JI Jr, et al: Mechanical ventilation: a review for the internist. Am J Med 99:553, 1995 [PMID 7485214]
3. Hill NS: Noninvasive ventilation: does it work, for whom, and how? Am Rev Respir Dis 147:1050, 1993

4. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al: Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1799, 1995
5. Ranieri VM, Giuliani R, Cinnella G, et al: Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 147:5, 1993
6. Dhand R, Duarte AG, Jubran A, et al: Dose-response to bronchodilator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 154:388, 1996
7. Kollef MH, Schuster DP: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 332:27, 1995
8. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1332, 1998
9. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347, 1998
10. Brochard L, Roudot-Thoraval F: Tidal volume (Vt) reduction in acute respiratory distress syndrome (ARDS): a multicenter randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 155(suppl):A505, 1997
11. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al: Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:355, 1998 [PMID 9449728]
12. Lessard MR, Guerot E, Lorino H, et al: Effects of pressure-controlled with different I:E ratios versus volume-controlled ventilation on respiratory mechanics, gas exchange, and hemodynamics in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 80:983, 1994 [PMID 8017663]
13. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, et al: Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 155:473, 1997 [PMID 9032181]

14. Mure M, Martling CR, Lindahl SGE, et al: Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated in the prone position. *Crit Care Med* 25:1539, 1997
15. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, et al: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 276:889, 1996 [PMID 8782638]
16. Ravenscraft SA, Burke WC, Nahum A, et al: Tracheal gas insufflation augments CO₂ clearance during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 148:345, 1993 [PMID 8342897]
17. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al: Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328:399, 1993 [PMID 8357359]
18. Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, et al: Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 153:991, 1996
19. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, et al: Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 334:1417, 1996
20. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, et al: Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 105:1516, 1994 [PMID 8181346]
21. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al: Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 26:15, 1998 [PMID 9428538]
22. Mirenda J, Broyles G: Propofol as used for sedation in the ICU. *Chest* 108:539, 1995
23. Chastre J, Fagon J-Y, Bornet-Lecso M, et al: Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152:231, 1995 [PMID 7599829]
24. Craven DE: Prevention of hospital-acquired pneumonia: measuring effect in ounces, pounds, and tons. *Ann Intern Med* 122:229, 1995
25. Valles J, Artigas A, Rello J, et al: Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 122:179, 1995 [PMID 7810935]
26. Torres A, Gatell JM, Aznar E, et al: Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152:137, 1995
27. Rouby J-J, Laurent P, Gosnach M, et al: Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 150:776, 1994

28. Chad DA, Lacomis D: Critically ill patients with newly acquired weakness: the clinicopathological spectrum. *Ann Neurol* 35:257, 1994 [PMID 8122877]
29. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, et al: Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1686, 1996 [PMID 8630621]
30. Yang KL, Tobin MJ: A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 324:1445, 1991 [PMID 2023603]
31. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al: Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 150:896, 1994
32. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al: A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 332:345, 1995 [PMID 7823995]
33. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al: Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 128:721, 1998 [PMID 9556465]

Figuras

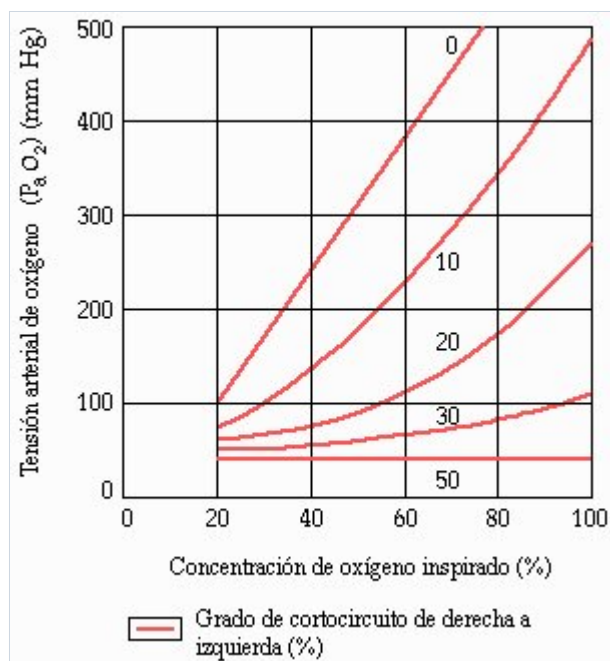


Figura 1 Concentración de oxígeno inspirado contra tensión arterial de oxígeno Gráfica que ilustra la concentración de oxígeno del gas inspirado en relación con la tensión arterial de oxígeno (P_aO_2) para los cortocircuitos de derecha a izquierda que varían de 0 a 50 por ciento del gasto cardíaco. Se considera que la diferencia arteriovenosa de oxígeno es normal. Nótese que al haber cortocircuitos de derecha a izquierda mayores de 30 por ciento no existe un aumento en la P_aO_2 al enriquecer con oxígeno el gas inspirado.

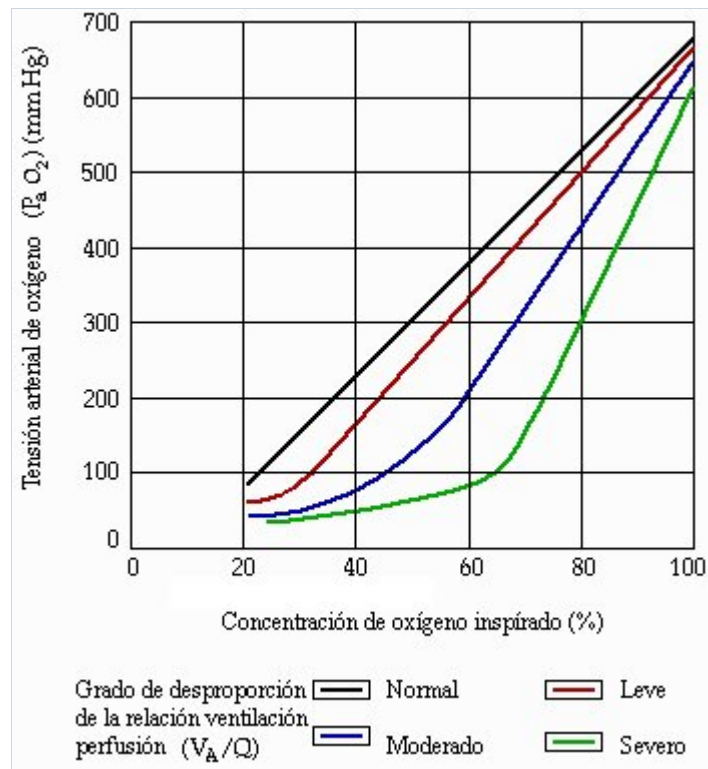


Figura 2 Relación entre tensión arterial y concentración inspirada de oxígeno Las líneas muestran los efectos de concentraciones variables de oxígeno inspirado sobre la tensión de oxígeno arterial (P_{aO_2}) a diversos grados de desproporción en la relación ventilación-perfusión (V_A/Q). En contraste con el efecto leve de la administración de oxígeno sobre la P_{aO_2} en pacientes con cortocircuitos importantes de derecha a izquierda [ver figura 1], la administración de oxígeno en pacientes con desproporciones de la relación ventilación-perfusión produce aumentos considerables en la P_{aO_2} .

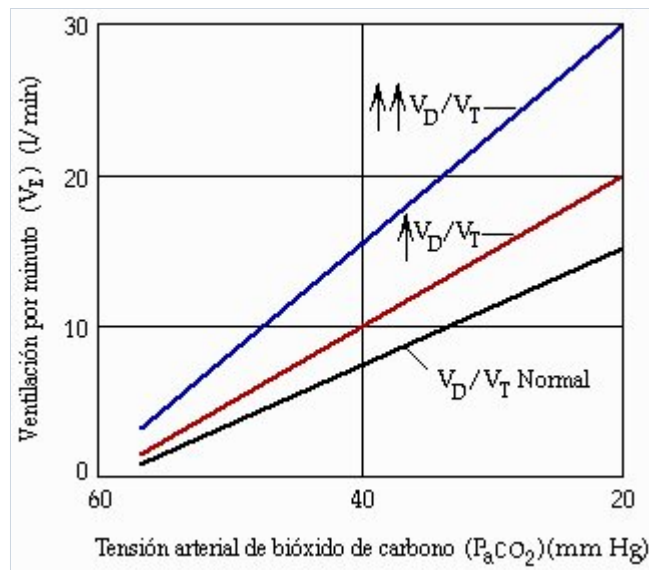


Figura 3 Tensión de bióxido de carbono contra ventilación minuto Gráfica que ilustra la tensión arterial de bióxido de carbono (P_aCO_2) en relación con la ventilación minuto (V_E). Por medio de la asignación de una velocidad constante de producción de CO_2 se muestran líneas de valores variables del índice de ventilación desperdiciada (V_D/V_T), desde los normales (0.30 en forma aproximada), a anormales (0.30 a 0.50) o muy anormales (> 0.50). Los aumentos o disminuciones en la ventilación por minuto se relacionan de manera inversa con los cambios en la P_aCO_2 . A medida que se altera la V_D/V_T , se necesita una ventilación por minuto mayor para mantener los valores de P_aCO_2 dentro de cifras normales. De esta manera, si la V_D/V_T es anormal, se presentará hipoventilación alveolar con V_E elevada.

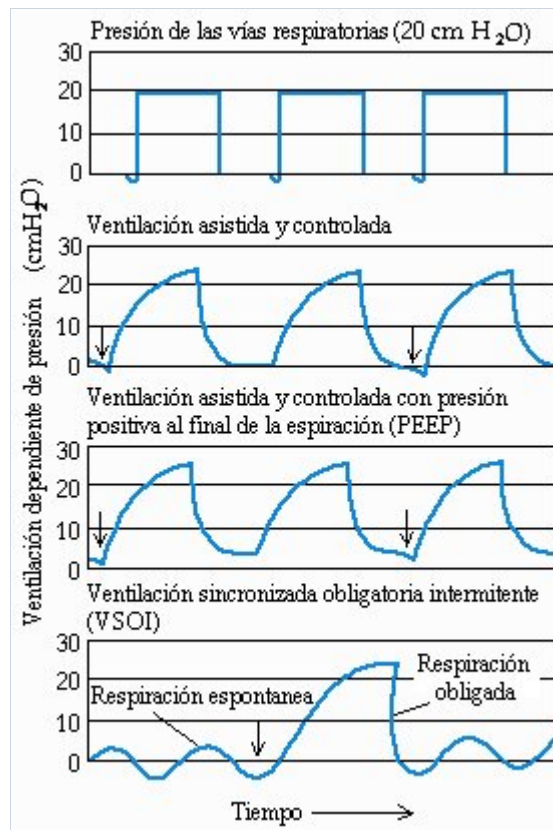


Figura 4 Efectos de los diferentes tipos de ventilación mecánica. Se muestran las presiones medidas en la sonda endotraqueal en función del tiempo para ilustrar los efectos de las diversas modalidades de la ventilación mecánica dependiente de presión (cuadro superior) o con volumen corriente constante (tres cuadros inferiores). Las presiones supra-atmosféricas tienen valores positivos, mientras que las presiones infra-atmosféricas tienen valores negativos. Las flechas indican el inicio de la inspiración por el paciente, que estimula al ventilador para que éste suministre la respiración asistida.

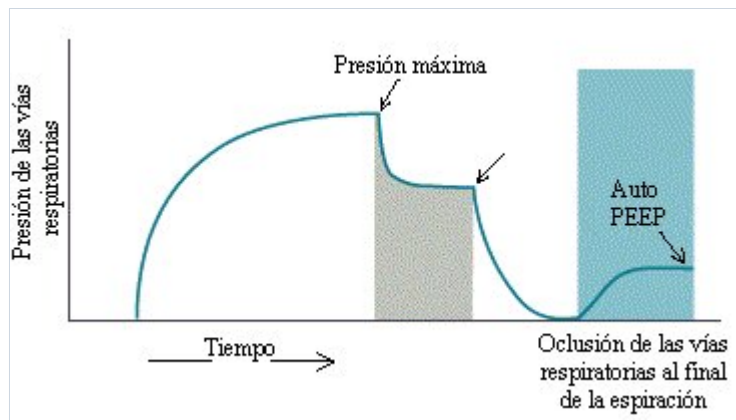


Figura 5 Ventilación de presión positiva ciclada por volumen En la ventilación de presión positiva ciclada por volumen la presión total requerida para vencer la resistencia al flujo y las fuerzas elásticas y administrar el volumen corriente preestablecido se denomina presión máxima de las vías respiratorias. La presión de meseta es la presión requerida para mantener el pulmón y la pared torácica inflada con el volumen corriente preestablecido durante un periodo breve en el que no existe flujo (pausa inspiratoria). La diferencia entre las presiones máxima y de meseta es un reflejo del componente de resistencia al flujo de la ventilación y aumenta cuando aumenta la resistencia a las vías respiratorias o la velocidad del flujo inspiratorio. La presión de meseta es una función de la complianza del pulmón y la pared torácica y no se afecta por la resistencia de las vías respiratorias ni la velocidad del flujo inspiratorio a menos que el aumento en la resistencia a la velocidad del flujo espiratorio o la reducción en la velocidad del flujo inspiratorio causen incapacidad para exhalar todo el volumen corriente. El vaciamiento incompleto se asocia con auto-PEEP, y su magnitud puede evaluarse con la oclusión espiratoria final de las vías respiratorias.

Enfermedades de la pleura, de los hilios pulmonares y del mediastino

IX ENFERMEDADES DE LA PLEURA, DE LOS HILIOS PULMONARES Y DEL MEDIASTINO

DR. GERALD W. STATON, JR.

DR. ROLAND H. INGRAM, JR.

Pleuresía

La pleuresía describe el dolor torácico característico que resulta de la inflamación de las superficies pleurales (i.e., pleuritis) por cualquier causa. De manera específica, el dolor se origina de la pleura parietal, que recibe casi toda su inervación de los nervios intercostales. La porción central de la pleura parietal diafragmática recibe inervación frénica, de tal forma que la inflamación de la superficie diafragmática causa dolor referido hacia el hombro del mismo lado. Sin embargo, el dolor torácico inspiratorio no es único de la pleuritis, sino que puede ocurrir en la pericarditis o la enfermedad de la pared torácica.

El dolor torácico pleurítico se intensifica de manera característica por la inspiración profunda. Por lo general es agudo, constante y empeora por los movimientos del tórax así como por la tos, el estornudo y otros movimientos respiratorios súbitos. Cuando el dolor es intenso, la incapacidad para realizar una respiración profunda sin que empeore el dolor puede causar la sensación de disnea. Es necesario que el médico intente diferenciar el dolor torácico pleurítico del dolor torácico de origen musculoesquelético (v.gr., estiramiento muscular localizado, costocondritis o fractura costal) y del dolor asociado con la pericarditis. La hipersensibilidad superficial de la pared torácica a la palpación favorece la última situación, pero la hipersensibilidad a la palpación profunda no permite descartar en forma inequívoca la pleuritis. La presencia de frote pleural detectado por auscultación del tórax establece la presencia de trastorno pleural.

El dolor torácico pleurítico puede ser el resultado de afección primaria de la pleura por neoplasia, infección, traumatismo o inflamación, o por diseminación secundaria de uno de estos padecimientos a partir del tejido pulmonar subyacente. Por lo tanto, una causa común de dolor torácico pleurítico es la neumonía neumocócica, que de manera característica comienza en la periferia pulmonar y se extiende para afectar las superficies pleurales adyacentes. Es probable que muchas personas de edad media y avanzada que manifiestan haber sufrido episodios de pleuresía en el pasado hayan padecido una neumonía.

Si la radiografía de tórax es normal, el dolor torácico pleurítico tiene un diagnóstico diferencial relativamente limitado. Las principales posibilidades etiológicas incluyen embolia pulmonar, pleuritis y serositis relacionada con enfermedad vascular del tejido conjuntivo, sobre todo lupus eritematoso generalizado (LEG). Otras causas menos frecuentes de dolor pleurítico incluyen uremia, crisis de células falciformes, y pleuropericarditis después de infarto del miocardio o pericardiotomía (síndrome de Dressler). Algunos pacientes presentan un padecimiento caracterizado por fiebre de poca intensidad, cefalea y mialgias; en muchos de estos episodios la causa no puede establecerse, pero se supone que sea de origen viral. Estas enfermedades agudas suelen ser autolimitadas, y se resuelven en término de unos días a 1 o 2 semanas. El virus coxsackie B y otros enterovirus producen una forma epidémica de pleuritis viral llamada pleurodinia epidémica o enfermedad de Bornholm, que a menudo afecta varios miembros de la misma familia. Pueden ocurrir recaídas después de que el paciente permanece asintomático durante varios días.

Las pleuritis virales idiopáticas pueden tratarse en forma eficaz con antiinflamatorios no esteroides y, si es necesario, con analgésicos narcóticos. Sin embargo, el diagnóstico es de exclusión, y la embolia pulmonar, una enfermedad potencialmente mortal, es la principal causa que debe descartarse.

Derrame pleural

El derrame pleural, que consiste en el acúmulo anormal de líquido en el espacio pleural, puede afectar hasta 800,000 personas en los Estados Unidos cada año. Las causas más comunes son la insuficiencia cardíaca congestiva, las neoplasias, las neumonías y la embolia pulmonar.

FISIOPATOLOGIA

Diversos factores favorecen el acúmulo anormal de líquido en el espacio pleural, incluyendo (1) alteración en la permeabilidad de las membranas pleurales, (2) disminución de la presión oncótica intravascular y, una vez que el derrame pleural se ha formado, aumento en la presión oncótica del líquido pleural, (3) mayor presión hidrostática en los capilares de la pleura por la insuficiencia cardíaca, (4) aumento de la presión negativa en el espacio pleural (v.gr., si el pulmón es incapaz de expandir en forma normal), (5) obstrucción linfática, (6) migración del líquido de ascitis a través del diafragma y (7) migración del líquido de edema pulmonar a través de la pleura visceral.¹

El derrame pleural produce un defecto restrictivo que correlaciona con el tamaño del derrame. Debido a que tanto los espacios aéreos como la circulación pulmonar se comprimen y por la vasoconstricción pulmonar por hipoxia, existen pocos costocircuitos y solo hipoxemia leve. La extirpación de un derrame importante puede causar cierta mejoría de la función pulmonar, pero con frecuencia la causa subyacente del derrame (v.gr., insuficiencia cardíaca o carcinoma linfagítico) provoca alteraciones funcionales persistentes.

DIAGNOSTICO

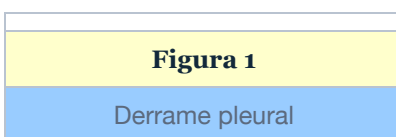
Manifestaciones clínicas

Debe sospecharse derrame pleural con base en el examen físico. Los datos incluyen matidez a la percusión, disminución o ausencia de ruidos respiratorios, reducción del frémito y egofonía a nivel del menisco de líquido pleural.

Estudios de imagen

El diagnóstico suele establecerse mediante la radiografía de tórax, y la evaluación puede completarse con otras técnicas de imagen.²

Cuando el paciente se encuentra en posición erecta el líquido se acumula en primer término en el surco posterior, el receso localizado en la parte más inferior del espacio pleural. El borramiento del ángulo costofrénico posterior, que en condiciones normales es agudo en la radiografía lateral del tórax, indica la presencia de líquido pleural menor de 25 a 50 ml. Al acumularse más líquido (aproximadamente 150 ml en total), se borra el ángulo costofrénico lateral en la radiografía posteroanterior de tórax. Las cantidades mayores de líquido desplazan el pulmón hacia el centro y producen una opacidad homogénea característica que forma un menisco cóncavo con la pared torácica [*ver figura 1*].



El derrame pleural masivo opacifica por completo el hemitorác y desplaza las estructuras mediastinales hacia el hemitórax contralateral [*ver figura 2*]. Los derrames importantes pueden disminuir el retorno venoso y, por lo tanto, el gasto cardíaco, creando compromiso hemodinámico. La fuerza ejercida por el desplazamiento es proporcional a la altura del derrame. Cuando no se observa desviación contralateral del mediastino en pacientes con derrame pleural masivo puede deberse a la existencia de atelectasia ipsilateral del pulmón o a que el mediastino está fijo por fibrosis o por una tumoración invasiva. La desviación mediastinal hacia el mismo lado del derrame indica la presencia de atelectasia casi completa del pulmón de ese mismo lado, con mayor frecuencia como resultado de la obstrucción tumoral del bronquio principal.

Figura 2a Derrame pleural secundario a un adenocarcinoma pulmonar	Figura 2b Derrame pleural secundario a un adenocarcinoma pulmonar

Cuando la inflamación pleural provoca la formación de adherencias entre las superficies parietal y visceral, puede producirse acúmulo de líquido que se localiza en las bolsas que se forman como consecuencia. Estos derrames loculados pueden formarse en cualquier parte de la superficie pleural y en ocasiones pueden confundirse con infiltrados o masas dentro del parénquima pulmonar [ver figura 3]. Un signo radiográfico que apoya el diagnóstico de derrame pleural loculado es el ángulo oblicuo formado por la pared torácica y el borde de la densidad pleural. Por el contrario, un nódulo pulmonar subpleural suele formar un ángulo agudo con la pared torácica.

Figura 3
Derrame pleural tabicado

Una presentación atípica de derrame pleural consiste en el acúmulo de líquido subpulmonar [ver figura 3]. Por motivos desconocidos, en ocasiones pueden acumularse volúmenes significativos de líquido pleural entre el diafragma y la base del pulmón sin distorsionar en forma importante el contorno inferior del borde pulmonar. En pacientes con derrame subpulmonar es posible confundir el borde superior del derrame con la silueta diafragmática, dando lugar al estudio innecesario de causas de elevación del hemidiafragma. Varios datos radiográficos indican el diagnóstico correcto. En primer lugar, el contorno de la base del pulmón se altera en forma ligera por un derrame subpulmonar, la curva normal parecida a una cánula y formada por el diafragma, es sustituida por una imagen parecida a un palo de hockey, con lateralización de la cima de la cúpula. En segundo lugar, en el hemitórax izquierdo, la distancia entre la base pulmonar y la burbuja de aire gástrico está aumentada. El diagnóstico de derrame subpulmonar se confirma en la radiografía de tórax en decúbito lateral, que mostrará la extensión del derrame a lo largo de la pared torácica lateral.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el líquido pleural puede acumularse entre las dos superficies viscerales que cubren las cisuras interlobares [ver figura 4]. Los derrames pleurales, que pueden confundirse con tumoraciones del parénquima pulmonar, desaparecen con el tratamiento eficaz de la insuficiencia cardíaca y por lo tanto se han llamado tumores falsos, o seudotumores. Los derrames interlobares poseen una forma lenticular característica, con los extremos orientados en el plano de la cisura.

Figura 4
Insuficiencia cardiaca congestiva

En algunos casos de derrame pleural la única radiografía disponible para la interpretación será la radiografía torácica anteroposterior obtenida con el paciente en decúbito. En esta posición el líquido pleural que circula libremente se extenderá a lo largo de las superficies costales posteriores. La radiografía mostrará un aumento uniforme en la opacidad del hemitórax afectado, pero las estructuras normales del pulmón serán visibles a través de la opacidad [ver figura 5].

Figura 5
Derrame pleural: tele de tórax en decúbito

Las técnicas de imagen que pueden ser de especial utilidad en la evaluación de los derrames pleurales incluyen la radiografía de tórax en decúbito lateral, el ultrasonido y la TC. En la radiografía en decúbito lateral pueden identificarse cantidades pequeñas de líquido pleural si el paciente se coloca en la posición correcta en forma cuidadosa. Los derrames que circulan libremente pueden distinguirse de los derrames loculados o del tejido pleural engrosado comparando la densidad pleural con su aspecto en la radiografía tomada con el paciente en posición de pie. El ultrasonido también es un estudio muy sensible para la detección de derrame pleural loculado y permite identificar el sitio preciso de la pared torácica en el que puede introducirse una aguja para aspirar una muestra del líquido. La TC es muy útil para distinguir entre una masa pleural y un derrame loculado, y para diferenciar un hidroneumotórax de un absceso pulmonar. Además, la TC con contraste muestra mayor captación de la pleura parietal en la mayoría de los pacientes con empiema.³

CLASIFICACION DEL DERRAME PLEURAL

Diversos tipos de líquido pueden acumularse en el espacio pleural. El acúmulo de líquido seroso se conoce como hidrotórax, el de sangre se conoce como hemotórax. El acúmulo de pus se denomina pñotórax, o empiema. Al derrame compuesto de lípidos se conoce como quilotórax. Aunque los estudios de imagen pueden ser útiles, el problema real puede distinguirse solo analizando el líquido.

Los hidrotórax son de dos tipos con base en el mecanismo de acúmulo del líquido pleural: trasudado y exudado. La trasudación de líquido en el espacio pleural ocurre cuando existe un desequilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica que controlan las tasas normales de formación y reabsorción de líquido pleural. La causa más común de derrame pleural de tipo trasudado es la insuficiencia cardiaca congestiva. Otras causas incluyen la pericarditis constrictiva, la obstrucción de la vena cava superior y los

estados hipoalbuminémicos relacionados con la cirrosis y el síndrome nefrótico [*ver tabla 1*]. La hipertensión arterial pulmonar y la insuficiencia cardíaca derecha por sí solas no producen derrame pleural.

***Tabla 1* Causas de hidrotórax**

Trasudado

- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Pericarditis constrictiva
- Cirrosis hepática
- Síndrome nefrótico
- Obstrucción de la vena cava superior
- Ascitis
- Diálisis peritoneal

Exudado o trasudado

- Hipotiroidismo
- Embolia pulmonar
- Pulmón atrapado

Exudado

- Infecciones (i.e., derrame paraneumónico, tuberculosis)
- Neoplasias malignas
 - Cáncer primario de pulmón
 - Metástasis a pulmones o pleura
 - Mesotelioma
- Enfermedades del tejido conjuntivo y vasculitis
- Enfermedades gastrointestinales
 - Pancreatitis y pseudoquiste pancreático
 - Ruptura esofágica
 - Absceso abdominal o retroperitoneal
 - Poscirugía abdominal
 - Posescleroterapia endoscópica de várices

Diversos

- Derrame benigno por asbesto
- Síndrome de Meigs
- Síndrome de Dressler (después de infarto del miocardio o pericardiotomía)
- Uremia
- Sarcoidosis y granulomatosis sarcoide necrosante
- Radioterapia
- Fármacos (v.gr., nitrofurantoína, dantrolene, metisergida)
- Síndrome de las uñas amarillas

La exudación de líquido al espacio pleural ocurre como consecuencia de cualquier padecimiento que dañe la integridad de la membrana endotelial que reviste los capilares y las vénulas pleurales. La obstrucción al drenaje linfático del espacio pleural es otro mecanismo que puede producir un derrame rico en proteínas. Los derrames exudativos se relacionan con una gran variedad de padecimientos, incluyendo diversas infecciones, enfermedades neoplásicas, inflamatorias, embólicas y vasculíticas. Además, los derrames exudativos pueden producirse por los efectos de ciertos medicamentos y agentes físicos [ver tabla 1].

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El examen del líquido pleural es útil para el diagnóstico. Debe realizarse aspiración de líquido pleural o una toracocentesis en casi todos los pacientes con derrame pleural de tamaño significativo y de etiología incierta. El neumotórax secundario es relativamente común, pero rara vez serio, de modo que no se requiere una radiografía de tórax de rutina después de una toracocentesis no complicada.⁴ En ocasiones se desarrolla edema pulmonar en forma aguda en el pulmón que se reexpande después de la extirpación rápida de grandes derrames pleurales, sobre todo si han estado presentes por mucho tiempo. Esta complicación puede evitarse extrayendo cantidades limitadas de líquido (1,000 a 1,500 ml) durante cada procedimiento de drenaje o suspendiendo el procedimiento si se requieren presiones negativas muy grandes para extraer más líquido.⁵

La apariencia macroscópica del líquido pleural puede proporcionar información diagnóstica útil. La secreción purulenta o el olor fétido del líquido son diagnósticos de infección. Un líquido muy viscoso indica la presencia de ácido hialurónico elaborado por un mesotelioma, mientras que el líquido chocolateado o con apariencia de "pasta de anchoas" sugiere una fístula hepatopleural causada por amibiasis.

Existen tres categorías generales de pruebas de laboratorio: (1) las que proporcionan información específica, como los estudios citológicos y los cultivos y tinciones microbiológicas, (2) algunas pruebas que, si sus resultados son anormales, limitan el número de posibilidades diagnósticas, como la medición de amilasa, glucosa, pH (medido por un pHmetro, no por tira reactiva), triglicéridos, anticuerpos antinucleares (AAN) y cuentas diferenciales de células, y (3) las que son útiles para distinguir entre los trasudados y los exudados, como la determinación de deshidrogenasa láctica (DHL), proteína y colesterol. Los estudios de laboratorio de rutina que son pertinentes en la mayor parte de los casos incluyen la cuenta de eritrocitos, la cuenta total y diferencial de leucocitos, tinciones y cultivos microbiológicos, análisis citológico, medición de pH y determinación de proteínas, DHL, amilasa y glucosa. Las determinaciones de triglicéridos o de títulos de AAN en el líquido pleural pueden ser adecuadas en algunos pacientes. Cuando el líquido pleural tiene aspecto hemático, puede ser útil realizar un conteo de eritrocitos.

Los datos clínicos y radiográficos pueden indicar si un derrame pleural es un trasudado o un exudado.

Los pacientes con derrames dolorosos, frote pleural, derrames tabicados o condiciones que se sabe producen inflamación pleural (v.gr., neumonía o lupus activo) tienen mayor riesgo de tener exudados pleurales. Los pacientes con cirrosis y ascitis, insuficiencia cardíaca o hipoproteinemia con derrames pleurales bilaterales es más probable que tengan trasudados. La información clínica puede ser útil para diseñar estrategias para analizar el líquido pleural [ver figura 6].

Figura 6
Diagnóstico del derrame pleural

Si el derrame pleural no es pus, quilo o sangre, el contexto clínico es el que permite clasificarlo como un exudado o trasudado. De hecho, el estándar de oro que se usa para evaluar la sensibilidad y especificidad de las diversas mediciones en el líquido pleural para diferenciar los exudados de los trasudados se basan solo en los datos clínicos.

Los derrames pleurales que resultan de exudado u obstrucción del drenaje pleural presentan de manera característica una concentración elevada de proteínas. En la mayoría de los casos la concentración de proteínas del líquido pleural es de 3 g/dl o mayor. Sin embargo, cuatro criterios distinguen el derrame pleural exudativo del trasudado en forma más eficaz que la concentración absoluta de proteínas:⁶ (1) una relación entre las proteínas del líquido pleural y las proteínas séricas mayor de 0.5, (2) una relación entre la DHL del líquido pleural y la DHL del suero mayor de 0.6, (3) una concentración del DHL en el líquido pleural dos tercios mayor que el límite superior normal de la DHL sérica, o (4) una concentración de colesterol de 60 mg/dl o más en el líquido pleural. Cuando uno o más de estos criterios se cumplen el derrame por lo general se relaciona con un mecanismo de formación exudativo o con obstrucción linfática. Si ninguna de las características está presente, se considerará un mecanismo de tipo trasudativo. Aunque estos criterios son de mucha utilidad, no son absolutos. Al igual que con todos los datos de laboratorio, los resultados deben analizarse en relación con el cuadro clínico.

No se puede obtener información adicional acerca de la causa de un trasudado pleural realizando otros exámenes en el líquido pleural. Sin embargo, los resultados de algunos estudios de laboratorio pueden utilizarse para esclarecer el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales exudativos.

Nivel de amilasa

La cuantificación de amilasa en el líquido pleural se justifica en pacientes con derrames pleurales del hemitórax izquierdo de causa desconocida, sobre todo cuando se relaciona con enfermedades abdominales concomitantes. En los pacientes con derrame pleural relacionado con pancreatitis aguda o pseudoquiste pancreático el nivel de amilasa del líquido pleural se caracteriza por ser mayor que la concentración en suero y por mantenerse elevado después de que la concentración de amilasa en suero vuelve a los límites normales.

Cuenta de eritrocitos

La mayoría de los derrames pleurales hemáticos con cuentas de eritrocitos mayores de 100,000/ml son causados por neoplasias malignas, lesiones torácicas o embolia pulmonar. Otras causas posibles incluyen pleuritis fímica, ruptura esofágica, pancreatitis y derrame por asbestosis benigna. Un hematocrito en el líquido pleural 50 por ciento mayor que el hematocrito en sangre periférica simultáneo indica hemorragia evidente en el espacio pleural y es diagnóstico de hemotórax. Por otra parte, la observación de líquido pleural teñido de sangre no resulta útil desde el punto de vista diagnóstico porque el agregar tan sólo 1 o 2 ml de sangre a un litro de líquido produce una cuenta de eritrocitos de 5,000 a 10,000/ml y confiere un aspecto serosanguinolento. Pueden encontrarse derrames serosanguinolentos en derrames exudativos y trasudativos de muchas causas.

Cuenta de leucocitos

La cuenta leucocitaria total y diferencial permite orientar aún más el diagnóstico diferencial. El líquido pleural con cuenta leucocitaria superior a 50,000 a 100,000/ml suele relacionarse con la presencia de pus; estos derrames se definen como pitorax o empiema. La cuenta leucocitaria absoluta menor de este rango no puede utilizarse para diferenciar el derrame pleural infectado de otros estados inflamatorios. Así mismo, el predominio de polimorfonucleares en la cuenta diferencial tan sólo indica la presencia de inflamación aguda. Entre las causas de este problema se encuentran empiemas, derrames paraneumónicos, embolia pulmonar, pancreatitis, pleuritis viral, derrames benignos por asbestos, neoplasias malignas, derrames fímicos en etapas tempranas y otros trastornos menos comunes.

Más del 90 por ciento de los pacientes con exudados que contienen un predominio de linfocitos pequeños tienen un derrame de origen neoplásico maligno o tuberculoso. Rara vez la eosinofilia del líquido pleural es el resultado de infección micótica o parasitaria. Con mucho mayor frecuencia la eosinofilia es un dato inespecífico, y en algunos casos se considera consecuencia de la introducción previa de aire o sangre en el espacio pleural. La presencia de más de 10 por ciento de eosinófilos en el líquido pleural es bastante rara en los derrames relacionados con tuberculosis o neoplasias malignas, pero no descarta estos diagnósticos. Por último, la presencia de células mesoteliales en el derrame pleural exudativo puede ser de utilidad diagnóstica porque el derrame pleural fímico, con excepción quizá de las etapas iniciales, casi nunca contiene más de 5 por ciento de células mesoteliales.

pH

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva el pH del líquido pleural es muy aproximado al del suero (7.35 a 7.45), y en individuos con acidemia el pH del líquido pleural disminuye por debajo de 7.35 cuando el pH sérico disminuye. Algunos derrames pleurales exudativos se acompañan de acidosis del líquido pleural (pH menor de 7.3), al parecer por el metabolismo de la glucosa a bióxido de carbono y ácidos fijos (v.gr., ácido láctico) y por la dificultad para la salida de hidrogeniones del espacio pleural. El

pH del líquido pleural menor de 7.3 en ausencia de acidosis sistémica indica uno de los siguientes diagnósticos: empiema, neoplasias malignas (por lo general relacionadas con derrame pleural de varios meses de duración), enfermedad del tejido conjuntivo, tuberculosis, ruptura de esófago o hemotórax. En pacientes con derrame pleural relacionado con neumonía bacteriana (derrame paraneumónico), el pH del líquido pleural menor de 7.0 indica infección del espacio pleural (empiema).⁷ Un pH de 6.0 o menor indica ruptura esofágica.

Nivel de glucosa

Los valores bajos de glucosa en el líquido pleural (< 60 mg/dl) se encuentran en los derrames fímicos, paraneumónicos y en los empiemas, y los derrames con celularidad elevada se relacionan con enfermedades malignas. En estos casos se considera que el consumo de glucosa por microorganismos o células inflamatorias o malignas es la causa de las concentraciones bajas de glucosa. Las cifras de glucosa también se encuentran bajas en los derrames relacionados con la artritis reumatoide, debido a una alteración en el transporte de glucosa al espacio pleural.

Títulos de AAN

La identificación de células de lupus eritematoso o un título de AAN igual o mayor que el encontrado en el suero es diagnóstico de lupus eritematoso generalizado como causa del derrame pleural. Por comparación, pueden observarse títulos de factor reumatoide por fijación de látex hasta de 1:160 en el líquido pleural de los pacientes con derrames pleurales relacionados con diversas enfermedades además de la artritis reumatoide.⁸

La repetición de los análisis del líquido y las biopsias pleurales aumentan la probabilidad de llegar a un diagnóstico en los enfermos con tuberculosis o neoplasias malignas pleurales. Cuando se sospecha tuberculosis o una neoplasia puede usarse la toracoscopia asistida por video para observar la pleura y obtener biopsias de las lesiones detectadas.⁹ Está indicada la vigilancia clínica en la minoría de pacientes en los que la evaluación exhaustiva ha sido incapaz de lograr un diagnóstico específico. La mayoría de estos pacientes tendrán un curso benigno con resolución del derrame en varios meses.¹⁰

CAUSAS ESPECIFICAS DE HIDROTORAX

Insuficiencia cardiaca congestiva

El acúmulo de líquido pleural puede ser un signo relativamente temprano de insuficiencia cardiaca congestiva. Una porción del líquido es agua que escapa directamente de los pulmones hacia el espacio pleural, y este escape es un mecanismo auxiliar para reducir el edema alveolar.¹ La evidencia radiográfica de derrame pleural (i.e., borramiento de los ángulos costofrénicos) aparece durante la etapa de formación de edema pulmonar intersticial. La hipertensión venosa pulmonar, sobre todo combinada con presión venosa sistémica elevada, favorece el desarrollo de trasudado pleural. Sin embargo, a cualquier

nivel de presión venosa elevada, la probabilidad de formación de líquido pleural varía mucho de un paciente a otro; la causa de esta variabilidad no se ha esclarecido.

Por lo general, el derrame pleural causado por insuficiencia cardíaca congestiva se desarrolla en ambos hemitórax o sólo en el derecho. El tratamiento satisfactorio de la insuficiencia cardíaca congestiva permite la resolución de los derrames que se forman por esta causa en término de horas o de unos días. La concentración de proteínas en estos derrames aumenta un poco después de la diuresis, y la concentración de proteínas resultante rara vez se encuentra dentro de los límites que causan confusión con exudado pleural.¹¹

Ascitis

El líquido que se colecciona en el abdomen por cirrosis, tumores ováricos o diálisis peritoneal puede migrar hacia el espacio pleural. En todos estos procesos el líquido de ascitis suele ser evidente desde el punto de vista clínico, y predominan los derrames del lado derecho (60 a 70 por ciento). El gradiente de presión entre la cavidad peritoneal (presión supratmosférica) y la cavidad pleural (presión subatmosférica) favorece esta dirección del flujo. Parece ser que la migración transdiafragmática de líquido ocurre a través de los vasos linfáticos o por defectos físicos en la superficie del diafragma. El acúmulo sintomático del líquido puede controlarse induciendo diuresis en la cirrosis, y por resección de los tumores benignos del ovario (cuando ésta es la causa relacionada). No se aconsejan las toracocentesis terapéuticas de repetición porque este procedimiento causa depleción de proteínas y de volumen. Es mejor usar toracoscopía asistida con video para cerrar los defectos en el diafragma, lo que puede permitir resolución de los derrames.¹²

Enfermedad maligna

La invasión neoplásica de la pleura, por lo general con afección de las superficies pleurales visceral y parietal, puede causar derrame pleural.¹³ Con mayor frecuencia el derrame tiene las características de un exudado. La obstrucción mediastinal de los conductos linfáticos por un tumor con frecuencia contribuye a la patogenia de la formación del derrame pleural.

El pulmón y la mama son los sitios primarios que con mayor frecuencia producen metástasis pleurales, seguidas en orden de frecuencia por el cáncer de estómago y ovario. El cáncer de mama, estómago y ovario suele diseminarse a la pleura en forma indirecta a partir de metástasis hepáticas, aunque en ocasiones ocurre extensión contigua a través de la pared pleural en el cáncer de mama y extensión a través del diafragma en forma ocasional con el cáncer de estómago y de ovario.

Prácticamente cualquier tipo de cáncer puede terminar invadiendo la pleura, y en algunos casos puede ocurrir carcinomatosis pleural sin una neoplasia primaria identificable. Los linfomas también pueden ocasionar derrames pleurales, el mecanismo suele implicar infiltración de los ganglios linfáticos mediastinales y obstrucción del drenaje linfático de la cavidad pleural.

El derrame pleural es una manifestación común de neoplasias pleurales primarias, como el mesotelioma,¹⁴ una neoplasia poco frecuente que puede ser localizada y benigna o difusa y maligna. Los factores de riesgo para la forma maligna incluyen exposición a asbestos, zeolite (erionite) y radioterapia. La supervivencia de los pacientes con mesotelioma maligno es mala a pesar de todas las formas de tratamiento.

El derrame pleural relacionado con neoplasias malignas se caracteriza por producir los siguientes datos en el líquido pleural: (1) el líquido pleural es serosanguinolento, (2) las concentraciones de proteínas y DHL se encuentran elevadas, lo que indica la existencia de un derrame exudativo, (3) la cuenta diferencial de leucocitos muestra más de 50 por ciento de linfocitos, (4) la concentración de glucosa del líquido pleural es normal (> 60 mg/dl), y (5) el pH del líquido es mayor de 7.3. Sin embargo, ninguno de estos datos está presente en forma constante.

Resulta importante señalar dos situaciones clínicas en las que las neoplasias malignas son la causa más probable de derrame pleural: (1) los derrames pleurales masivos, con borramiento completo del hemitórax por el líquido pleural, y (2) los derrames en los que la etiología no se establece a pesar de toracocentesis y biopsia pleural cerrada.

En la mayoría de los casos de derrame pleural causado por tumores malignos de la pleura el diagnóstico puede confirmarse por el examen citológico del líquido aspirado. Los estudios de rutina incluyen tinción de Papanicolaou del material centrifugado y tinción con hematoxilina y eosina del material celular fijado en parafina (el llamado bloque celular). Mientras más grande sea la cantidad del material proporcionado para estudio, mayor será la precisión diagnóstica; en consecuencia, el número de diagnósticos positivos aumenta a la segunda y tercera toracocentesis diagnósticas. La biopsia pleural cerrada, que permite el análisis de fragmentos de pleura parietal de 1 o 2 mm de diámetro, sólo identificará el siete por ciento adicional de los tumores malignos pleurales cuando la toracocentesis repetida ha resultado negativa. La broncoscopia de fibra óptica es útil en casos que presentan otras características clínicas sugestivas de carcinoma broncogénico, como hemoptisis, una masa, un infiltrado o atelectasias en la radiografía.¹⁵ Se requiere de toracoscopia en una minoría de los casos.

Cuando se sospecha que un linfoma es la causa del derrame pleural linfocítico, los estudios especiales de marcadores de superficie celular pueden ser de utilidad para identificar la monoclonalidad linfocitaria de una reacción inflamatoria policlonal.

El tratamiento sintomático del derrame pleural debe dirigirse a la extracción del líquido y, cuando sea necesario, al cierre del espacio pleural. En pacientes en etapa terminal con reacumulación lenta del derrame pleural basta con la toracocentesis repetida para controlar la disnea durante semanas o meses. Sin embargo, a menudo se requiere la solución de este problema a largo plazo, por lo que se debe intentar la pleurodesis química. Esta técnica implica la colocación de una sonda de drenaje en el espacio pleural, de tal manera que el remanente líquido sea mínimo y se logre la aposición de las superficies

visceral y parietal. Puede usarse una sonda pequeña (14 French) y el procedimiento se realiza en forma ambulatoria.¹⁶ A continuación se introduce un agente esclerosante como doxiciclina, talco o bleomicina a través de la sonda torácica al espacio pleural, y durante la cicatrización del proceso inflamatorio resultante se forma tejido fibroso entre las dos superficies pleurales.¹⁷ El talco es el agente menos costoso y sus resultados no son diferentes a los obtenidos con doxiciclina o bleomicina.¹⁸ Una alternativa consiste en rociar el talco durante la toracoscopia.¹⁹ Si el líquido pleural tiene un pH menor de 7.3 o el pulmón no se expande cuando se retira el líquido pleural, la pleurodesis no tendrá éxito. Cuando esta técnica tiene buenos resultados, la escleritis pleural limita el acúmulo de líquido en pequeñas bolsas formadas entre las adherencias pleurales, con lo que el paciente manifiesta mejoría notoria de la función ventilatoria. Las derivaciones pleuroperitoneales que tienen sistema de bomba y válvula unidireccional pueden ser útiles para pacientes que no mejoran con otros tratamientos, incluyendo la pleurodesis.²⁰

Tuberculosis

El derrame pleural es una manifestación más frecuente de la tuberculosis primaria que de la tuberculosis de reactivación. Los derrames tuberculosos ocurren más en adultos jóvenes que en niños. Este tipo de derrame se caracteriza por desarrollarse de 3 a 6 meses después de la exposición inicial a *Mycobacterium tuberculosis*. La prueba cutánea de la tuberculina resulta positiva en el momento de que aparecen los síntomas en el 70 por ciento de los pacientes; en el 30 por ciento restante la prueba cutánea se vuelve positiva en término de 6 semanas del resultado inicial negativo. En muchos casos el derrame pleural es la única alteración detectada en la radiografía de tórax. Se considera que el derrame pleural tuberculoso se produce por la ruptura de pequeños focos subpleurales de infección, con la descarga de proteínas fímicas y de bacilos tuberculosos viables. Posteriormente se produce diseminación de la infección granulomatosa en la pleura visceral y parietal, como lo indica el alto porcentaje de biopsias pleurales cerradas positivas en esta situación. En pacientes con tuberculosis primaria el derrame pleural no tratado se resuelve en forma espontánea en aproximadamente 2 a 4 meses. Sin embargo, dos tercios de estos pacientes desarrollan tuberculosis activa durante los 5 años siguientes.

La pleuritis fímica en pacientes con tuberculosis primaria puede presentarse en forma aguda como un padecimiento febril acompañado de dolor torácico pleurítico o en forma subaguda con anorexia, pérdida de peso y disnea de esfuerzo. El líquido pleural suele ser seroso o serosanguinolento. En la mayoría de los casos la cuenta leucocitaria diferencial revela linfocitosis. La presencia de más de 10 por ciento de eosinófilos o de más de 5 por ciento de células mesoteliales indicará un diagnóstico diferente al de tuberculosis pleural. Aproximadamente en el 20 por ciento de los casos la concentración de glucosa en el líquido pleural es mayor a 60 mg/dl y el pH es menor de 7.3. El aumento en la concentración de deaminasa de adenosina e interferón gama en el líquido pleural permite distinguir el derrame tuberculoso del derrame por otras causas.²¹ El análisis del líquido pleural usando técnicas de reacción en cadena de la polimerasa para detectar ADN micobacteriano puede convertirse en el método de elección para diagnosticar los derrames tuberculosos.²²

Los frotis de líquido pleural teñidos en forma adecuada demuestran con poca frecuencia los bacilos

ácido-alcohol resistentes, y los cultivos para *M. tuberculosis* sólo resultan positivos en el 20 al 40 por ciento de los pacientes. No obstante, la biopsia cerrada con aguja pleural revela granulomas caseosos o no caseosos en aproximadamente el 70 por ciento de los casos y provee material positivo en el cultivo en alrededor del 75 por ciento de los casos. Por lo tanto, el porcentaje diagnóstico total, con base en histopatología y cultivo es del 90 al 95 por ciento.

Los pacientes con derrame pleural por tuberculosis primaria deben recibir tratamiento por lo menos con dos medicamentos antifímicos.²³ Los esquemas de tratamiento deben ser idénticos a los utilizados para la tuberculosis pulmonar parenquimatosa; los esteroides no son útiles²⁴. La sonda de drenaje pleural no es necesaria. Por otra parte, en casos de tuberculosis de reactivación la infección puede diseminarse en forma directa al espacio pleural, produciendo un derrame espeso conocido como empiema tuberculoso. En estos casos es necesario el drenaje con sonda torácica, al igual que en otras formas de empiema.

Embolia pulmonar

En pacientes con embolia pulmonar puede desarrollarse derrame pleural, incluso cuando no se desarrolla infarto pulmonar (manifestado por un infiltrado parenquimatoso en la radiografía de tórax). En una serie grande de pacientes con embolia pulmonar demostrada por angiografía, el 28 por ciento presentó datos radiográficos de derrame pleural al momento en que aparecieron los síntomas.²⁵ Se desconoce el mecanismo patogénico preciso de la formación de líquido pleural en enfermos sin infarto pulmonar, aunque se considera que la isquemia de la pleura visceral y la hipertensión venosa pulmonar son factores contribuyentes.

En muchos casos de derrame pleural causado por embolia pulmonar, el examen del líquido pleural corresponde a un exudado de aspecto serohemático ($> 10,000$ eritrocitos/mm³). La cuenta leucocitaria diferencial revela en forma característica predominio de polimorfonucleares. Sin embargo, es importante reconocer que las características de estos derrames son muy variables. El líquido pleural puede ser seroso, tener una concentración baja de proteínas y cumplir los criterios diagnósticos de un trasudado, y contener más de 50 por ciento de linfocitos. Así mismo, la cuenta total de leucocitos varía desde 100/mm³ hasta más de 50,000/mm³. Por consiguiente, ninguno de los datos del examen de rutina del líquido pleural puede utilizarse para descartar el diagnóstico de embolia pulmonar.

El tratamiento de la embolia pulmonar no necesita modificarse por la presencia de derrame pleural. En esta situación, los derrames pleurales alcanzan su volumen máximo al principio y se reabsorben en forma paulatina, aunque la resolución a menudo tarda más de 7 días si el derrame es grande y se relaciona con consolidación pulmonar. El derrame que aumenta de volumen o el desarrollo subsecuente de derrame contralateral debe hacer pensar en embolización recurrente u otra complicación, como la presencia de empiema.

La causa principal de hemorragias en el espacio pleural son los traumatismos torácicos. Estos pueden ser contusos (v.gr., en accidentes automovilísticos), en los que suelen ocurrir fracturas costales, o penetrantes (v.gr., heridas por objetos punzocortantes o proyectiles de arma de fuego). En la mayoría de los casos junto con la sangre se introduce aire o gas alveolar al espacio pleural, causando hemoqueumotórax. El hemoqueumotórax también puede ser una complicación de procedimientos diagnósticos o terapéuticos que laceran la pleura o los vasos sanguíneos mediastinales, como toracocentesis, biopsia pleural y cateterismo de la vena subclavia o de la yugular interna. En raras ocasiones pueden romperse estructuras vasculares anormales del mediastino o de la superficie pulmonar hacia el espacio pleural; por ejemplo, se encuentra hemoqueumotórax relacionado con malformaciones arteriovenosas, endometriosis pleural²⁶ y aneurisma de la aorta torácica. Otras causas raras de hemoqueumotórax no traumático incluyen las metástasis pleurales y la coagulopatía iatrogénica o relacionada a enfermedades.²⁷

Cuando se sospecha hemoqueumotórax debe cuantificarse el hematocrito del líquido pleural. Es importante recordar que el líquido pleural puede tener aspecto sanguinolento, incluso cuando el hematocrito es menor de 1 por ciento. Sin embargo, en el hemoqueumotórax verdadero el hematocrito del líquido pleural es 50 por ciento mayor que el hematocrito en sangre periférica. Aun cuando sea estéril, el hemoqueumotórax puede producir fiebre transitoria.

En un hemoqueumotórax muy grande o que se acumula con rapidez la sangre debe extraerse de inmediato del espacio pleural con una sonda torácica de gran calibre. Si la hemorragia sigue siendo profusa (> 100 a 200 ml/hr) o bien, si se coagula la sangre pleural y no puede extraerse a través de la sonda torácica, será necesario realizar una toracoscopía²⁸ o una toracotomía. Al detenerse el sangrado, el tratamiento fibrinolítico intrapleural para lizar los coágulos no eliminados por la sonda torácica puede obviar la necesidad de toracotomía.²⁹ Las consecuencias adversas potenciales de no extraer la sangre pleural incluyen la formación de empiema y fibroqueumotórax. El empiema se desarrolla porque la sangre provee un medio de cultivo rico para la proliferación bacteriana. El fibroqueumotórax es una secuela tardía de los hemoqueumotórax moderados o grandes y es el resultado de la organización de la sangre en una densa red fibrosa que rodea al pulmón. Los hemoqueumotórax pequeños y autolimitados, asociados con traumatismos leves, como una fractura costal, suelen resolverse sin necesidad de drenaje o cirugía.

QUILOTORAX O SEUDOQUILOTORAX

El quilo es el líquido rico en lípidos transportado por conductos quilíferos intersticiales hacia las venas sistémicas del tórax por medio del conducto torácico. La ruptura o compresión del conducto torácico provoca la filtración del quilo, en primer lugar al mediastino posterior, y después al espacio pleural. También la presencia de un conducto torácico atrésico u obstruido puede provocar inversión de flujo linfático a través de canales colaterales dilatados. La ruptura de estos canales linfáticos puede causar un quilotórax.

El conducto torácico sigue un trayecto variable a través del mediastino. Por lo general atraviesa el diafragma a la derecha de la columna vertebral, entrando a la cavidad torácica por medio del hiato

aórtico. Posteriormente se coloca a la izquierda de la columna vertebral entre la séptima y la quinta vértebra torácicas, forma un arco arriba del nivel de la clavícula y llega a la circulación venosa sistémica en la región de las venas yugular y subclavia del lado izquierdo. Dependiendo de la distribución anatómica de cada paciente y del nivel de ruptura del conducto torácico, el derrame quiloso podrá ser del hemitórax izquierdo, derecho o, en ocasiones, bilateral.

El quilotórax no suele sospecharse hasta que la toracocentesis revela líquido pleural blanco lechoso. Los quilomicrones son la forma principal en que los lípidos son transportados en el quilo, y son responsables del aspecto cremoso del derrame quiloso. Por lo tanto, la identificación de quilomicrones por el examen de lipoproteínas del líquido pleural establece el diagnóstico de quilotórax, y lo distingue de otras causas de líquido pleural opaco. No obstante, también pueden ser de utilidad varias pruebas diagnósticas menos costosas. Por ejemplo, el derrame quiloso se mantiene opaco después de la centrifugación, mientras que el sobrenadante en el empiema es claro. Además, si se permite que una muestra de derrame quiloso se mantenga en reposo durante 12 a 24 horas, se observará una capa cremosa de quilomicrones en la parte superior, y al agregar unas cuantas gotas de éter etílico se produce aclaramiento del líquido con rapidez. En la mayoría de los casos de quilotórax, la concentración de triglicéridos es superior a 110 mg/dl, las excepciones suelen limitarse a los pacientes que han permanecido en ayuno, como es el caso de los pacientes en el posoperatorio.

Diversas enfermedades pueden ocasionar quilotórax. La causa más común son los tumores malignos, de los cuales los linfomas son mucho más frecuentes que el cáncer metastásico.³⁰ Por lo tanto, la tomografía computada (TC) de tórax está indicada en la mayoría de los pacientes con quilotórax, y en ocasiones la citología del líquido pleural es positiva para células malignas. Los traumatismos son la otra causa principal de quilotórax en adultos. En algunos casos existe traumatismo torácico mayor, mientras que en otras ocasiones, lesiones aparentemente menores, como la hiperextensión de la espalda, son el único antecedente identificable. La cirugía cardiovascular en ocasiones ocasiona ruptura del conducto torácico y posteriormente quilotórax. Así mismo, el quilotórax ocurre con frecuencia como complicación de una rara enfermedad, la linfangiomatosis.³¹ Otras condiciones que causan disrupción u obstrucción linfática mediastinal pueden provocar un quilotórax. Entre estas se incluyen las linfangiectasias congénitas, la radiación mediastinal, la mediastinitis fibrosante, la mediastinitis granulomatosa, la trombosis de la vena subclavia izquierda y la escleroterapia esofágica.

Los derrames quilosos producen escasa inflamación pleural, y sólo en raras ocasiones se complican con empiema por las propiedades bacteriostáticas del quilo. La principal consecuencia del derrame quiloso es el acúmulo rápido y recurrente de líquido en el espacio pleural. En condiciones normales el conducto torácico transporta 1.5 a 2.5 L de quilo al día. En pacientes con quilotórax, gran parte de todo este líquido entra al espacio pleural.

La toracocentesis repetida o el drenaje con sondas torácicas puede evitar la compresión pulmonar causada por el acúmulo de líquido pleural. Sin embargo, estos procedimientos pueden ocasionar grandes pérdidas de proteínas, grasas y linfocitos circulantes, llevando con rapidez a la desnutrición y a posible

supresión inmunológica.

El tratamiento definitivo del quilotórax varía con la etiología específica. La radioterapia, sólo o combinada con quimioterapia, con frecuencia es eficaz en pacientes con neoplasias malignas del mediastino, sobre todo linfomas. La toracotomía con sutura de la fuga del conducto torácico o ligadura del conducto por debajo de la fuga, es curativa en casos de traumatismo accidental o transoperatorio. La pleurodesis, que puede realizarse mediante la instilación de tetraciclina en el espacio pleural, puede evitar el reacúmulo de líquido en pacientes con neoplasias malignas que no responden al tratamiento, o en otros pacientes que son malos candidatos a intervención quirúrgica.

En ocasiones, en algunos pacientes con derrame pleural de duración prolongada se acumulan cristales de colesterol o complejos de lecitina-globulina en el líquido pleural, causando un aspecto blanco lechoso indistinguible del quilotórax a la inspección macroscópica. Estos derrames pseudoquilosos, o quiliformes, pueden distinguirse con facilidad del verdadero quilotórax con base en el cuadro clínico. Los derrames pseudoquilosos ocurren de manera característica como complicaciones de derrames fímicos o reumatoides que han estado presentes durante varios años, y se relacionan con engrosamiento pleural extenso. Se han notificado derrames quiliformes secundarios a paragonimiasis.

DERRAMES PARANEUMONICOS Y EMPIEMA

Con mayor frecuencia el empiema torácico resulta de la extensión por contigüidad de la infección de una zona vecina de neumonía y en ocasiones de un absceso pulmonar o de una zona de bronquiectasias. Las bacterias son los microorganismos patógenos más comunes, aunque cualquier microorganismo capaz de causar neumonía puede producir empiema. En un informe de un hospital municipal, hasta el 7 por ciento de los pacientes hospitalizados por neumonía aguda tenían empiema al principio de la infección.³²

El espacio pleural también se infecta como resultado de la siembra de patógenos después de cirugía torácica, traumatismos penetrantes, toracocentesis o sondas de toracotomía. Otros mecanismos de infección del espacio pleural incluyen la diseminación directa de una infección subdiafragmática, la diseminación hematógena durante una septicemia o los fenómenos embólicos durante la tromboflebitis séptica. Por último, el empiema puede ocurrir como complicación del neumotórax espontáneo, mediastinitis o ruptura del esófago.

Los microorganismos que causan empiema han cambiado en forma considerable durante los últimos 50 años, en gran parte por la introducción y uso cada vez más difundido de potentes antibióticos de amplio espectro. En los años 30 y 40, *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) y el estreptococo hemolítico eran los patógenos que se identificaban con mayor frecuencia en los empiemas. En los años 50 y 60, *Staphylococcus aureus* y los bacilos gram negativos (v.gr., *Escherichia coli*, *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*) se convirtieron en los patógenos predominantes. Algunas series más recientes han encontrado, utilizando técnicas modernas para el cultivo de bacterias anaerobias, predominio de anaerobios, sólo o combinados con bacterias aeróbicas.³³

Los síntomas iniciales más comunes del empiema son fiebre, dolor torácico, tos y disnea. Sin embargo, estos síntomas no son tan específicos para distinguir pacientes con neumonía y empiema de enfermos con neumonía sola.⁸ Es más probable que los enfermos con empiema por anaerobios tengan un cuadro clínico indolente, caracterizado por febrícula, anorexia, pérdida de peso o anemia. Del 10 al 15 por ciento de los pacientes con empiema no desarrollan fiebre ni leucocitosis.

En los pacientes con neumonía y derrame pleural es importante establecer si existe empiema o derrame pleural exudativo no infeccioso. Este último, conocido con anterioridad como derrame simpático, en la actualidad se denomina derrame paraneumónico no complicado. En general, los dos padecimientos pueden distinguirse con facilidad con base en el examen del líquido pleural obtenido por toracocentesis [ver tabla 2].

Tabla 2 Clasificación y tratamiento de los derrames paraneumónicos y el empiema		
Tipo de derrame	Datos radiográficos y de laboratorio	Tratamiento
Derrame pleural paraneumónico típico	Grosor máximo > 10 mm en la radiografía en decúbito lateral, nivel de glucosa y pH normales, tinción de Gram y cultivo negativos	Solo antibiótico
Derrame pleural paraneumónico complicado	Puede no ser loculado o sí, no hay pus obvia, el nivel de glucosa y pH es bajo y/o la tinción de Gram y el cultivo son positivos	Sonda de toracostomía más antibióticos, si está loculado, usar fibrinolíticos intrapleurales, rara vez se requiere cirugía
Empiema	Unico de flujo libre o multiloculado, existe pus obvia	Sonda de toracostomías más antibióticos, si está loculado, usar fibrinolíticos intrapleurales, rara vez se requiere cirugía; puede requerir toracoscopia o decorticación

En general, los derrames pleurales muy pequeños (espesor de < 10 mm en la radiografía en decúbito lateral) en pacientes con neumonía aguda se resolverán con el tratamiento antimicrobiano adecuado para la neumonía y no requieren investigación adicional por toracocentesis. Sin embargo, la mayoría de los derrames grandes sí requieren toracocentesis, la presencia de tabicaciones en los estudios radiográficos, pH bajo en el líquido pleural y disminución en la concentración de glucosa, DHL elevada o tinción de Gram y cultivos positivos, indica la presencia de un derrame paraneumónico complicado (sin

presencia obvia de pus) o un empiema (presencia obvia de pus).¹ Un pH del líquido pleural de 7.2 o mayor favorece el diagnóstico de derrame paraneumónico típico. Los valores entre 7.0 y 7.2 se consideran indeterminados (derrame pleural limítrofe) y obligan a repetir la toracocentesis, con frecuencia en diferentes sitios, para determinar si el derrame paraneumónico es típico o complicado.

Los elementos cruciales en el tratamiento son el tratamiento antimicrobiano sistémico y el drenaje inmediato del espacio pleural.³⁴ En términos generales, los antibióticos penetran bien el espacio pleural y deben administrarse por vía sistémica en lugar de intrapleural. La selección de antibióticos suele orientarse por los resultados de la tinción de Gram y el cultivo de muestras de esputo y de líquido pleural. En el empiema por anaerobios la clindamicina es el fármaco de elección en vista de que hasta el 10 a 15 por ciento de las cepas anaeróbicas son *Bacteroides fragilis* resistentes a la penicilina.

El drenaje pleural suele requerir la colocación de una sonda torácica porque el líquido de los derrames paraneumónicos complicados y del empiema se acumula con rapidez después de la toracocentesis, y se requiere de drenaje continuo para esterilizar el espacio pleural y evitar la formación de tabicación. En algunos pacientes con derrames paraneumónicos complicados y empiema que no tienen resolución radiográfica después de colocar la sonda torácica, la administración intrapleural de estreptocinasa o urocinasa puede permitir un drenaje adecuado y obviar la necesidad de sondas múltiples o drenaje quirúrgico. La urocinasa puede preferirse a la estreptocinasa porque la primera se asocia con menos reacciones febriles.³⁵ El uso de agentes fibrinolíticos intrapleurales puede también permitir colocar catéteres de cola de cochino de diámetro pequeño en las tabicaciones bajo guía por TC o fluoroscopia.³⁶ Este método puede ser útil en caso de pleuras muy engrosadas, tabiques múltiples o ambos.³⁷ Un estudio reciente mostró que, en estos casos, el tratamiento toracoscópico temprano puede tener mejor relación costo beneficio que los intentos de drenaje y el uso de agentes fibrinolíticos.³⁸

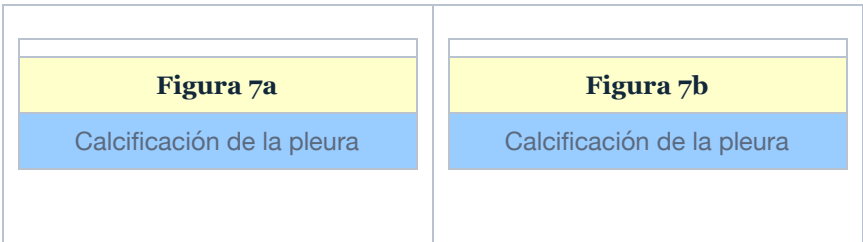
Con el tratamiento adecuado, la mayoría de los pacientes estarán afebriles en término de 4 días y la cuenta leucocitaria periférica volverá a cifras normales en una semana. En una minoría de los pacientes no se logra el drenaje pleural adecuado y persisten la fiebre y la leucocitosis. En estos casos suele requerirse un procedimiento quirúrgico, sea toracoscopia asistida con video o toracotomía.³⁹ El procedimiento quirúrgico consiste en la extirpación de la corteza inflamatoria adherente de las superficies pleurales y la evacuación del exudado purulento de la cavidad pleural (i.e., decorticación y empiectomía). En pacientes de edad avanzada o debilitados se requiere un procedimiento quirúrgico más conservador, en el que se realiza la resección parcial de una costilla para formar un trayecto pleurocutáneo abierto. La cavidad crónica del empiema que se formó puede atenderse en la misma forma que cualquier otra herida crónica abierta, que finalmente cierra en forma espontánea o por cirugía reconstructiva.

Sin tratamiento, el empiema puede evolucionar al choque séptico. Otras complicaciones del empiema no tratado incluyen disección localizada de la infección, con consecuente ruptura a través de la piel (empiema *necessitatis*) o hacia el árbol bronquial (fístula broncopleural).

Placas pleurales, engrosamiento pleural difuso y calcificación pleural

Las placas pleurales son acúmulos asintomáticos de tejido conjuntivo colágeno que se forma en la pleura parietal. Por lo general ocurren como consecuencia de la exposición a las fibras de asbesto. Rara vez se forman en respuesta a la inhalación de fibras orgánicas diferentes al asbesto o aparecen en relación con ciertos padecimientos como la hialoserositis.

El examen histológico revela que las placas pleurales son lesiones aisladas, cubiertas por una capa de mesotelio normal y bien delimitado de la pleura normal adyacente. Su diámetro varía desde unos cuantos milímetros hasta varios centímetros, y presenta un grosor promedio de aproximadamente 0.5 cm. Se caracterizan por formarse en las superficies pleurales lateral y posterior y en la porción central del diafragma (aponeurótica), respetando los surcos costofrénicos y el tercio superior del tórax. A menudo son difíciles de identificar en la radiografía de tórax, a menos que su orientación sea tangencial al haz de rayos-X, y sólo un pequeño porcentaje de las placas pleurales no calcificadas identificadas en la cirugía o en el examen postmortem se reconocen por estudio radiográfico. La TC es más sensible que la radiografía simple de tórax para la detección de las placas. Después de varios años, con frecuencia las placas se calcifican, produciendo una imagen radiográfica característica [*ver figura 7*].



Las placas pleurales se desarrollan en forma lenta durante muchos años, y no suelen demostrarse hasta 20 años después de la exposición inicial al asbesto. Después de 40 años, hasta el 50 por ciento de las personas con exposición ocupacional al asbesto tendrán placas pleurales. Estas placas hialinas no producen síntomas, no afectan la función del tejido pulmonar vecino, ni degeneran en enfermedad neoplásica; sólo son importantes como indicadores de probable exposición al asbesto.

Otros procesos que pueden parecer placas son las metástasis, la formación de callosidad alrededor de fracturas costales y zonas normales de inserción muscular o acúmulo de grasa. La distinción puede realizarse con facilidad tomando placas oblicuas de rayos-X muy penetradas o, si es necesario, por TC.

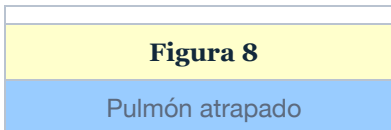
El engrosamiento pleural se desarrolla cuando la inflamación pleural de cualquier causa cicatriza, con la formación de tejido fibroso que afecta las superficies pleurales, visceral y parietal. El ángulo costofrénico se afecta con más frecuencia, produciendo borramiento del receso normal. El engrosamiento pleural localizado sobre el ápex pulmonar, la llamada capa apical pleural, por lo general incluye cicatrización fibrosa de la porción apical del pulmón que se pierde con la pleura visceral adyacente. Aunque alguna vez se consideró al engrosamiento pleural apical como indicador de enfermedad granulomatosa por

tuberculosis, estudios más recientes han demostrado que no se relaciona con esta enfermedad. Se desconoce la etiología de este hallazgo asintomático.

El engrosamiento pleural puede ser bilateral o unilateral. El engrosamiento bilateral extenso, que se presenta a lo largo de los bordes laterales del tórax e incluso hasta la región apical pulmonar, con frecuencia es el resultado de la exposición a fibras inorgánicas: con mayor frecuencia al asbesto y, en ocasiones, al talco. Otras causas de engrosamiento pleural bilateral incluyen la uremia y las enfermedades vasculares del tejido conjuntivo, sobre todo el lupus eritematoso generalizado y la artritis reumatoide.

El engrosamiento pleural unilateral difuso suele ser resultado de una de tres causas: hemotórax, empiema bacteriano o pleuresía tuberculosa. Pueden desarrollarse calcificaciones en capas u hojas en pacientes con cualquiera de estos padecimientos. A diferencia del patrón de calcificación de las placas pleurales relacionadas con el asbesto, el depósito de calcio que se produce a consecuencia de estos problemas siempre se desarrolla en la superficie de la pleura visceral, delimitando así el borde interno del engrosamiento pleural. Además, por lo general la calcificación se encuentra en el tercio medio del tórax, respetando la superficie pleural diafragmática.

El engrosamiento pleural difuso puede ser tan denso que atrape el tejido pulmonar vecino, evitando la expansión completa y alterando su función de intercambio gaseoso. [ver figura 8].⁴⁰ Esta situación se conoce como fibrotórax. Durante los meses inmediatos que siguen al desarrollo del hemotórax o empiema, el engrosamiento pleural inflamatorio se resuelve en forma paulatina. Sin embargo, una vez que se ha formado una corteza fibrosa organizada, la decorticación quirúrgica es el único tratamiento disponible. Si el tejido pulmonar vecino se encuentra relativamente normal, la resección de la corteza pleural engrosada producirá mejoría importante en la función ventilatoria.



En casos raros un engrosamiento pleural localizado o difuso puede atrapar un área pequeña de pulmón, produciendo una lesión ocupativa denominada atelectasia redonda. Puede ser difícil distinguir estas lesiones e otras lesiones ocupativas más serias (v.gr., neoplasia).⁴¹

Neumotórax

El neumotórax consiste en la presencia de aire dentro del espacio pleural e indica que ha ocurrido ruptura de la pleura visceral o parietal.⁴² El aire que penetra al espacio pleural puede provenir de varios sitios. Por ejemplo, en las lesiones penetrantes que afectan la pared torácica y la pleura visceral el aire proviene del medio ambiente. En otros casos el aire proviene de las estructuras gastrointestinales llenas

de gas; esta situación ocurre como resultado de la ruptura esofágica, o de la ruptura de una víscera abdominal, con escape subsecuente de aire a través del diafragma proveniente de un neumoperitoneo. Con más frecuencia el aire proviene de los pulmones a consecuencia de ruptura alveolar o traqueobronquial. Por ejemplo, un desgarró en la pleura visceral permite la entrada de aire alveolar al espacio pleural. Estas lesiones podrían ocurrir a consecuencia de traumatismos contusos o penetrantes, como complicación de cualquiera de los diversos procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos como toracocentesis, intento de canalización percutánea de una vena central, acupuntura o bloqueo nervioso intercostal.

El neumotórax causado por ruptura de la pleura visceral también puede ser consecuencia de padecimientos pulmonares localizados. Los padecimientos destructivos locales pueden afectar la pleura visceral en forma primaria o se extienden a la pleura desde el tejido pleural adyacente. Algunos ejemplos de trastornos pulmonares localizados que causan neumotórax incluyen el cáncer broncogénico, los nódulos pulmonares reumatoides, la endometriosis torácica²⁶, la neumonía necrosante y el infarto pulmonar. En el pasado se consideraba que la tuberculosis era una causa frecuente de neumotórax. La neumonía por *Pneumocystis carinii*, una complicación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se ha convertido en una causa frecuente de neumotórax, en especial en pacientes que reciben pentamidina en aerosol, que fuman cigarrillos o que tienen neumatoceles observados en la radiografía de tórax o la TC.⁴³

Las enfermedades difusas del parénquima pulmonar pueden también causar neumotórax. Estos padecimientos pueden distorsionar en forma importante la arquitectura pulmonar, produciendo desequilibrio en la distribución de la ventilación pulmonar. En esta situación, la distensión alveolar excesiva junto con el adelgazamiento de las paredes alveolares produce aumento en la incidencia de neumotórax asociado. Las más comunes de estas afecciones difusas son las enfermedades pulmonares obstructivas, sobre todo enfisema, asma y fibrosis quística. Otros padecimientos menos frecuentes que también tienen un riesgo mayor de neumotórax incluyen la linfangiomatosis pulmonar,³¹ la esclerosis tuberosa, el granuloma eosinófilo, la esclerodermia y las enfermedades congénitas del tejido conjuntivo. En algunos casos la pleura visceral se mantiene intacta, pero el aire alveolar entra al espacio pleural a través del mediastino. Cuando se rompen los alveolos perivascuales el gas alveolar puede disecar en forma centrípeta el intersticio broncoalveolar hasta el mediastino, entrando al espacio pleural por la pleura parietal mediastinal.

Una clasificación muy utilizada para el neumotórax reconoce al neumotórax traumático y al neumotórax iatrogénico como entidades clínicas distintas y abarca a todas las otras causas de neumotórax bajo el título (hasta cierto punto equivocado) de neumotórax espontáneo secundario. Cuando el neumotórax espontáneo ocurre en pacientes con enfermedad parenquimatosa o pleural subyacente, se denomina neumotórax espontáneo secundario. Cuando no hay datos de afección subyacente, se denomina neumotórax espontáneo idiopático. Aunque los pacientes con neumotórax idiopático son por lo demás sanos, la mayoría tiene ampollas apicales subpleurales, con frecuencia asociadas con enfisema centrilobular más difuso detectables por TC.⁴⁴ Durante la cirugía se demuestra que con frecuencia una o

más de las ampollas apicales se han roto hacia el espacio pleural.

NEUMOTORAX ESPONTANEO IDIOPATICO

La incidencia de neumotórax espontáneo idiopático es de aproximadamente 4.3 casos por 100,000 pacientes al año. La incidencia máxima se encuentra en individuos de 20 a 30 años de edad, y la relación entre hombres y mujeres es de alrededor de 5:1. A menudo los pacientes son de estatura alta, delgados, y con mucha frecuencia son fumadores. Se desconoce el mecanismo preciso por el que el sexo masculino, el hábito asténico y el tabaquismo predisponen a la formación de bulas apicales pleurales o a su ruptura. Un estudio detectó alteraciones de las vías bronquiales en la mayoría de los pacientes con neumotórax espontáneo, lo que sugiere alteraciones congénitas en la estructura pulmonar.⁴⁵ No es clara la forma como estas alteraciones se relacionan con la ocurrencia del neumotórax. Son conceptos comunes erróneos el que la actividad física intensa con frecuencia desencadena el desarrollo de neumotórax y que los pacientes tienen mayor riesgo durante los viajes en avión. De hecho, la mayor parte de los estudios han encontrado que la aparición de los síntomas de neumotórax suelen ocurrir en reposo o durante la actividad ligera, y en estudios sobre neumotórax realizado entre los pilotos de la Fuerza Aérea de los Estados Unidos se encontró que muy pocos episodios ocurren durante el vuelo en avión.⁴⁶

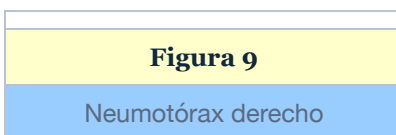
Los síntomas más comunes del neumotórax son el dolor torácico y la disnea. El dolor puede ser intenso, penetrante, unilateral, de aparición súbita y explosiva, en ocasiones irradiado hacia el hombro ipsilateral o a la región escapular. En otros casos los síntomas pueden ser más leves y tolerables; a menudo los pacientes recordarán episodios pasajeros previos de dolor similar, pero más leves y de menos duración que el dolor que causa la búsqueda de atención médica. En la mayoría de los pacientes se desarrolla disnea; ésta es más intensa cuando el neumotórax es grande y si existe enfermedad pulmonar de fondo (i.e., neumotórax espontáneo secundario).

Los datos físicos característicos en el lado afectado incluyen expansión del hemitórax (causada por la liberación de las fuerzas de retroceso del pulmón en la pared torácica ipsilateral), hiperresonancia, disminución del frémito y de los sonidos vocales, y ruidos respiratorios ausentes o distantes. En el paciente con neumotórax espontáneo secundario, relacionado con enfisema subyacente, el diagnóstico en base sólo a los datos físicos resulta difícil. La disminución en la capacidad elástica de reexpansión pulmonar y la hiperinflación residual evitan que el pulmón se colapse y limitan los cambios en el tamaño de la caja torácica. Además, en sujetos con enfisema, los signos físicos como hiperresonancia y disminución de los ruidos respiratorios pueden encontrarse también en el pulmón contralateral. En pacientes con obstrucción crónica de las vías respiratorias, la aparición súbita de dolor torácico y empeoramiento de la disnea debe hacer sospechar la presencia de neumotórax. Para confirmar el diagnóstico suele ser necesaria una radiografía de tórax.

A medida que el aire se acumula en el espacio pleural, el pulmón se separa de la pared torácica hacia el hilio pulmonar. La presencia de neumotórax puede identificarse en la radiografía de tórax al observar una delgada sombra lineal (< 1 mm) formada por la pleura visceral al pasar a lo largo de un plano

tangencial al haz de rayos X. Esta sombra lineal que forma el borde del pulmón sigue el contorno interno de la pared torácica y no se observan marcas pulmonares en la periferia (i.e., sombras broncovasculares). En los casos en los que el neumotórax es pequeño y el aire se acumula en la región apical del pulmón, puede ser difícil distinguir el límite de la pleura visceral de los bordes superpuestos de las costillas. Cuando la radiografía de tórax se toma con el paciente en posición supina el neumotórax se acumulará a lo largo del surco costofrénico, más que a lo largo del ápex del pulmón. A esto se denomina signo del surco profundo, y puede ser útil para identificar neumotórax ocultos en pacientes hipotensos en quienes no es aconsejable realizar una radiografía de tórax en posición de pie. La radiografía tomada en espiración completa no ayuda a la confirmación del neumotórax.⁴⁷ Los errores en el diagnóstico radiológico del neumotórax incluyen la confusión con otras dos causas de sombras curvilíneas en el tórax: (1) pliegues cutáneos extratorácicos y (2) quistes o bulas intrapulmonares.

Resulta difícil calcular con precisión el tamaño del neumotórax en relación con el tamaño del hemitórax. Como indicador aproximado, un acúmulo de aire alrededor del pulmón con un espesor promedio de 2.5 cm representa un neumotórax del 30 por ciento. Cuando el colapso del pulmón es completo (neumotórax del 100 por ciento), el pulmón forma una opacidad del tamaño de un puño cerca del hilio, el mediastino se desvía ligeramente hacia el pulmón contralateral y el diagnóstico resulta obvio en la radiografía [ver figura 9].



En los pacientes con neumotórax es común observar un pequeño derrame pleural. Este se detecta en la radiografía por el borramiento de los senos costofrénicos. El líquido pleural suele ser sanguinolento. Es probable que el derrame se forme como resultado de la ruptura de pequeños vasos sanguíneos dentro de adherencias pleurales.

El tratamiento del neumotorax espontáneo idiopático se orienta en parte a restaurar la expansión completa del pulmón colapsado y en parte a prevenir las recurrencias.⁴² En los pacientes con síntomas leves y un neumotórax moderado, la simple aspiración del neumotórax es útil en el 60 a 70 por ciento de los casos.⁴⁸ Los pacientes con neumotórax pequeños (15 a 20 por ciento), asintomáticos o con síntomas leves, pueden ser observados con seguridad, dejando que el neumotórax se resuelva en forma espontánea. La resolución completa de un neumotórax suele requerir alrededor de 10 días si ya no hay más fuga de aire. La resolución puede acelerarse administrando oxígeno complementario. Los suplementos de oxígeno disminuyen el contenido de nitrógeno de la sangre, aumentando el gradiente de presión para el nitrógeno, lo que favorece el paso de gas del espacio pleural hacia el extremo venoso de los capilares pleurales. El reposo estricto en cama no acelera la resolución y no es necesario. El neumotórax de gran tamaño en un paciente con síntomas debe evacuarse de inmediato mediante una sonda torácica intercostal pequeña (French 14) o grande (French > 28) colocada en la región apical del

tórax. El aire que se filtra a partir del pulmón puede sellarse de inmediato o persistir durante 3 a 5 días hasta que el desgarro en la ampolla apical cicatriza. Las fugas de aire pulmonar que persisten más de 7 días son consideradas por muchos médicos como indicación de intervención quirúrgica. Durante la toracoscopia o toracotomía, las bulas pueden suturarse o extirparse por resección en cuña, realizando abrasión de la pleura o pleurodesis.

El neumotórax espontáneo idiopático a menudo recurre. Cuando menos del 20 al 30 por ciento de los pacientes con neumotórax espontáneo idiopático sufrirán una recurrencia ipsilateral del neumotórax en los siguientes 5 años; la mayor parte de las recurrencias ocurren durante el primer año después del episodio inicial. De acuerdo con algunos informes, la frecuencia de recurrencia inicial puede ser hasta del 50 por ciento. Las recurrencias son más comunes en mujeres y hombres altos y se reducen si se suspende el tabaquismo.⁴⁹ El 90 por ciento de las recurrencias o más son ipsilaterales, a pesar de que la alteración de fondo (i.e., ampollas subpleurales apicales) casi siempre es bilateral. Por fortuna, el neumotórax espontáneo idiopático bilateral simultáneo es poco frecuente, y se presenta en aproximadamente uno por ciento de los casos; de manera sorprendente, cuando ocurren, rara vez son mortales. Después de la primera recurrencia ipsilateral, las recurrencias subsecuentes son cada vez más probables.

Se ha discutido cuál es el mejor método para prevenir las recurrencias y el momento óptimo para realizar la intervención.⁵⁰ En vista de que la mitad o más de la mitad de los pacientes con neumotórax espontáneo idiopático nunca sufrirán una recurrencia, parece razonable reservar el tratamiento preventivo hasta después de una recurrencia. En este momento, la probabilidad de recurrencia es muy elevada y las molestias e inconvenientes del neumotórax recurrente son cada vez más aparentes para el paciente. El tratamiento tradicional y definitivo para prevenir las recurrencias consiste en la toracotomía; las bulas apicales son suturadas o extirpadas por resección en cuña y se inducen adherencias entre el pulmón y la pared torácica mediante abrasión de la superficie pleural con una gasa seca, o por pleurectomía parietal parcial. Ocurre recurrencia del neumotórax después de este procedimiento en 0 a 2 por ciento de los pacientes. En la actualidad la toracoscopia asistida por video permite realizar estos procedimientos sin necesidad de toracotomía, lo que ocasiona menos dolor y estancias hospitalarias más cortas.⁵¹ Se han hecho intentos para realizar pleurodesis sin toracotomía por medio de la instilación de doxiciclina en el espacio pleural a través de la sonda torácica. Esta técnica es parecida a la utilizada en el tratamiento de los derrames pleurales en pacientes con neoplasias malignas. En el neumotórax espontáneo los porcentajes de recurrencia disminuyen después de realizar pleurodesis con doxiciclina o talco.

NEUMOTORAX A TENSION

En ocasiones el aire penetra al espacio pleural durante la fase inspiratoria y no puede escapar durante la espiración, al parecer porque una vía respiratoria o colgajo de tejido produce un mecanismo de válvula de una sola vía. En estas circunstancias, hay un aumento progresivo en la cantidad de aire en el espacio pleural, y la presión del aire pleural se encuentra aumentada (i.e., a tensión). A esta situación se le conoce como neumotórax a tensión; este tipo de neumotórax ocurre sólo en 1 a 2 por ciento de los casos de

neumotórax espontáneo idiopático. Sin embargo, es una manifestación más común del barotrauma que puede presentarse como complicación de la ventilación mecánica con presión positiva.

Por lo general, el neumotórax a tensión constituye una urgencia médica. A menudo los pacientes presentan disnea en reposo y respiración entrecortada; la cianosis y la hipotensión son comunes. El diagnóstico no puede confirmarse con certeza mediante la radiografía de tórax, aunque la presencia de una desviación notable del mediastino hacia el hemitórax contralateral y depresión o invasión del hemidiafragma ipsilateral son datos orientadores.

Si existe insuficiencia respiratoria, deben emprenderse acciones inmediatas para evacuar el aire del espacio pleural. La introducción de un catéter de plástico de pequeño calibre junto con una aguja a través de un espacio intercostal bastará para aliviar la urgencia si se considera que la colocación de una sonda torácica del tamaño adecuado tardará en realizarse. En pacientes con neumotórax a tensión el aire que se encuentra a presión saldrá del tórax a través del catéter. Si se conecta al catéter una válvula de aleteo de Heimlich, que permite el paso de gas en una sola dirección, una serie de tosidas o maniobras de Valsalva permitirán la evacuación casi completa del resto del neumotórax que no está a tensión. En vista de que el neumotórax a tensión representa un problema que puede poner en peligro la vida, debe realizarse un procedimiento que impida las recurrencias después del primer episodio incluso en casos de neumotórax espontáneo idiopático.

Anatomía normal de los hilos pulmonares y del mediastino

El mediastino es el compartimiento intratorácico situado entre los dos pulmones. Está limitado en dirección anterior por el esternón, en dirección posterior por la columna vertebral y a los lados por la pleura parietal. Se extiende desde la entrada torácica hasta la superficie superior del diafragma. Varias estructuras importantes están contenidas o pasan a través del mediastino, incluyendo el corazón y los grandes vasos, el esófago, la tráquea y los bronquios principales, ganglios y vasos linfáticos, y nervios.

Es conveniente dividir el mediastino en tres partes con base en cortes coronales imaginarios [ver figura 10]. El mediastino anterior (i.e., la porción anterior y superior de la superficie anterior y superior de la superficie anterior del pericardio) contiene el timo, ganglios linfáticos y tejido mesenquimatoso. El mediastino medio incluye el corazón y el pericardio, los grandes vasos que entran y salen del corazón, la tráquea y los bronquios principales, ganglios linfáticos y parte de los nervios frénico y vago. Entre la cara posterior del pericardio y la columna vertebral se encuentra el mediastino posterior, que contiene la aorta descendente, el esófago, el conducto torácico, ganglios linfáticos y una porción del nervio vago. La cadena simpática, situada en la corredera costoverbal, se incluye convencionalmente en el mediastino posterior.

Figura 10
División del mediastino

A medida que los vasos sanguíneos, las vías respiratorias y los nervios salen del mediastino y entran a los pulmones forman los hilios pulmonares. En las radiografías de tórax los hilios pulmonares están compuestos sobre todo de ramas de las arterias pulmonares. La arteria pulmonar derecha se bifurca inmediatamente antes de entrar al hilio como tronco anterior (rama superior) y rama interlobar derecha (rama inferior). La arteria pulmonar izquierda se divide dentro del hilio en la rama superior y en la arteria interlobar izquierda, de mayor calibre. En el 97 por ciento de las personas normales el hilio izquierdo está colocado arriba y detrás del hilio derecho; las lesiones ocupativas o la atelectasia lobar pueden modificar esta posición normal. Los ganglios linfáticos broncopulmonares centrales, que son importantes para el drenaje del parénquima pulmonar, están situados en los hilios pulmonares junto al árbol bronquial, sobre todo dentro de las bifurcaciones.

Ensanchamiento hiliar

Con mucho, las causas más comunes de ensanchamiento de las sombras hiliares en las radiografías de tórax son la ingurgitación vascular y las adenopatías. La ingurgitación vascular puede resultar del aumento del flujo sanguíneo en la circulación pulmonar, como ocurre en los defectos del tabique auricular con cortocircuito intracardiaco de izquierda a derecha, o por hipertensión arterial pulmonar de cualquier causa. El calibre de las arterias pulmonares puede evaluarse mediante la medición del diámetro transversal de la arteria interlobar derecha en la radiografía posteroanterior, que en personas sanas suele ser menor de 16 mm. En raros casos ocurre dilatación localizada de las arterias pulmonares; esta situación se conoce como síndrome de Hughes-Stovin.

En la radiografía de tórax en ocasiones es difícil distinguir entre ensanchamiento vascular y ganglionar del hilio. Antes se necesitaba realizar angiografía pulmonar para el diagnóstico diferencial. Sin embargo, en la actualidad la TC del tórax con medio de contraste permite identificar con eficacia las estructuras vasculares del hilio sin necesidad de realizar procedimientos invasivos. En ocasiones hay alguna contraindicación para el uso de medio de contraste intravenoso en ciertos pacientes; en este caso puede utilizarse la imagen por resonancia magnética, que no requiere de medio de contraste.

El ensanchamiento de los ganglios linfáticos hiliares puede ser uni o bilateral. La linfadenopatía bilateral puede relacionarse prácticamente con cualquier tipo de neumonía, aunque es más característica de las infecciones granulomatosas (v.gr., tuberculosis y micobacterias atípicas, histoplasmosis o coccidioidomicosis) y de ciertas neumonías atípicas (v.gr., infecciones por *Mycoplasma*, tularemia, tosferina y psitacosis). El ensanchamiento neoplásico de los ganglios linfáticos por lo general es el resultado de diseminación del carcinoma broncogénico; el cáncer extratorácico que invade los ganglios linfáticos mediastinales e hiliares incluye el cáncer de células renales, una causa particularmente común,

y el cáncer de mama y del aparato digestivo. También la enfermedad de Hodgkin como otros linfomas pueden causar adenopatía hiliar unilateral o asimétrica. Por último, cerca del 1 al 3 por ciento de los pacientes con sarcoidosis muestran adenopatía hiliar unilateral.

Un reto diagnóstico común es la evaluación del paciente con adenopatía hiliar bilateral. Esta situación se relaciona a menudo con adenopatía mediastinal y en ocasiones con infiltrados parenquimatosos. La presencia de síntomas inespecíficos como tos, dolor torácico, disnea o malestar general justifican la realización de una radiografía de tórax que muestra la adenopatía hiliar bilateral, o bien ésta se detecta en forma casual al tomar una radiografía de tórax por alguna otra causa. La causa más común, sobre todo en pacientes de 20 a 40 años de edad, es la sarcoidosis. El diagnóstico diferencial de adenopatía hiliar bilateral incluye las siguientes entidades: (1) linfoma, que suele acompañarse de manifestaciones extratorácicas como síntomas generales, adenopatías periférica y anemia, (2) cáncer metastásico, en el cual el tumor primario a menudo se conoce, (3) infecciones granulomatosas crónicas, como tuberculosis e histoplasmosis, en las cuales la adenopatía suele ser unilateral, y (4) beriliosis, que puede ser muy parecida a la sarcoidosis pero que se diagnostica con facilidad investigando en forma cuidadosa los antecedentes ocupacionales.

En un estudio retrospectivo de 100 casos de adenopatía hiliar bilateral no causada por infección se encontró que los pacientes asintomáticos y con examen físico normal o los enfermos con eritema nodoso o uveítis como manifestaciones únicas, tuvieron invariablemente sarcoidosis. Por otra parte, en algunos pacientes sintomáticos o con alteraciones al examen físico (v.gr., adenopatía periférica, hepatomegalia y esplenomegalia), se encontró sarcoidosis y en otros afección ganglionar neoplásica.

El enfoque diagnóstico en pacientes con adenopatía hiliar bilateral depende de la probabilidad relativa de las diversas posibilidades diagnósticas, con base en la evaluación clínica. Los pacientes con fuerte sospecha de sarcoidosis deben observarse con radiografías de tórax seriadas o someterse a biopsia pulmonar transbronquial a través del broncoscopio de fibra óptica para hacer el diagnóstico histológico (i.e., identificación de granulomas no caseosos). En pacientes con infección granulomatosa la TC puede indicar la presencia de infección activa cuando se observan áreas de baja atenuación (necrosis), reforzamiento periférico y ganglios grandes, mientras que los ganglios más pequeños, la densidad homogénea y la calcificación sugieren infección inactiva.⁵² Cuando se sospecha linfoma la biopsia de ganglios linfáticos por mediastinoscopía debe proporcionar material diagnóstico. El diagnóstico de ganglios linfáticos con invasión tumoral puede establecerse en un alto porcentaje por aspiración con aguja percutánea de la tumoración hiliar, con ayuda fluoroscópica o por TC. Sin embargo, debe señalarse que el examen histológico directo de los ganglios linfáticos hiliares, que puede ser necesario en casos de linfoma sin afección mediastinal, requiere al menos de toracotomía anterior limitada para obtener una muestra de tejido de tamaño adecuado.

La presencia de ganglios linfáticos hiliares calcificados con más frecuencia indica infección granulomatosa previa, sobre todo tuberculosis o histoplasmosis. La calcificación hiliar y mediastinal de ganglios linfáticos en pacientes con silicosis aparece con un patrón muy característico conocido como

calcificación en cascarón de huevo, en la que el calcio determina el perímetro de los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos en la sarcoidosis rara vez se calcifican.

Mediastinitis aguda

La mediastinitis bacteriana aguda suele ocurrir como consecuencia de perforación esofágica y liberación de ácido gástrico, junto con bacterias anaerobias, en el mediastino. La ruptura de la porción inferior del esófago por vómitos violentos se denomina síndrome de Boerhaave, y las manifestaciones comunes de este síndrome incluyen la presencia de aire libre en el mediastino (i.e., neumomediastino) y derrame pleural o neumotórax (por lo general del lado izquierdo). La ruptura esofágica también puede ocurrir como complicación de ingestión de cuerpos extraños, cáncer de esófago, traumatismo torácicos cerrados penetrantes y procedimientos médicos para dilatar el esófago. En ocasiones las infecciones se diseminan al mediastino desde sitios vecinos: el empiema, el absceso pulmonar, la pericarditis y el absceso retrofaríngeo pueden complicarse con mediastinitis aguda. Por último, un quiste broncogénico mediastinal puede infectarse y descargar su contenido en el mediastino.

Los pacientes con mediastinitis aguda por lo general se encuentran aguda y gravemente enfermos. La sintomatología consiste en fiebre, disfagia y dolor torácico lancinante. Además del ensanchamiento mediastinal, la radiografía de tórax revela alteraciones como neumomediastino y derrame pleural.

El tratamiento consiste en la administración de antibióticos de amplio espectro, incluyendo antimicrobianos eficaces contra bacterias anaerobias porque estas infecciones suelen ser polimicrobianas.⁵⁴ En la mayoría de los casos se requiere drenaje quirúrgico abierto.⁵⁵ El drenaje con catéter percutáneo puede ser eficaz en algunos casos de derrame esofágico limitado.

Ensanchamiento y masas mediastinales

Una gran variedad de lesiones benignas y malignas producen un aspecto anormal del mediastino en la radiografía de tórax. En ocasiones, algunos datos específicos orientan a la búsqueda inmediata de una lesión mediastinal. Por ejemplo, la debilidad muscular de la miastenia gravis justifica la búsqueda de un timoma. En forma alternativa, la constelación de alteraciones que indican el síndrome de la vena cava superior (v.gr., cefalea, distensión venosa yugular, ingurgitación de cabeza y cuello, y un patrón venoso colateral prominente en la parte superior del tórax) obligarán a buscar lesiones obstructivas. En algunos enfermos el trastorno mediastinal induce síntomas inespecíficos localizados al tórax como tos, disnea, dolor u opresión torácica, hemoptisis, disfagia, disfonía o estornudos. Sin embargo, el diagnóstico suele ser resultado de un hallazgo radiográfico casual en un individuo asintomático.

El diagnóstico diferencial de las opacidades radiográficas anormales en el mediastino incluye neoplasias benignas y malignas, quistes, alteraciones vasculares, tejido tiroideo ectópico, enfermedades granulomatosas y varios otros trastornos.⁵⁶ Resulta útil distinguir las alteraciones que producen ensanchamiento difuso del mediastino de aquéllas en las que la alteración se limita sobre todo al

mediastino anterior, medio o posterior [*ver tabla 3*]. Se describirán a continuación ejemplos seleccionados de cada categoría.

***Tabla 3* Causas de ensanchamiento mediastinal**

Ensanchamiento mediastinal difuso

- Mediastinitis aguda
- Hemorragia
- Lipomatosis
- Mediastinitis fibrosante

Masas del mediastino anterior

- Timoma
- Teratoma y quiste dermoide
- Bocio intratorácico
- Linfoma
- Tumores paratiroides
- Neoplasias malignas de células germinales
 - Tumor de seno endodérmico
 - Seminoma
 - Cariocarcinoma primario
- Neoplasias mesenquimatosas
 - Lipoma
 - Fibroma
 - Hemangioma
 - Linfangioma (higroma)

Masas del mediastino medio

- Linfoma
- Cáncer de tráquea
- Cáncer metastásico de ganglios linfáticos
- Mediastinitis granulomatosa
- Quiste broncogénico
- Quiste pleuropericárdico
- Hernia diafragmática (a través del agujero de Morgagni)
- Hiperplasia benigna de ganglios linfáticos (enfermedad de Castleman)
- Dilatación vascular

Tumores del mediastino posterior

- Tumores neurogénicos
- Quistes
 - Neuroentéricos
 - Gastroentéricos
 - Conducto torácico

- Neoplasias y divertículos esofágicos
- Hernia diafragmática (a través del agujero de Bochdalek)
- Enfermedades de la columna torácica
- Hematopoyesis extramedular

El uso de medio de contraste intravenoso ha permitido que la TC distinga estructuras vasculares, densidad de grasa, quistes y calcificaciones con densidad de tejidos blandos. A menudo las lesiones mediastinales benignas pueden identificarse con razonable certeza sólo con la imagen de TC; las lesiones benignas incluyen las relacionadas con lipomatosis mediastinal, quistes congénitos, aneurismas vasculares, hernias diafragmáticas y bocio intratorácico. En otros casos, la TC puede usarse con un alto grado de sensibilidad y especificidad para guiar la biopsia de probables neoplasias malignas.⁵⁷ La IRM puede tener ventajas sobre la TC en casos seleccionados.⁵⁸

ENSANCHAMIENTO MEDIASTINAL DIFUSO

El ensanchamiento mediastinal difuso puede ocurrir en forma aguda o crónica. El ensanchamiento agudo de la sombra mediastinal puede ocurrir por mediastinitis aguda o por hemorragia mediastinal. Causas importantes de ensanchamiento mediastinal crónico incluyen la lipomatosis mediastinal, los granulomas y la fibrosis mediastinal. La lipomatosis mediastinal es un padecimiento que no produce síntomas y se caracteriza por exceso de tejido graso depositado entre las estructuras mediastinales y alrededor de éstas; se encuentra en algunos pacientes con enfermedad de Cushing, síndrome de Cushing iatrógeno y obesidad idiopática. La importancia de la lipomatosis mediastinal reside en que debe distinguirse de otras causas más graves de ensanchamiento mediastinal. La TC de tórax establece en forma inequívoca el diagnóstico al identificar material con densidad de grasa depositado de manera difusa en todo el mediastino.

La afección de los ganglios linfáticos mediastinales es común en pacientes con infecciones granulomatosas crónicas, como histoplasmosis y tuberculosis. Con poca frecuencia se desarrolla una respuesta fibrosa excesiva alrededor de un foco caseoso dentro de los ganglios linfáticos. En algunos casos la fibrosis produce una cápsula de 2 cm o más de espesor alrededor de un foco caseoso, causando una masa mediastinal que suele situarse en la región subcarina o paratraqueal derecha. En otros pacientes la fibrosis invade o comprime estructuras vecinas y en ocasiones se extiende en forma difusa a través del mediastino. Esta última entidad, llamada mediastinitis fibrosante, es la causa más común no maligna de síndrome de la vena cava superior.⁵⁹ Dependiendo de las estructuras que comprima la fibrosis, los pacientes también presentarán obstrucción bronquial, obstrucción venosa o arterial pulmonar u obstrucción esofágica.⁵⁹

En algunos casos de mediastinitis fibrosante el examen histológico de muestras quirúrgicas o de autopsia sólo revela fibrosis densa. En otros casos puede identificarse un pequeño foco de infección caseosa, casi

siempre producido por infección por *Histoplasma capsulatum*.⁵⁹ En todos los casos el mecanismo supuesto es la ruptura del material caseoso hacia el mediastino, produciendo una reacción inflamatoria intensa que cicatriza con fibrosis. Aun cuando se identifiquen hongos viables, la respuesta terapéutica al tratamiento antimicótico con anfotericina B es pobre, y los esteroides también son ineficaces. Algunos estudios sugieren que el ketoconazol puede ser útil.⁶⁰ En algunos enfermos es posible la extirpación quirúrgica de la masa fibrótica. En general, la evolución de la fibrosis es lenta, de tal manera que es posible la supervivencia a largo plazo.

MASAS MEDIASTINALES ANTERIORES

Además de los linfomas, otras lesiones ocupativas, encontradas a menudo en el mediastino anterior, incluyen timonas, teratomas, quistes dermoides y bocio retroesternal.⁶¹

Los timomas pueden encontrarse en adultos de cualquier edad. Se desarrollan a partir de líneas celulares linfocíticas o epiteliales. La mayor parte de los timomas son benignos, pero algunos se comportan como lesiones malignas y muestran invasión local hacia estructuras vecinas. Los informes de metástasis distantes son raros. Pueden estar calcificados en la periferia o en todo el espesor del timoma, pero esto no necesariamente indica que la lesión sea benigna. De una cuarta a la tercera parte de los pacientes con timoma presentan miastenia gravis, y algunos de estos sujetos manifestarán remisión de los síntomas después de la extirpación del tumor. Otros síndromes paraneoplásicos raros, relacionados con timomas, incluyen aplasia de eritrocitos, síndrome de Cushing, enfermedad de Graves, síndrome carcinoide e hipogamaglobulinemia. Por su capacidad maligna, en la mayoría de los casos los timomas deberán extirparse. Otras lesiones tímicas incluyen carcinoma tímico, carcinoide tímico, timolipoma y quistes tímicos.

Los tumores de células germinales son más comunes en adultos jóvenes de 18 a 25 años de edad. Se originan a partir de restos de células germinales depositadas en el mediastino durante la embriogénesis. Los quistes dermoides por lo general son tumores quísticos benignos compuestos de tejido dérmico y epidérmico, y en ocasiones incluyen pelo, hueso o dientes dentro de las lesiones. Los teratomas consisten en células de los tres orígenes embrionarios (i.e., ectodérmico, mesodérmico y endodérmico) y pueden ser quísticos (por lo común benignos) o sólidos (por lo general malignos). Al igual que los timomas, puede haber calcificación en la periferia del tumor. Una complicación potencial de los quistes dermoides y de los teratomas quísticos es la ruptura y descarga del contenido hacia el mediastino, o hacia el árbol traqueobronquial. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica. Otros tumores de células germinales del mediastino incluyen el seminoma y los tumores malignos no seminomatosos.

Los bocios cervicales pueden extenderse en dirección inferior hacia el tórax. Se ha demostrado que algunas lesiones ocupativas mediastinales que suelen localizarse en el mediastino anterior y sin conexión cervical palpable corresponden a bocios intratorácicos. Estas lesiones por lo común son bocios coloides nodulares que se desarrollan a partir del polo inferior o del istmo de la glándula tiroides y descienden hasta el tórax; en forma ocasional, dichas lesiones son adenomas o tumores malignos.

La mayoría de los pacientes con bocio coloide nodular están asintomáticos, pero algunas lesiones crecen lo suficiente para comprimir la tráquea, produciendo disnea y estridor. Otras manifestaciones potenciales son la presencia de disfagia, compresión vascular y paresia o parálisis de las cuerdas vocales. La captación de yodo marcado con isótopos por una masa mediastinal en el gammagrama tiroideo confirma el diagnóstico, pero esto es bastante raro porque la mayor parte de estas lesiones son bocios no funcionantes. Ciertos datos característicos en la TC han demostrado ser de utilidad en la identificación del bocio intratorácico, incluyendo la continuidad anatómica con la tiroides cervical y los patrones específicos de calcificación. Los pacientes con bocio intratorácico pequeño y asintomático pueden tratarse en forma conservadora con observación y, tal vez, con tratamiento de supresión tiroidea; sin embargo, los individuos sintomáticos requieren tiroidectomía, que suele realizarse por vía supraesternal.

MASAS MEDIASTINALES MEDIAS

Los quistes broncogénicos mediastinales suelen originarse cerca de la carina del árbol traqueobronquial, pero pueden extenderse hacia cualquiera de los tres compartimentos mediastinales.⁶² Están revestidos de epitelio respiratorio y contienen material mucoide café o blanco lechoso. La comunicación directa con el árbol traqueobronquial es rara, aunque existe riesgo potencial de infección dentro del quiste y ruptura subsecuente a las vías respiratorias o al mediastino. Los quistes broncogénicos suelen detectarse durante la niñez o en la adolescencia; en el último grupo de edad son poco comunes los síntomas relacionados. Está indicado extirpar los quistes infectados o los que se comuniquen con las vías traqueobronquiales.

MASAS MEDIASTINALES POSTERIORES

Los tumores neurogénicos se encuentran entre las neoplasias primarias más comunes del mediastino. Por lo general, aparecen como masas redondas u ovales en el surco paravertebral. La mayoría de los pacientes están asintomáticos, aunque en algunos casos presentan dolor torácico o de espalda, o síntomas de compresión bronquial. Los tumores que se originan de las vainas nerviosas (schwannomas) suelen ser benignos; los tumores derivados de las células nerviosas pueden ser benignos (ganglioneuromas) o malignos (neuroblastomas o ganglioneuroblastomas). Los neurofibromas se derivan de todos los elementos del nervio, incluyendo axones, células de envoltura nerviosa y tejido conjuntivo; la mayor parte son benignos. Los neurofibromas mediastinales representan un hallazgo aislado o forman parte de la neurofibromatosis generalizada (enfermedad de von Recklinghausen). Un tumor raro que se origina de las células paraganglionares es el feocromocitoma mediastinal, que puede ser activo desde el punto de vista hormonal.

Incluso los tumores neurogénicos benignos erosionan las costillas vecinas o producen derrame pleural. Algunos de estos tumores, con más frecuencia los neurofibromas, se extienden al conducto vertebral produciendo ensanchamiento del agujero intervertebral; como resultado estos tumores adoptan la forma de una pesa. La TC y la IRM han desplazado en gran parte a la mielografía en la evaluación de la extensión medular de estos tumores, que a menudo requieren de un acceso coordinado, torácico y

neuroquirúrgico, para su resección..

Neumomediastino

El aire que se escapa de las estructuras gastrointestinales normales puede entrar al mediastino por varias vías. En primer lugar puede acumularse en el mediastino después de la ruptura esofágica o traqueobronquial. En segundo lugar, puede disecar el mediastino por los planos aponeuróticos, desde el cuello o la orofaringe hacia arriba (v.gr., después de una extracción dental o de una traqueotomía) o desde el retroperitoneo hacia abajo (v.gr., después de ruptura colónica o perforación duodenal). En tercer lugar, después de la ruptura alveolar, el aire puede desplazarse por el intersticio perivascular del pulmón y entrar al mediastino a nivel del hilio pulmonar. Es probable que esta tercera vía sea la que se produce en caso de barotrauma por ventilación mecánica con presión positiva o en pacientes con neumomediastino como complicación de una broncoscopía. El neumomediastino que ocurre en casos de ventilación mecánica puede asociarse con complicaciones más serias, incluyendo neumotórax, embolización gaseosa y neumopericardio. Sin embargo, con mayor frecuencia el neumomediastino ocurre en forma independiente de causas traumáticas o iatrogénicas y en estos casos se denomina neumomediastino espontáneo.

En ocasiones el neumomediastino espontáneo ocurre como complicación de neumonía o de asma, pero con mayor frecuencia se encuentra en individuos jóvenes por lo demás sanos.⁶³ Los síntomas se caracterizan por ser súbitos y por aparecer después de realizar esfuerzos respiratorios exagerados. Al parecer, se rompen alvéolos marginales distendidos hacia el intersticio cuando la presión transpulmonar es elevada; por ejemplo, la presión transpulmonar se encuentra elevada cuando el paciente inhala en forma profunda o cuando los buzos sostienen la respiración durante el ascenso desde la profundidad del agua. En consecuencia, las situaciones que suelen preceder al neumomediastino espontáneo incluyen el parto, la tos, los vómitos y el estreñimiento. Además, se han publicado varios casos de neumomediastino espontáneo después del consumo de cocaína o de marihuana.

Los síntomas iniciales característicos consisten en dolor torácico y disnea. El dolor torácico es parecido al de la pericarditis en el sentido de que se alivia en la posición sentada con inclinación hacia adelante; la tos, la deglución y la inspiración profunda suelen exacerbar el dolor.⁶³ En vista de que la presencia de aire libre en el mediastino a menudo escapa hacia las porciones cefálicas en los tejidos subcutáneos del cuello y regiones supraclaviculares, los pacientes también manifiestan dolor cervical y faríngeo, disfagia o aumento de volumen característico y crepitación en el cuello y parte superior del tórax. Los datos físicos incluyen un sonido crepitante que se ausculta en forma sincrónica con el latido cardíaco (crujido mediastinal de Hamman), disminución de la matidez a la percusión de la región precordial y enfisema subcutáneo. Este último dato que se detecta al palpar la crepitación por la formación de burbujas de aire debajo de la superficie cutánea, se extiende en casos extremos hasta las porciones distales de los miembros superiores, la pared abdominal y el escroto. El aire mediastinal también puede descomprimirse hacia el espacio pleural, produciendo neumotórax simultáneo, por lo general del lado izquierdo.

El diagnóstico se establece por radiografía de tórax.⁶⁴ En la proyección anteroposterior, una zona radiolúcida hasta de unos centímetros de amplitud separa la silueta cardíaca del borde medial de la pleura visceral y parietal. Se puede observar que el aire delimita el botón aórtico y se extiende en estrías lineales hacia el cuello. En la proyección lateral el aire se acumula entre el esternón y el borde anterior del corazón y delimita la aorta y otras estructuras de los tejidos blandos del mediastino. En casos más sutiles las radiografías laterales del cuello mostrarán la presencia de aire en la fascia pretraqueal.

El neumomediastino espontáneo se resuelve sin tratamiento específico en término de unos cuantos días, y las recurrencias son muy raras. Por lo tanto, además de tratar cualquier enfermedad pulmonar de fondo, el tratamiento consiste en restablecer la confianza del paciente, evitar las actividades intensas y el uso de analgésicos cuando sea necesario. La respiración de concentraciones aumentadas de oxígeno puede acelerar la reabsorción de gas. En los adultos es muy raro que el gas dentro del mediastino ejerza presión suficiente para comprimir las estructuras vasculares; por consiguiente, no está indicada la descompresión quirúrgica del espacio mediastinal mediante técnicas como la traqueostomía.

Reconocimientos

Tabla 3 Modificada de "Diseases of the Mediastinum", por R.G. Fraser y J.A.

Pare, en *Diagnosis of Diseases of the Chest*, 2a ed. W.B. Saunders Company,

Filadelfia 1977, p. 1793. Utilizada con autorización.

Bibliografía

1. Miserocchi G: Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 10:219, 1997
2. Muller NL: Imaging of the pleura. *Radiology* 186:297, 1993
3. Aquino SL, Webb WR, Gushiken BJ: Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology* 192:803, 1994 [PMID 8058951]
4. Doyle JJ, Hnatiuk OW, Torrington KG, et al: Necessity of routine chest roentgenography after thoracentesis. *Ann Intern Med* 124:816, 1996 [PMID 8610950]

5. Tarver RD, Broderick LS, Conces DJ Jr: Reexpansion pulmonary edema. *J Thorac Imaging* 11:198, 1996 [PMID 8784733]
6. Light RW: Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 10:476, 1997
7. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, et al: Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1700, 1995 [PMID 7767510]
8. Joseph J, Sahn SA: Connective tissue diseases and the pleura. *Chest* 104:262, 1993 [PMID 8325082]
9. Harris RJ, Kavuru MS, Mehta AC, et al: The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. *Chest* 107:845, 1995 [PMID 7874962]
10. Ferrer JS, Munoz XG, Orriols RM, et al: Evolution of idiopathic pleural effusion: a prospective, long-term follow-up study. *Chest* 109:1508, 1996 [PMID 8769502]
11. Shinto RA, Light RW: Effects of diuresis on the characteristics of pleural fluid in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 88:230, 1990 [PMID 2309739]
12. Mouroux J, Perrin C, Venissac N, et al: Management of pleural effusion of cirrhotic origin. *Chest* 109:1093, 1996 [PMID 8635335]
13. Sahn SA: Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 10:1907, 1997
14. Aisner J: Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 107:332S, 1995
15. Poe RH, Levy PC, Israel RH, et al: Use of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchogenic carcinoma: a study in patients with idiopathic pleural effusions. *Chest* 105:1663, 1994 [PMID 8205858]
16. Patz EF Jr, McAdams HP, Erasmus JJ, et al: Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest* 113:1305, 1998 [PMID 9596311]
17. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA: Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 120:56, 1994 [PMID 8250457]
18. Belani CP, Pajean TS, Bennett CL: Treating malignant pleural effusions cost consciously. *Chest* 113 (suppl):78S, 1998
19. Yim AP, Chung SS, Lee TW, et al: Thoracoscopic management of malignant pleural effusions. *Chest* 109:1234, 1996 [PMID 8625673]

20. Tsang V, Fernando HC, Goldstraw P: Pleuroperitoneal shunt for recurrent malignant pleural effusions. *Thorax* 45:369, 1990 [PMID 1696401]
21. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al: Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio: increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *CHest* 109:414, 1996 [PMID 8620715]
22. Querol JM, Minguez J, Garcia-Sanchez E, et al: Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1977, 1995 [PMID 8520765]
23. Canete C, Galarza I, Granados A, et al: Tuberculous pleural effusion: experience with six months of treatment with isoniazid and rifampicin. *Thorax* 49:1160, 1994 [PMID 7831634]
24. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, et al: Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *CHest* 110:333, 1996 [PMID 8697829]
25. Worsley D, Alavi A, Aronchick J, et al: CHest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED study. *Radiology* 189:133, 1993 [PMID 8372182]
26. Joseph J, Sahn SA: Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases. *Am J Med* 100:164, 1996 [PMID 8629650]
27. Martinez FJ, Villanueva AG, Pickering R, et al: Spontaneous hemothorax: report of 6 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 71:354, 1992 [PMID 1435230]
28. Landreneau RJ, Keenan RJ, Hazelrigg SR, et al: Thoracoscopy for empyema and hemothorax. *CHest* 109:18, 1996 [PMID 8549184]
29. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Elizalde JJ, et al: Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in hemothorax and empyema: a multicenter trial. *CHest* 109:1514, 1996 [PMID 8769503]
30. Hillerdal G: CHylothorax and pseudochylothorax. *Eur Respir J* 10:1157, 1997
31. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, et al: Lymphangioleiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 323:1254, 1990 [PMID 2215609]
32. Varkey B, Rose HD, Kutty CP, et al: Empyema thoracis during a ten-year period: analysis of 72 cases and comparison to a previous study (1952 to 1967). *Arch Intern Med* 141:1771, 1981 [PMID 7316625]

33. Brook I, Frazier EH: Aerobic and anaerobic microbiology of empyema: a retrospective review in two military hospitals. *Chest* 103:1502, 1993 [PMID 8486033]
34. Sahn SA: Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 148:813, 1993
35. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, et al: Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions: a prospective, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 155:291, 1997 [PMID 9001327]
36. Moulton JS, Benkert RE, Weisiger KH, et al: Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. *Chest* 108:1252, 1995 [PMID 7587425]
37. Park CS, Chung WM, Lim MK, et al: Transcatheter instillation of urokinase into loculated pleural effusion: analysis of treatment effect. *AJR Am J Roentgenol* 167:649, 1996 [PMID 8751672]
38. Wait MA, Sharma S, Hohn J, et al: A randomized trial of empyema therapy. *Chest* 111:1548, 1997 [PMID 9187172]
39. Angelillo Mackinlay TA, Lyons GA, Chimondeguy DJ, et al: VATS debridement versus thoracotomy in the treatment of loculated postpneumonia empyema. *Ann Thorac Surg* 61:1626, 1996 [PMID 8651759]
40. Yates DH, Browne K, Stidolph PN, et al: Asbestos-related bilateral diffuse pleural thickening: natural history of radiographic and lung function abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med* 153:301, 1996 [PMID 8542134]
41. Batra P, Brown K, Hayashi K, et al: Rounded atelectasis. *J Thorac Imaging* 11:187, 1996 [PMID 8784732]
42. Schramel FM, Postmus PE, Vanderschueren RG: Current aspects of spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 10:1372, 1997 [PMID 9192946]
43. Metersky ML, Colt HG, Olson LK, et al: AIDS-related spontaneous pneumothorax: risk factors and treatment. *Chest* 108:946, 1995 [PMID 7555166]
44. Bense L, Lewander R, Eklund G, et al: Nonsmoking, non-alpha 1-antitrypsin deficiency-induced emphysema in nonsmokers with healed spontaneous pneumothorax, identified by computed tomography of the lungs. *Chest* 103:433, 1993 [PMID 8432133]
45. Bense L, Eklund G, Wiman LG: Bilateral bronchial anomaly: a pathogenetic factor in spontaneous pneumothorax. *Am Rev Respir Dis* 146:513, 1992 [PMID 1489149]
46. Voge VM, Anthracite R: Spontaneous pneumothorax in the USAF aircrew population: a retrospective study. *Aviat Space Environ Med* 57:939, 1986 [PMID 3778392]

47. Seow A, Kazerooni EA, Pernicano PG, et al: Comparison of upright inspiratory and expiratory chest radiographs for detecting pneumothoraces. *AJR Am J Roentgenol* 166:313, 1996 [PMID 8553937]
48. Andrivet P, Djedaini K, Teboul JL, et al: Spontaneous pneumothorax: comparison of thoracic drainage vs immediate or delayed needle aspiration. *Chest* 108:335, 1995 [PMID 7634863]
49. Sadikot RT, Greene T, Meadows K, et al: Recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *Thorax* 52:805, 1997 [PMID 9371212]
50. Baumann MH, Strange C: Treatment of spontaneous pneumothorax: a more aggressive approach? *Chest* 112:789, 1997
51. Mouroux J, Elkaim D, Padovani B, et al: Video-assisted thoracoscopic treatment of spontaneous pneumothorax: technique and results of one hundred cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:385, 1996 [PMID 8751507]
52. Moon WK, Im JG, Yeon KM, et al: Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT findings of active and inactive disease. *AJR Am J Roentgenol* 170:715, 1998 [PMID 9490959]
53. Milano CA, Kesler K, Archibald N, et al: Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: risk factors and long-term survival. *Circulation* 92:2245, 1995 [PMID 7554208]
54. Brook I, Frazier EH: Microbiology of mediastinitis. *Arch Intern Med* 156:333, 1996 [PMID 8572845]
55. El Oakley RM, Wright JE: Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg* 61:1030, 1996 [PMID 8619682]
56. Azarow KS, Pearl RH, Zurcher R, et al: Primary mediastinal masses: a comparison of adult and pediatric populations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:67, 1993 [PMID 8321006]
57. Morrissey B, Adams H, Gibbs AR, et al: Percutaneous needle biopsy of the mediastinum: review of 94 procedures. *Thorax* 48:632, 1993 [PMID 8346494]
58. Link KM, Samuels LJ, Reed JC, et al: Magnetic resonance imaging of the mediastinum. *J Thorac Imaging* 8:34, 1993 [PMID 8418317]
59. Mole TM, Glover J, Sheppard MN: Sclerosing mediastinitis: a report on 18 cases. *Thorax* 50:280, 1995 [PMID 7660343]
60. Urschel HC Jr, Razzuk MA, Netto GJ, et al: Sclerosing mediastinitis: improved management with histoplasmosis titer and ketoconazole. *Ann Thorac Surg* 50:215, 1990 [PMID 2383106]

61. Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML, Jett JR: Primary mediastinal tumors: part I: tumors of the anterior mediastinum. *CHest* 112:511, 1997 [PMID 9266892]
62. Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML, Jett JR: Primary mediastinal tumors: part II: tumors of the middle and posterior mediastinum. *CHest* 112:1344, 1997 [PMID 9367479]
63. Abolnik I, Lossos IS, Breuer R: Spontaneous pneumomediastinum: a report of 25 cases. *CHest* 100:93, 1991 [PMID 1824034]
64. Bejvan SM, Godwin JD: Pneumomediastinum: old signs and new signs. *AJR Am J Roentgenol* 166:1041, 1996 [PMID 8615238]

Figuras

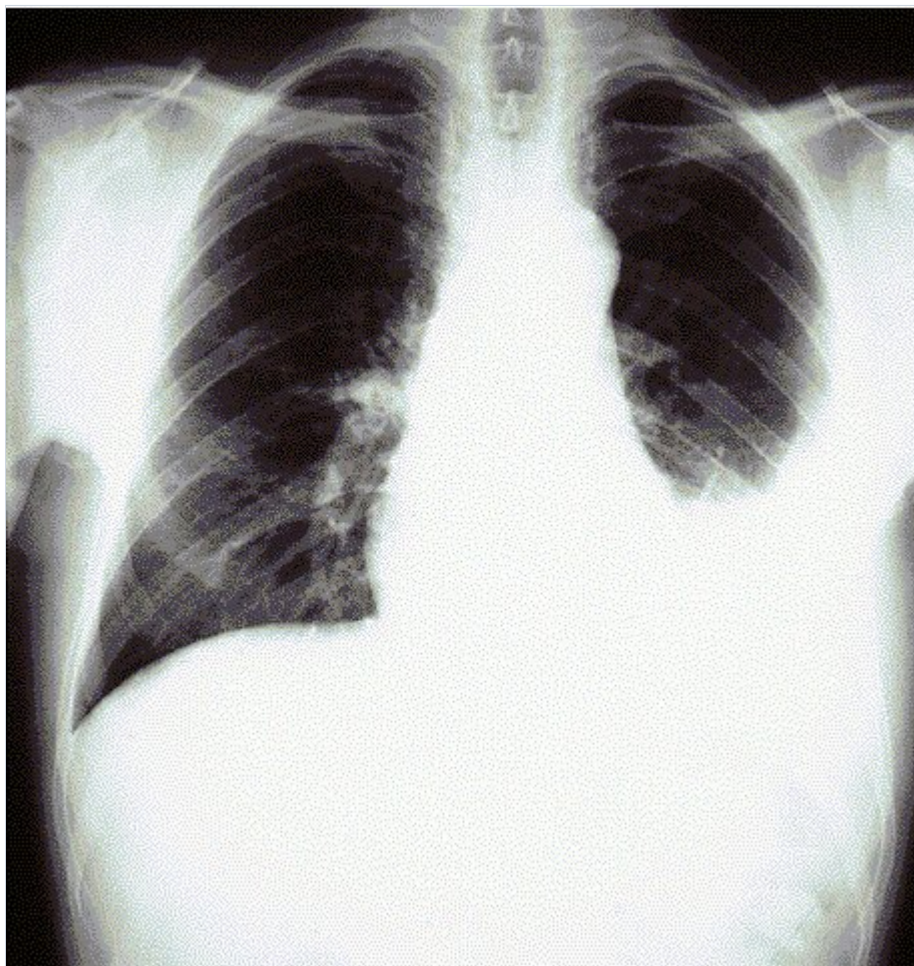


Figura 1 Derrame pleural Radiografía de tórax que muestra la configuración característica del derrame pleural en la proyección pósterioanterior. El líquido pleural forma un menisco con la pared torácica lateral izquierda.

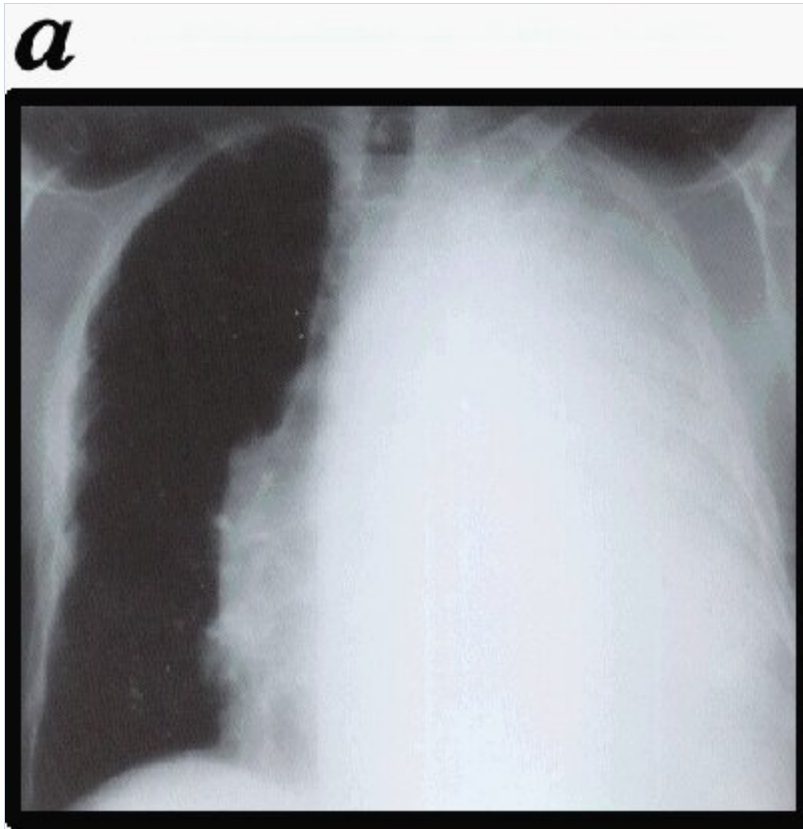


Figura 2a Derrame pleural secundario a un adenocarcinoma pulmonar (a) En este paciente se observa un hidrotórax masivo secundario a un adenocarcinoma subpleural del pulmón con derrame pleural masivo. El corazón y mediastino están desviados hacia la derecha. La compresión del corazón y el aumento en la presión intratorácica causó reducción en el retorno venoso y taquicardia secundaria (frecuencia cardíaca de 120 latidos/min). (b) El corazón y el mediastino regresaron a la línea media después de evacuar el líquido, la frecuencia cardíaca disminuyó a 80 latidos/min.

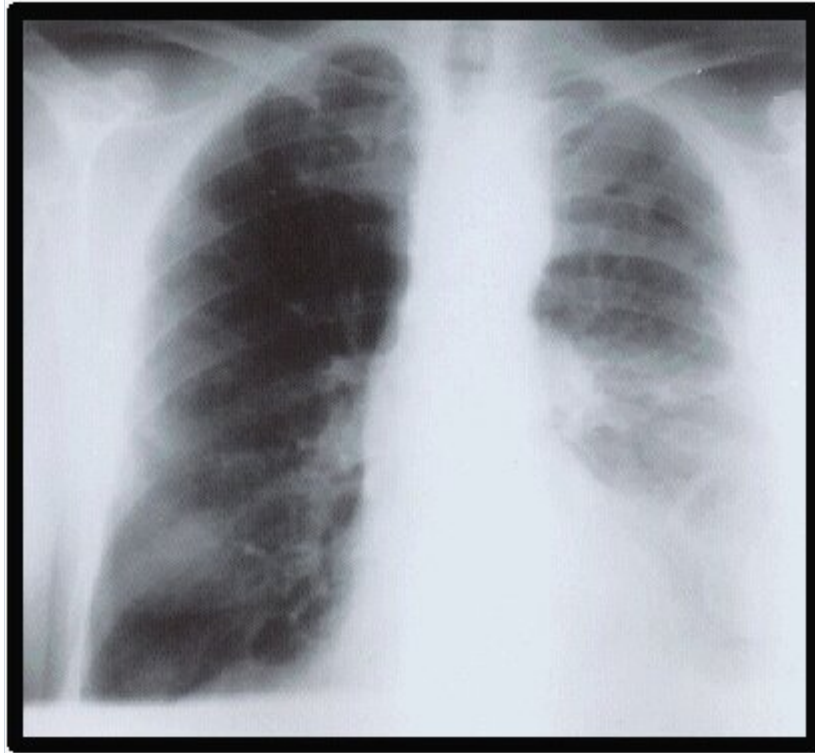
b

Figura 2b Derrame pleural secundario a un adenocarcinoma pulmonar (a) En este paciente se observa un hidrotórax masivo secundario a un adenocarcinoma subpleural del pulmón con derrame pleural masivo. El corazón y mediastino están desviados hacia la derecha. La compresión del corazón y el aumento en la presión intratorácica causó reducción en el retorno venoso y taquicardia secundaria (frecuencia cardíaca de 120 latidos/min). (b) El corazón y el mediastino regresaron a la línea media después de evacuar el líquido, la frecuencia cardíaca disminuyó a 80 latidos/min.

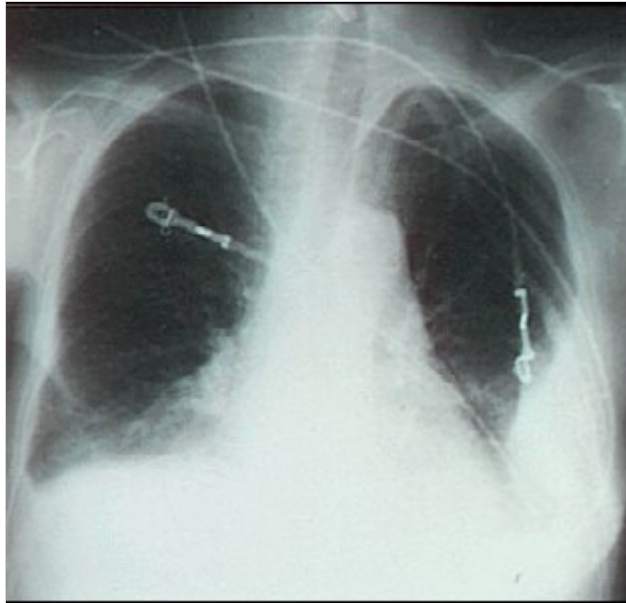


Figura 3 Derrame pleural tabicado La radiografía de tórax muestra dos patrones de acumulación atípica de líquido pleural. En el espacio pleural izquierdo se ha formado un derrame tabicado junto a la pared torácica lateral, al parecer está atrapado en esta posición por adherencias fibrosas entre zonas adyacentes de la pleura visceral y parietal, evitando el flujo del líquido a las porciones más declives del espacio pleural. En el espacio pleural derecho el líquido se ha acumulado en posición subpulmonar, entre la base del pulmón y la superficie superior del diafragma. La imagen hidroaérea tiene una forma ligeramente distinta al contorno normal de la silueta diafragmática, está más aplanada y curva en la parte inferior, en un punto desplazado en forma lateral. Un pequeño menisco en la pared lateral del tórax indica la presencia de derrame subpulmonar.

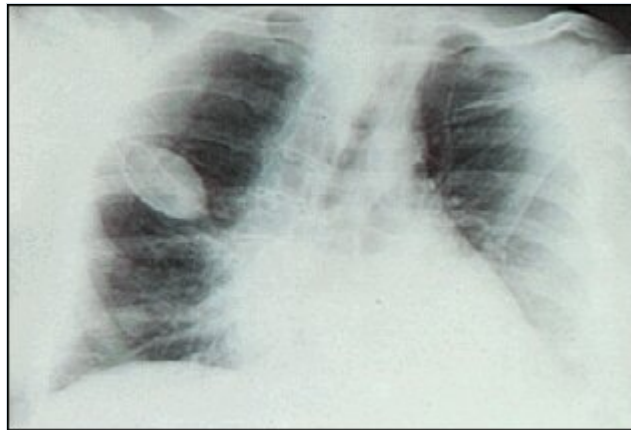


Figura 4 Insuficiencia cardíaca congestiva Radiografía ánteroposterior en un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva. La opacidad ovoide o lenticular en la zona pulmonar superior derecha corresponde a un derrame interlobular acumulado en la cisura menor; en ocasiones estos derrames se confunden con tumores del parénquima pulmonar. Los derrames interlobulares se resuelven con el tratamiento de la insuficiencia cardíaca; por lo tanto, en ocasiones se les denomina derrames falsos o seudotumores. La radiografía también muestra la presencia de osteopenia y escoliosis en este paciente.

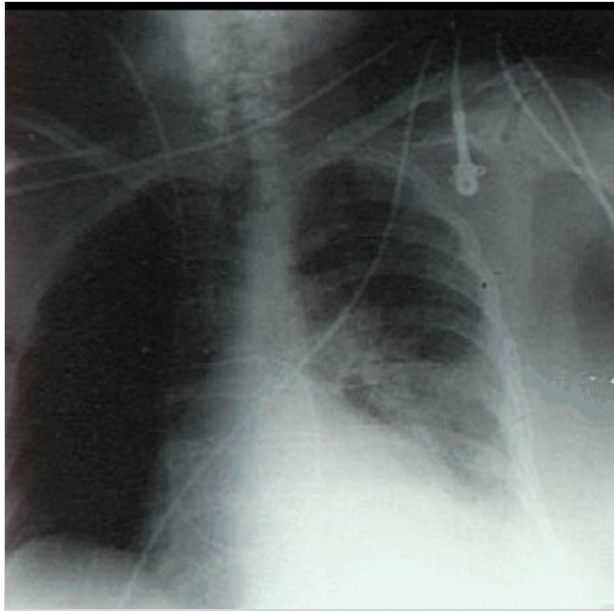


Figura 5 Derrame pleural: tele de tórax en decúbito En la radiografía de tórax tomada en decúbito, el derrame pleural sólo se observa como una opacidad aumentada en forma difusa o nebulosa sobre el hemitórax afectado, como se observa en el espacio pleural izquierdo de este paciente. En esta posición, el derrame se distribuye de manera uniforme a lo largo de la pared torácica posterior; el haz de rayos X penetra en dirección perpendicular a la delgada capa del líquido pleural, produciendo una imagen borrosa y difusa, sin la imagen en media luna ni una interfase hidroaérea.

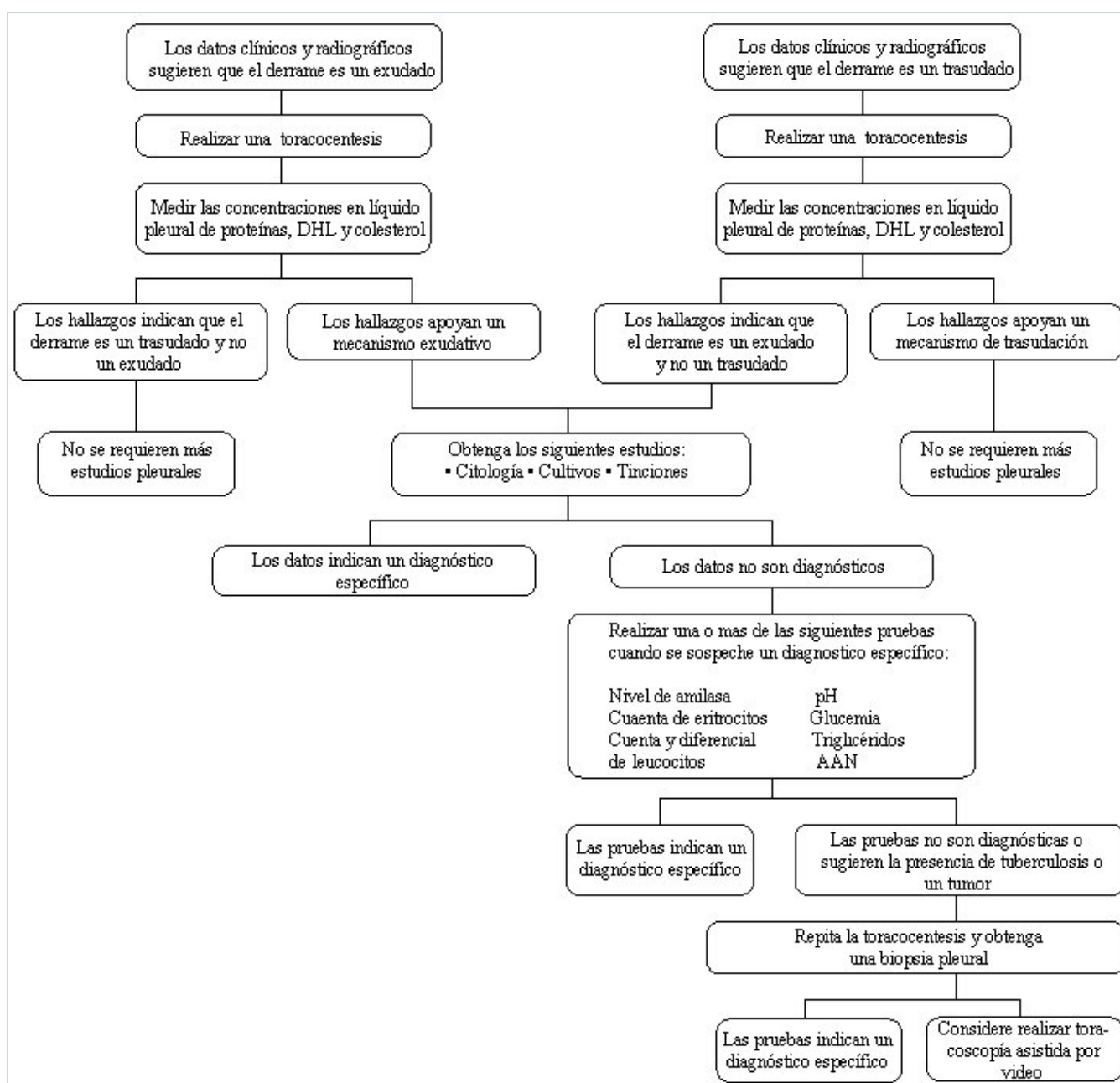


Figura 6 Diagnóstico del derrame pleural El algoritmo representa el enfoque diagnóstico de un paciente con un derrame pleural. Con base en los datos clínicos y radiográficos, el líquido pleural puede dividirse en un probable exudado o trasudado. Algunas pruebas, como los estudios citológicos, los cultivos y tinciones microbiológicos, pueden indicar un diagnóstico específico, mientras que otras, como la medición de proteína, colesterol y deshidrogenasa láctica (DHL) en el líquido pleural, se usan para distinguir entre los trasudados y los exudados. Si existe la sospecha clínica de una diagnóstico específico en un paciente con un derrame exudativo, pueden realizarse otras pruebas para ayudar a confirmar el diagnóstico. Son ejemplos la medición de amilasa en pacientes con probable pancreatitis y la medición de triglicéridos en enfermos con sospecha de linfoma o lesión del conducto torácico. La repetición de la toracocentesis y la realización de una biopsia pleural aumenta la probabilidad de llegar a un diagnóstico específico en pacientes con tuberculosis y neoplasias malignas pleurales.

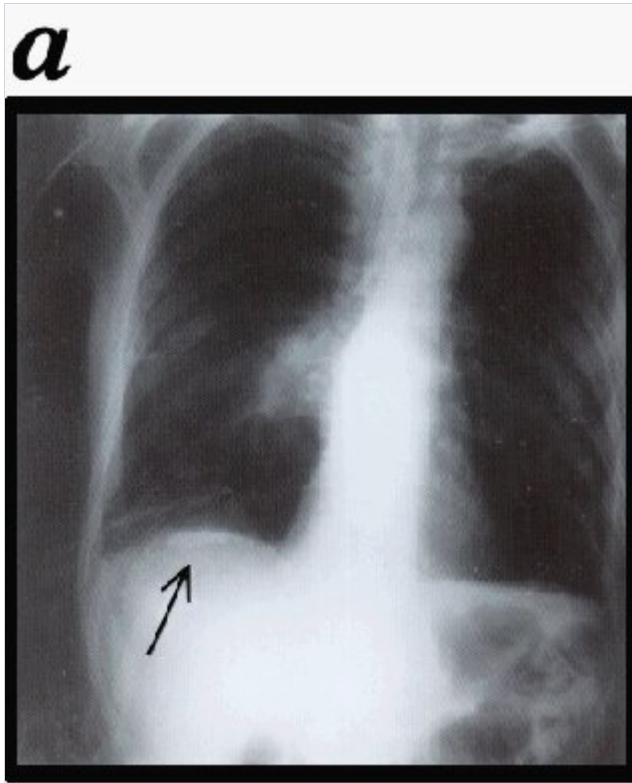


Figura 7a Calcificación de la pleura (a) La línea densa y blanca paralela al hemidiafragma izquierdo (flecha) representa la calcificación de la pleura parietal en un paciente con exposición prolongada a asbesto. (b) La TC muestra el área de calcificación a lo largo del domo central del diafragma (flecha).

b

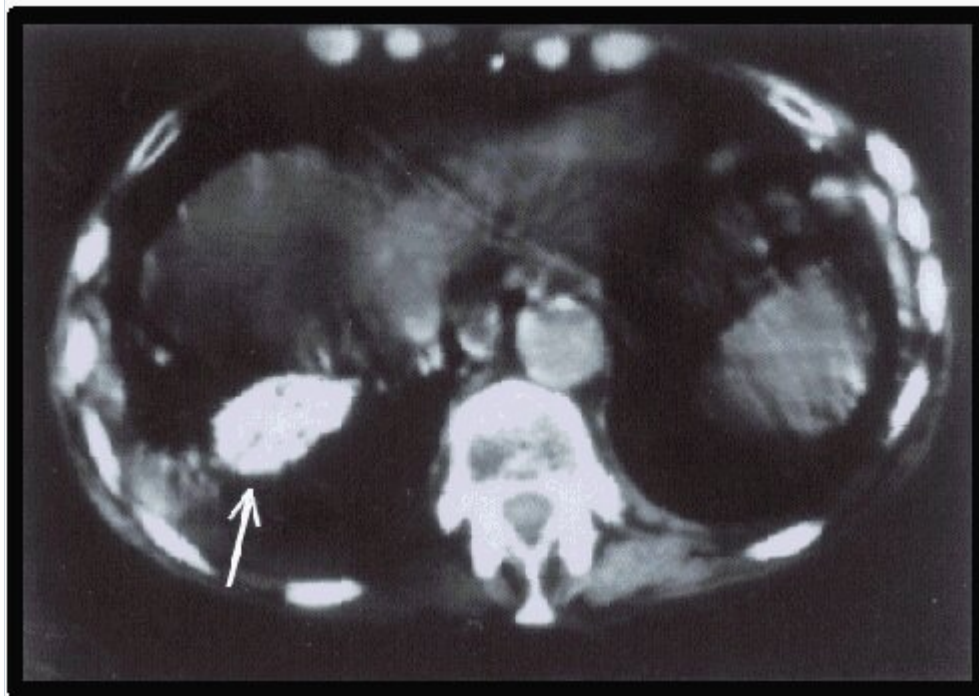


Figura 7b Calcificación de la pleura (a) La línea densa y blanca paralela al hemidiafragma izquierdo (flecha) representa la calcificación de la pleura parietal en un paciente con exposición prolongada a asbesto. (b) La TC muestra el área de calcificación a lo largo del domo central del diafragma (flecha).

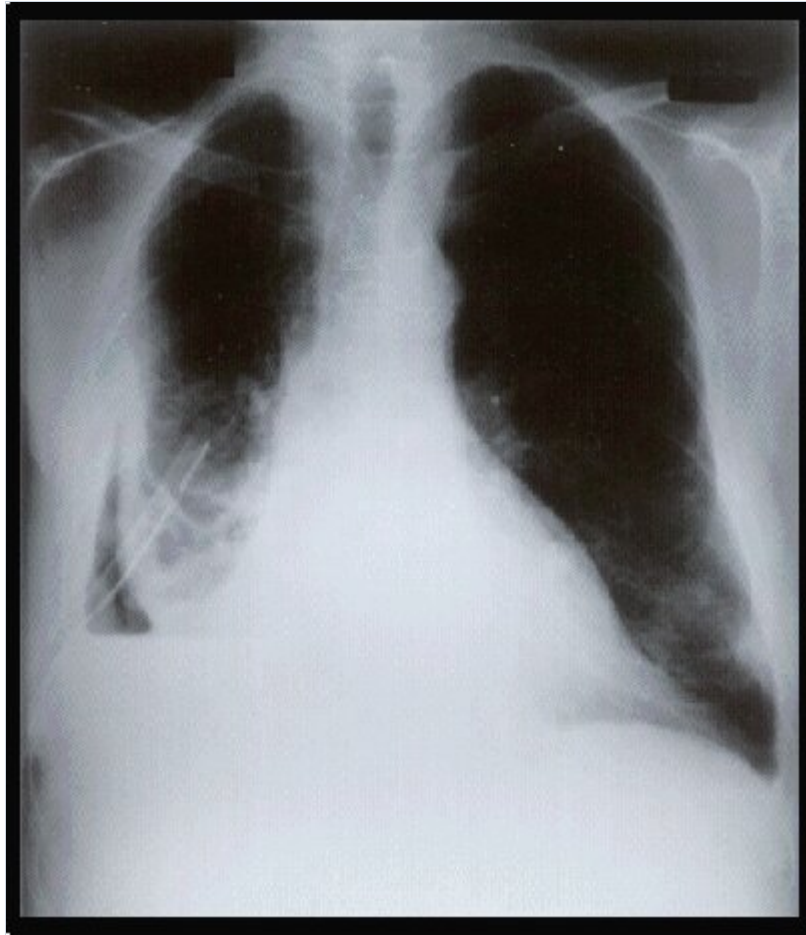


Figura 8 Pulmón atrapado La radiografía demuestra el llamado pulmón atrapado, que es causado por engrosamiento importante de la pleura visceral secundario a un empiema crónico. A pesar de la aplicación de una gran presión negativa en el espacio pleural, el pulmón derecho no se expande. Existe un pneumotórax en el hemitórax derecho porque la secreción purulenta evacuada ha sido remplazada con aire. No existe fístula broncopleurale (fuga de aire desde el pulmón). La obstrucción del bronquio principal también puede provocar un pulmón atrapado.

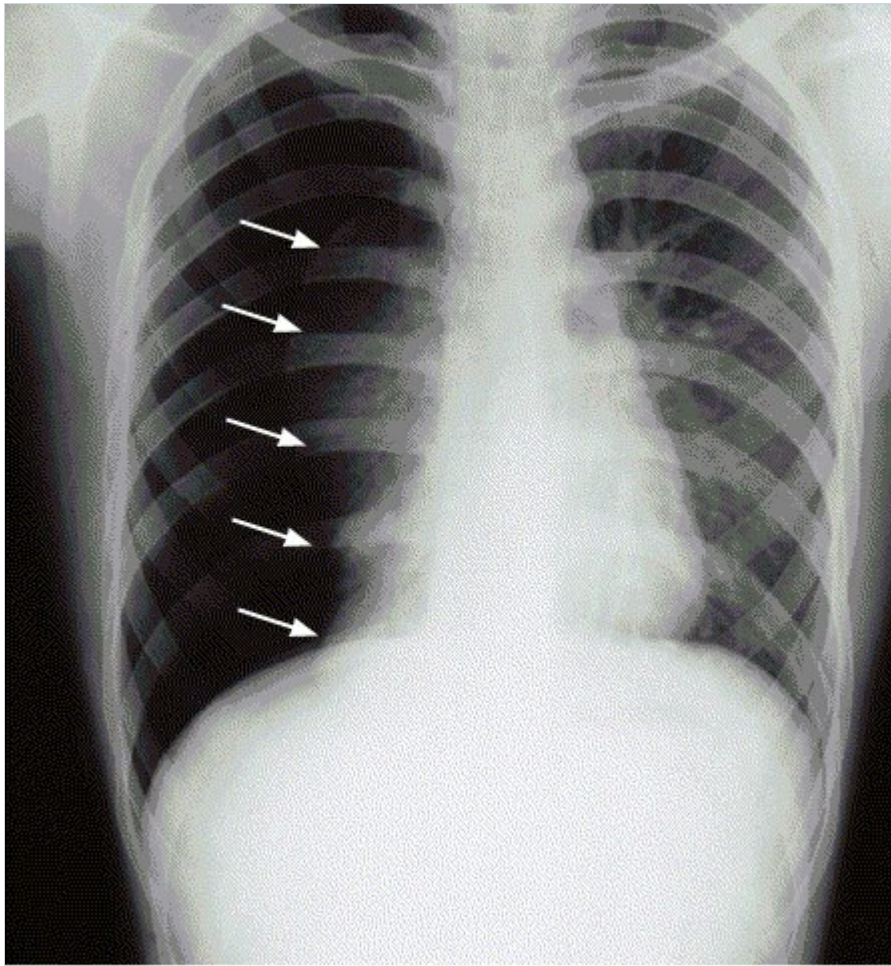


Figura 9 Neumotórax derecho Esta radiografía de tórax en un paciente con neumotórax muestra un colapso prácticamente total del pulmón derecho. Existe ligera desviación del mediastino hacia el lado contralateral. La pleura visceral (flechas) puede identificarse con claridad debido a que el gas está presente en ambos lados

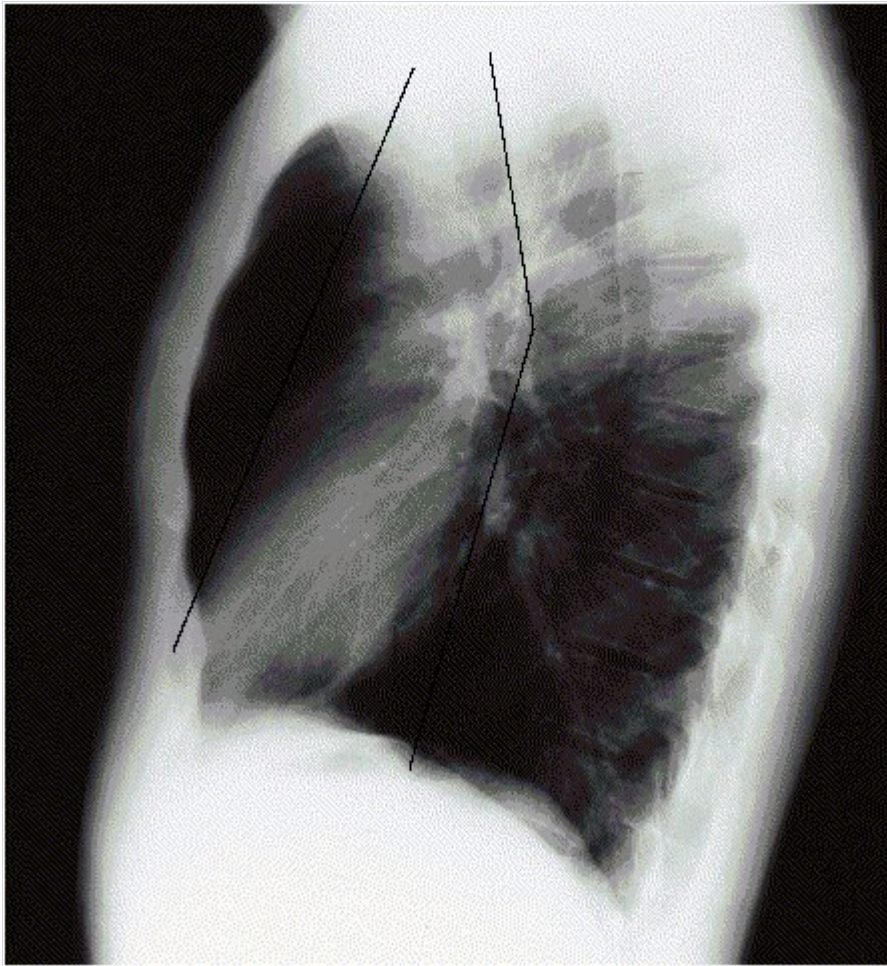


Figura 10 División del mediastino Las líneas trazadas en esta radiografía lateral de tórax normal señalan la división torácica del mediastino en compartimentos anterior, medio y posterior. Las alteraciones focales del mediastino pueden identificarse de acuerdo con el compartimento principal que ocupan, lo que facilita el diagnóstico diferencial.

X EDEMA PULMONAR

DR. GERALD W. STATON, JR.

DR. ROLAND H. INGRAM, JR.

El edema pulmonar agudo puede dividirse en forma amplia en dos categorías: edema pulmonar causado por aumento en la presión capilar (edema hidrostático o cardiogénico) y edema pulmonar causado por aumento en la permeabilidad capilar (síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda). En algunos casos ocurren tanto aumento en la presión como en la permeabilidad capilar.

Patogenia

El edema pulmonar, que consiste en el acúmulo anormal y difuso de líquido extravascular en el tejido pulmonar y en los espacios aéreos, es el tipo más frecuente de enfermedad parenquimatosa difusa aguda y no infecciosa. La patogenia del edema pulmonar puede comprenderse mejor examinando la ecuación de Starling, que define los determinantes del flujo de líquido a través de la membrana capilar pulmonar:

Q	=	K (P _{cap} - P _{int})	-	$\sigma(t_{cap} - t_{int})$

en donde Q es el líquido que fluye, K es el coeficiente de filtración (directamente proporcional al área de superficie endotelial e inversamente proporcional al grosor de la pared capilar); P_{cap}, la presión hidrostática intravascular (capilar); P_{int}, la presión hidrostática intersticial; σ , el coeficiente de reflejo de las proteínas (i.e., el grado de permeabilidad a macromoléculas); t_{cap}, la presión coloidosmótica intravascular; y t_{int}, la presión coloidosmótica intersticial. La primera parte de la ecuación, K (P_{cap} - P_{int}), representa la fuerza hidrostática, y la segunda porción, $\sigma(t_{cap} - t_{int})$, representa la fuerza coloidosmótica. La alteración en cualquiera de los factores de la ecuación de Starling puede causar aumento en la salida transvascular de líquido. Sin embargo, en la práctica clínica solo dos de estos factores causan en forma frecuente edema pulmonar: el aumento en la presión capilar que ocasiona edema pulmonar cardiogénico o hidrostático, o la disminución del coeficiente de reflejo, que se asocia con edema pulmonar no cardiogénico o por permeabilidad.

La principal defensa contra el edema pulmonar depende del sistema linfático intrapulmonar. En

condiciones normales el líquido que se filtra a través de la membrana capilar es eliminado por los vasos linfáticos. La reserva linfática es tal que incluso un aumento de 4 a 6 veces en la salida transvascular de líquido puede ser tolerada sin que aumente el agua dentro del pulmón. Una vez que la reserva linfática es superada, aumenta el agua pulmonar, primero en el intersticio alrededor de las vías respiratorias, después en el intersticio alrededor del alveolo y después dentro del alveolo. La evidencia clínica o radiográfica de edema pulmonar implica, por lo tanto, un gran aumento en la salidad transcapilar de líquido.

Características clínicas

El edema pulmonar, sea por aumento en la presión capilar o por aumento en la permeabilidad, suele manifestarse en la radiografía de tórax estándar anteroposterior por opacidades alveolares simétricas y bilaterales que afectan los cuatro cuadrantes. Es frecuente la distribución perihiliar predominante, y en ocasiones existe una delimitación muy clara entre el área central de edema pulmonar y la periferia, lo que ocasiona un patrón denominado en alas de murciélago o de mariposa. Este patrón es más típico del edema pulmonar cardiogénico que del causado por aumento en la permeabilidad [ver figura 1]. Esta línea de delimitación no corresponde a límites anatómicos, pero puede ser causada por gradientes fisiológicos de ventilación, perfusión y flujo linfático de las porciones centrales del pulmón hacia la periferia. Con menos frecuencia el edema es muy asimétrico o totalmente unilateral. El edema asimétrico puede ser explicado por el hecho de que el paciente estaba recostado sobre el lado afectado cuando se desarrolló el padecimiento, o por la presencia de obstrucción vascular (tromboembolia) o enfisema en las áreas no afectadas del pulmón. Sin embargo, con frecuencia no se encuentra explicación para el edema pulmonar asimétrico o unilateral.

Figura 1
Patrón radiográfico en alas de murciélago

Algunas características que pueden observarse en la radiografía portátil del tórax ayudan a distinguir entre el edema pulmonar cardiogénico y el causado por mayor permeabilidad. En un estudio, dos de los datos más útiles fueron el grosor del pedículo vascular central y la presencia de broncogramas aéreos discretos. Un pedículo vascular ancho sugiere aumento en la presión capilar pulmonar, y los broncogramas aéreos visibles son más frecuentes en el edema pulmonar por aumento en la permeabilidad. Otras características radiográficas, como el tamaño de la silueta cardíaca y la presencia o ausencia de derrames pleurales, tienen menor valor para hacer el diagnóstico diferencial. Por desgracia, en un caso individual no puede distinguirse con confianza entre el edema pulmonar hidrostático o por mayor permeabilidad sin utilizar pruebas cruentas.

Edema pulmonar debido a aumento en la presión capilar

PATOGENIA

El edema pulmonar que ocurre por aumento en la presión capilar suele asociarse con baja concentración de proteínas en el líquido del edema, y puede ser secundario a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, alteración de la válvula mitral, hipervolemia asociada con función cardíaca izquierda normal (v.gr., en un paciente con insuficiencia renal) u obstrucción pulmonar venosa. La causa más frecuente de edema pulmonar hidrostático es la disfunción del ventrículo izquierdo. En la cardiomiopatía congestiva, la función sistólica del ventrículo izquierdo se deteriora, el ventrículo se dilata y la presión final del ventrículo izquierdo (PDFVI) aumenta. Este aumento en la PDFVI causa aumento en la presión capilar. Otros tipos de enfermedad cardíaca pueden también aumentar la PDFVI, a pesar de que exista una función sistólica normal y euolemia, al disminuir la complianza del ventrículo izquierdo. La reducción de la complianza puede ser permanente (v.gr., en la hipertrofia ventricular izquierda o en la cardiopatía restrictiva por enfermedad cardíaca infiltrativa) o transitoria (v.gr., por isquemia miocárdica). El aumento en la presión capilar con una PDFVI normal no es frecuente, pero ocurre en la estenosis mitral o como resultado de la obstrucción del flujo en las venas pulmonares (enfermedad venoclusiva pulmonar).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas principales del edema pulmonar cardiogénico son disnea extrema, taquipnea y signos de importante actividad simpática, como taquicardia, hipertensión y diaforesis. La hipotensión es menos común, pero puede observarse si el edema pulmonar es secundario a un infarto del miocardio agudo extenso. La disnea rara vez se alivia al corregir la hipoxemia, lo que sugiere que la causa puede ser la activación de receptores intrapulmonares de estiramiento, más que la hipoxemia en sí. En el edema pulmonar cardiogénico puede observarse cianosis central si la hipoxemia arterial es importante, pero lo más común es que la cianosis sea de tipo periférico debida a vasoconstricción cutánea intensa. Es común el uso de los músculos accesorios de la respiración por el gran aumento del trabajo respiratorio. El esfuerzo requerido para respirar suele ser tan grande que con frecuencia se necesita intubación endotraqueal y ventilación mecánica para corregir o prevenir el desarrollo de insuficiencia respiratoria francamente hipercápnica. Al inicio del padecimiento la auscultación torácica puede revelar sibilancias causadas por edema de las vías respiratorias, después se escuchan estertores difusos.

Ciertos datos radiográficos sugieren aumento en la presión capilar (v.gr., cefalización de la circulación, ensanchamiento del pedículo vascular o líneas B de Kerley), pero ésta puede establecerse con mayor exactitud midiendo la presión de oclusión de la arteria pulmonar (la llamada presión en cuña) con un catéter que tiene un balón y se coloca en la arteria pulmonar. La presión en cuña es una medida de la presión en las venas pulmonares, y la presión venosa pulmonar se aproxima a la de los capilares pulmonares. Por lo tanto, el aumento en la presión en cuña sugiere que la elevación de la presión capilar es la causa del edema pulmonar, mientras que una presión en cuña por debajo del límite para la formación del edema pulmonar implica alteración en la permeabilidad capilar. En condiciones normales,

el límite de la presión en cuña para edema pulmonar es de alrededor de 22 a 34 mm Hg. Puede existir un límite mayor (v.gr., > 25 a 30 mm Hg) cuando la presión capilar está aumentada en forma crónica, quizá porque se produce hipertrofia linfática.

Aunque la medición de la presión en cuña es útil para ayudar a aclarar la etiología del edema pulmonar, deben mencionarse ciertos detalles. Una presión en cuña por debajo del límite para edema pulmonar hidrostático (v.gr., < 18 mm Hg) no excluye el aumento en la presión capilar como causa del edema pulmonar. Esta situación se presenta sobre todo cuando el aumento en la presión es causado por una disminución temporal en la complianza del ventrículo izquierdo o por isquemia del musculo papilar con insuficiencia mitral aguda en un paciente con un infarto agudo al miocardio. Para el momento en que se coloca el catéter pulmonar la presión en cuña suele haberse normalizado. También ocurren aumentos importantes y transitorios en la presión capilar en el edema pulmonar neurogénico y con los aumentos súbitos en la presión arterial.

En los pacientes con edema pulmonar causado por la poco frecuente enfermedad venoclusiva pulmonar, la presión capilar es mucho más alta que la presión en las venas pulmonares; por lo tanto, la presión en cuña subestima la presión que determina la filtración de líquido a través de la membrana capilar. Por último, a pesar de la aparente lógica para el uso de catéteres pulmonares, debe mencionarse que no se ha atribuido ningún efecto benéfico en la evolución por su uso. De hecho, un estudio reciente de gran número de pacientes en unidades de cuidados intensivos ha sugerido que los pacientes que tuvieron catéteres arteriales pulmonares sufrieron mayor mortalidad y mayor gasto económico que los pacientes que no.¹ Este reporte ha sido criticado, pero es el único análisis publicado sobre el efecto del uso de estos catéteres en la evolución de los pacientes de la UCI.

TRATAMIENTO

Después de que la hipoxemia es aliviada con oxígeno suplementario, el tratamiento del edema pulmonar causado por aumento en la presión capilar se dirige a disminuir las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y a mejorar la función cardíaca. La morfina, los diuréticos y la nitroglicerina sublingual o intravenosa aumentan la capacitancia venosa y disminuyen la precarga. La reducción de la precarga con medicamentos vasodilatadores, como nitroprusiato intravenoso (que también reduce la precarga), o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejoran el gasto cardíaco. En los pacientes muy graves o que responden con lentitud a estas medidas la ventilación no invasiva con aplicación nasal de presión positiva al final de la espiración o la intubación y aplicación de ventilación con presión positiva pueden mejorar la oxigenación y disminuir el retorno venoso.

Edema pulmonar causado por aumento en la permeabilidad capilar: Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda

El síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA) se caracteriza por lesión difusa al endotelio pulmonar, que causa edema pulmonar por aumento importante en la permeabilidad capilar al

agua, solutos y macromoléculas. A diferencia del edema pulmonar que es causado por alteración en las fuerzas de Starling, el edema pulmonar en el SIRPA se caracteriza por aumento en la concentración de proteínas en el líquido de edema, que llega a ser hasta de 80 a 90 por ciento de las proteínas séricas. Aún más, la presencia de muchos neutrófilos y sus productos secretorios (v.gr., elastasa y colagenasa) en el líquido del lavado broncoalveolar demuestra la respuesta inflamatoria subyacente que no es característica del edema pulmonar cardiogénico.

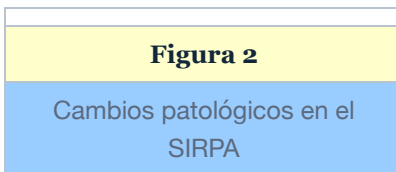
Muchas lesiones hematógenas y aéreas pueden producir SIRPA [ver tabla 1]. El riesgo de desarrollar SIRPA como resultado de una de ellas puede aumentar mucho si existe historia de abuso de alcohol.³

Tabla 1 Padecimientos asociados con el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda	
Padecimiento	Ejemplos
Infección pulmonar difusa	Neumonía por bacterias, virus u hongos; neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> ; tuberculosis
Neumonitis química por aspiración	Aspiración de contenido gástrico o de agua en el casi-ahogamiento
Lesión por inhalación	Inhalación de humo, cloro u óxido Nitroso
Reacción sistémica a una infección no pulmonar	Bacteremia, sepsis no bacterémica, síndrome de choque tóxico
Reacción sistémica a inflamación o lesión de tejido no pulmonar	Pancreatitis, traumatismo, embolia grasa, embolia de líquido amniótico
Traumatismo pulmonar directo	Accidente automovilístico
Reacción por transfusión	Transfusión de eritrocitos
Toxicidad por medicamentos	Salicilatos, agentes citotóxicos

PATOGENIA

El daño alveolar difuso (DAD) es el término descriptivo para la secuencia de cambios inespecíficos, pero predecibles, que ocurren en forma característica en los pacientes con SIRPA². Por lo general, el agente o proceso causal no puede ser determinado por los datos histopatológicos. Además, las alteraciones pueden resolverse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. La apariencia histológica del DAD varía durante el periodo entre el evento precipitante y la biopsia o autopsia de acuerdo con tres

fases: una fase exudativa aguda (días 0 a 7), una fase proliferativa subaguda o no organizada (días 7 a 14) y una fase crónica (después del día 14) [ver figura 2].



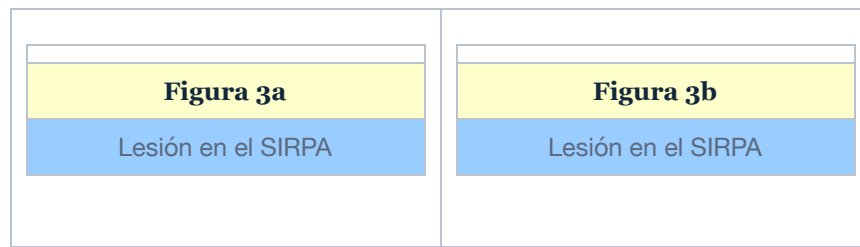
La primera parte de la fase aguda exudativa se caracteriza por edema intersticial e intralveolar, infiltración neutrofílica, hemorragia y depósito de fibrina. Se deposita una mezcla de fibrina y detritos celulares en el espacio alveolar para formar las llamadas membranas hialinas que son prominentes 3 a 7 días después de la lesión. El desprendimiento de las células de la superficie alveolar deja una membrana basal denudada que es muy importante para la reparación o fibrosis subsecuente. El infiltrado intersticial de células inflamatorias se vuelve más intenso alrededor del día 7 y persiste durante toda la fase proliferativa.

La denudación de la membrana basal causa que los neumocitos tipo II proliferen (días 3 a 7), produciendo un patrón de hiperplasia de las células superficiales alveolares. En los pacientes en los que se resuelve el síndrome, estas células proliferantes se diferencian a neumocitos tipo I, restableciendo el lado epitelial de la pared alveolocapilar y normalizando el intercambio de gases.

La fase proliferativa del SIRPA se caracteriza por inflamación intersticial y proliferación de fibroblastos, al inicio en el intersticio. Los fibroblastos invaden los espacios alveolares a través de los defectos de la membrana basal, un proceso que produce áreas de fibrosis intralveolar. Durante esta fase las membranas hialinas desaparecen como resultado de fagocitosis o de organización con incorporación del exudado en acúmulos intralveolares de fibroblastos proliferantes.

La fase crónica del SIRPA se manifiesta por regiones de fibrosis intensa, regiones focales de expansión excesiva y obliteración vascular pulmonar. Desde el punto de vista histológico, esta fase de la enfermedad puede ser semejante a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Sin embargo, a diferencia de este padecimiento, la fase crónica del SIRPA puede mejorar con el tiempo si el paciente sobrevive.

Aunque los mecanismos que causan el SIRPA han sido estudiados en forma muy intensa, aún no se comprenden del todo.⁴ Los dos sitios de lesión temprana clave en el proceso son el endotelio del lecho capilar pulmonar y el epitelio alveolar [ver figura 3].



El endotelio de los capilares pulmonares parece ser el primer sitio de lesión en el SIRPA que es causado por sepsis u otros trastornos sistémicos. La endotoxina estimula la liberación de varios mediadores, como fragmentos activados del complemento, factores de la coagulación y factor de necrosis tumoral (FNT), factor activador de plaquetas, sustancias antiinflamatorias como la interleucina-10 (IL-10), citocinas (v.gr., IL-1, IL-6 e IL-8 y otras), antagonistas de receptores de citocinas, surfactante, autoanticuerpos anticitocinas, antioxidantes y antiproteasas. Si existe un desequilibrio a favor de los mediadores inflamatorios,⁵ éstos actúan como quimiotácticos y secretagogos para los neutrófilos y plaquetas, causando agregación y embolización de estas células en la vasculatura pulmonar. Los agregados intravasculares de neutrófilos y plaquetas obstruyen el flujo sanguíneo local y reducen el volumen eficaz y el área de superficie del lecho capilar. Las plaquetas liberan prostaglandinas como el tromboxano A₂ y pueden, en asociación con la obstrucción local, contribuir a la hipertensión pulmonar que ocurre con frecuencia en los pacientes con SIRPA.

A través de la expresión de moléculas de adhesión en la superficie celular (selectinas e integrinas), los neutrófilos se adhieren al endotelio y liberan oxidantes dañinos, enzimas proteolíticas y metabolitos del ácido araquidónico, lo que causa disfunción de las células endoteliales y destrucción y denudación del lado endotelial de la membrana basal. Además, la endotoxina puede lesionar las células endoteliales en forma directa. Los macrófagos, que tienen capacidades secretoras semejantes a las de los neutrófilos pueden participar en esta lesión, y esto podría explicar el desarrollo de SIRPA en los pacientes con neutropenia. El aumento en la permeabilidad de la membrana alveolocapilar permite al plasma y a las células entrar a los espacios intersticiales del pulmón y, al final, al alveolo. En el resto del organismo ocurre un tipo de daño microvascular semejante, que puede participar en la disfunción orgánica múltiple asociada al SIRPA causado por sepsis u otros padecimientos.

El segundo sitio de lesión en el SIRPA temprano, el epitelio alveolar, es muy importante para la fisiología pulmonar normal porque las uniones estrechas entre las células del epitelio alveolar evitan que el líquido intersticial penetre a los espacios alveolares. Las células tienen un sistema activo de transporte de sodio sensible a la acción agonista beta que puede ayudar a eliminar líquido de los espacios alveolares, y los neumocitos tipo II producen surfactante. A las pocas horas de la lesión pulmonar aguda los neumocitos tipo I mueren, denudando el lado alveolar de la membrana basal. Se desconoce la causa exacta de esta fase de la lesión pulmonar; sin embargo, existen neutrófilos y macrófagos alveolares activados en los espacios alveolares en etapas tempranas del padecimiento que quizá participen en el daño. Se ha encontrado elastasa y otras enzimas proteolíticas de los neutrófilos y macrófagos en el líquido de lavado bronquioalveolar de pacientes con SIRPA. Aunque el plasma contiene varias proteínas antiproteolíticas, estas pueden inactivarse por los oxidantes originados por las células inflamatorias, lo que permite a las

enzimas proteolíticas activarse en forma local. Los oxidantes, como el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilo pueden lesionar también las células en forma directa. Además, los macrófagos producen sustancias procoagulantes, como factor tisular y factor VII, que activan factores de la coagulación que alcanzan los espacios intersticial y alveolar y producen fibrina.⁶ La fibrina inhibe el surfactante y, con otros detritos celulares, produce las membranas hialinas que se observan en las fases tempranas del SIRPA. La producción de surfactante por las células tipo II restantes puede también disminuir por acción del FNT.⁷ La combinación de menor producción e inhibición causa una profunda deficiencia de surfactante.⁸

Una vez que ha ocurrido la lesión pulmonar aguda, el proceso de reparación puede causar resolución completa o fibrosis progresiva. El factor crítico para ello es la gravedad de la lesión en el lado epitelial de la membrana alveolocapilar. Los neumocitos epiteliales II comienzan a proliferar desde la fase más temprana del proceso de reparación en un intento por recuperar la membrana basal denudada. Si el daño a la membrana basal no es grave, es más probable que las células tipo II tengan éxito. Una vez reparada la membrana basal, los neumocitos epiteliales participan en la remoción de líquido y detritos de los espacios alveolares, así como en la síntesis de nuevo surfactante. Con el tiempo, las células nuevas se diferencian en células tipo I y restablecen la delgada estructura de la membrana que es crítica para el proceso de intercambio de gases.

Si las células epiteliales y la membrana basal han sido lesionadas en forma grave, ocurrirá fibrosis intersticial e intralveolar aguda y progresiva. La fibrosis se presenta cuando los fibroblastos, que son controlados por factores de crecimiento (muchos derivados de los macrófagos) y que usan probablemente una matriz de fibrina y fibronectina como base, invaden el exudado, y en él proliferan y sintetizan colágeno (tipo I), elastina y otros componentes de la matriz. La arquitectura pulmonar normal es remplazada en forma progresiva por tejido fibroso que deteriora en forma severa el intercambio de gases.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los signos clínicos del edema pulmonar causado por aumento en la permeabilidad son un poco diferentes de los del edema pulmonar cardiogénico. Suele existir menor actividad simpática y, cuando existe cianosis, es causada por hipoxemia arterial. Cuando la sepsis es la causa del edema pulmonar la piel puede estar caliente en lugar de fría, húmeda y pálida, y el pulso puede ser hiperdinámico.

Independientemente de la etiología y patogenia subyacentes, las características clínicas y fisiológicas del SIRPA son semejantes. Los datos clínicos incluyen disnea y taquipnea, con un patrón respiratorio caracterizado por disminución del volumen corriente y aumento de la frecuencia respiratoria. Suele requerirse de la ventilación mecánica por la incapacidad del paciente para mantener una ventilación por minuto adecuada, por el aumento importante en el trabajo respiratorio y por la hipoxemia grave que suele ser refractaria al aumento en la cantidad de oxígeno inspirado.

Es típico que la radiografía de tórax demuestre un proceso de ocupación alveolar difuso y simétrico. Cuando se realiza tomografía computada, la distribución de los espacios ocupados suele observarse menos simétrica. En las radiografías que se realizan en posición supina suele apreciarse un mayor grado de consolidación en las zonas posteriores del pulmón; sin embargo, esta distribución puede revertirse cambiando al paciente a la posición prona durante algunas horas. En esta última posición aumenta la consolidación en las áreas anteriores (dependientes de la gravedad) y las posteriores muestran mejor ventilación. Este dato demuestra la contribución de las fuerzas de Starling (i.e., presión capilar) a la gravedad del edema en el caso de aumento en la permeabilidad.

El intercambio gaseoso en el SIRPA se caracteriza al principio por hipoxemia que es relativamente refractaria al aumento en las concentraciones de oxígeno inspirado, lo que implica la presencia de cortocircuitos intrapulmonares. Estas son consecuencia principalmente de colapso alveolar difuso con microatelectasias. Se cree que el colapso alveolar difuso es causado por alteraciones en el surfactante, una sustancia que normalmente ayuda a mantener la distensión alveolar al reducir la tensión superficial en la interfase aire-líquido del pulmón.

Al principio la presión arterial de bióxido de carbono (PaCO_2) es baja o se mantiene dentro del rango normal, con sólo un pequeño aumento en la ventilación minuto. Sin embargo, la relación espacio muerto a volumen corriente (VD/VT) tiende a aumentar durante el tiempo, por lo que se requiere una ventilación por minuto cada vez mayor para mantener una PaCO_2 normal. En algunos casos el aumento en la VD/VT es tan importante que no puede evitarse la hipercapnia a pesar de que la ventilación por minuto se aumente al máximo. El aumento en el espacio muerto fisiológico se debe a daño en el lecho capilar pulmonar, con lo que se crean regiones de alta ventilación en relación con la perfusión. Otra causa del aumento en el requerimiento de la ventilación por minuto en el SIRPA es la presencia de una mayor producción de bióxido de carbono por el hipermetabolismo. La alta relación VD/VT del SIRPA se resuelve en forma muy lenta y, junto con la reducción en la complianza pulmonar que impone una carga sobre la respiración espontánea, es responsable de que con frecuencia se requiera ventilación mecánica durante periodos muy prolongados. Es frecuente que el apoyo ventilatorio deba continuarse a pesar de que la hipoxemia haya mejorado lo suficiente para que sólo se requiera un modesto aumento en la concentración inspirada de oxígeno.

La mecánica pulmonar en el SIRPA se caracteriza principalmente por reducción en la complianza pulmonar (mayor elastancia), por lo que se requieren mayores presiones transpulmonares para alcanzar una ventilación corriente normal. En las etapas tempranas del SIRPA, cuando predomina el edema, mucho de la presión de distensión que se necesita para inflar el pulmón es necesaria para abrir los aveolos colapsados. De hecho, la complianza pulmonar (la pendiente de la curva presión-volumen) puede estar dentro del rango normal si se mide después de que estos alveolos colapsados han sido distendidos. Sin embargo, existe una reducción significativa en la complianza al evolucionar el padecimiento, cuando predomina la fibrosis alveolar. Esta reducción aparente puede ser causada por un engrosamiento difuso de la membrana alveolocapilar como resultado de fibrosis o por pérdida de un gran porcentaje de unidades alveolocapilares disponibles para la ventilación. Se ha sugerido que la mecánica pulmonar

alterada en el SIRPA se conceptualiza mejor si se considera como causada por un pulmón pequeño, más que por un pulmón rígido.⁹ También se observa en el SIRPA aumento en la resistencia de las vías aéreas que responde a broncodilatadores inhalados.¹⁰

Además de su efecto sobre la relación VD/VT, los cambios en la vasculatura pulmonar en el SIRPA son también resultado de aumento en las resistencias de los vasos pulmonares y de hipertensión pulmonar. De hecho, la presión arterial pulmonar está elevada en casi todos los pacientes con SIRPA moderado a severo. La etiología de la hipertensión pulmonar en este síndrome parece ser multifactorial; sin embargo, una causa importante puede ser la presencia de pequeños trombos en la arteria pulmonar. Estos trombos pueden demostrarse por medio de una angiografía pulmonar realizada en la cama del paciente. La patogenia de los trombos en el SIRPA no es clara, pero es probable que se formen in situ.

Muchos pacientes con SIRPA tienen ciertos indicios de coagulación intravascular acelerada.¹¹ Sin embargo, a pesar de la importancia aparente de los trombos para producir hipertensión pulmonar, no se ha determinado si la anticoagulación es benéfica en los pacientes con SIRPA.

El manejo de los pacientes con SIRPA se discute con detalle en la Subsección VIII.

EVOLUCION

Aunque el grado de lesión pulmonar en el SIRPA se relaciona con el pronóstico, otros parámetros predicen en forma más exacta la evolución. Esta observación no es sorprendente porque el SIRPA es casi siempre parte de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Con frecuencia no es clara la causa del síndrome, pero las posibilidades incluyen bronconeumonía, traslocación de productos bacterianos a través del intestino y liberación persistente de mediadores endógenos en ausencia de infección activa. La sepsis, que con frecuencia se asocia con vasodilatación que no responde a vasoconstrictores, es la causa más frecuente de muerte durante la enfermedad. Como resultado de la disponibilidad de técnicas excelentes para el apoyo ventilatorio, la insuficiencia respiratoria es causa de muerte en solo el 10 por ciento de los casos en fase temprana y el 18 por ciento de los más avanzados. Este hecho destaca la importancia de la disfunción en otros sistemas, como la falla hemodinámica con choque refractario o la insuficiencia renal progresiva, como causa de morbilidad. Los datos sugieren que la evolución de los pacientes con SIRPA puede estar mejorando, quizá como consecuencia de un mejor tratamiento.¹²

La mortalidad está determinada sobre todo por el número de sistemas que fallan. De acuerdo con Knaus y Wagner, la mortalidad aumenta en forma proporcional con el número de órganos disfuncionantes y el número de días de la disfunción¹³ [ver figura 4]. Existe una mayor mortalidad en los pacientes mayores de 65 años. Por ejemplo, cuando ha existido un solo órgano insuficiente durante 5 días en un paciente menor de 65 años la mortalidad es de 27 por ciento, y en un paciente mayor de 65 años, de 48 por ciento. De igual modo, la falla de dos órganos durante 2 días causa una mortalidad del 47 por ciento en enfermos menores de 65 años y de 73 por ciento en pacientes mayores de esa edad. La disfunción de tres o más órganos durante 5 días en pacientes de cualquier edad se asocia con una mortalidad de 97 por ciento.

Estos datos proporcionan una guía útil para tomar decisiones en pacientes con enfermedad catastrófica.

Figura 4
Tasas de mortalidad en SIRPA

Si el paciente sobrevive a la enfermedad aguda que causó el SIRPA, el pronóstico para la recuperación de la función pulmonar es bueno. Los factores que se asocian con mala evolución funcional pulmonar son la gravedad del SIRPA, la menor complianza y la duración de la ventilación con presión positiva.^{14,15} La función pulmonar mejorará con rapidez durante las primeras semanas, y después en forma más lenta durante un periodo de hasta 2 años. Los signos y síntomas comunes incluyen disnea con el ejercicio, tos, sibilancias y estertores persistentes. Las pruebas de función pulmonar pueden demostrar la presencia de enfermedad restrictiva, obstructiva, con frecuencia con mayor reactividad de las vías respiratorias, o menor capacidad de difusión. Un año o más después del inicio del SIRPA, más del 75 por ciento de los pacientes tienen función respiratoria normal o sufren solo daño leve.

Causas diversas de edema pulmonar

LESIONES NEUROLÓGICAS

El edema pulmonar puede ser secundario a diversas lesiones al sistema nervioso central, incluyendo las convulsiones tipo gran mal, el traumatismo craneoencefálico, la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia intracerebral y el hematoma subdural. El común denominador en estos padecimientos del SNC es que son graves y ocurren en un momento específico en el tiempo. Lo más frecuente es que el edema pulmonar sea agudo, ocurriendo minutos a horas después del evento en el SNC. En ocasiones puede presentarse una evolución más tardía y gradual, en un periodo de varios días. La patogenia del edema pulmonar neurogénico no está bien comprendida. La forma aguda, que es la más frecuente, puede ser causada en parte por una actividad simpática intensa asociada con hipertensión sistémica, acúmulo central del volumen sanguíneo y constricción de las venas pulmonares. Esta combinación de factores puede ocasionar un aumento extraordinario, casi siempre transitorio, en la presión capilar pulmonar, y edema pulmonar con patrón cardiogénico predominante. Se cree que el aumento en la permeabilidad causado por lesión mecánica inducida por presión a los capilares pulmonares o quizá el control del SNC sobre la permeabilidad de los capilares pulmonares puede participar en el edema pulmonar neurogénico.¹⁶

Clínicamente, el edema pulmonar neurogénico suele diagnosticarse por su asociación con una lesión dramática del SNC. El principal diagnóstico diferencial es la lesión por aspiración pulmonar. A diferencia del edema neurogénico, la neumonitis química secundaria a aspiración suele persistir por más de algunos días y se complica con una infección bacteriana secundaria. Si el proceso pulmonar se aclara con rapidez (i.e, en unos días) el diagnóstico más probable será edema pulmonar neurogénico. El tratamiento

del edema pulmonar neurogénico es sobre todo de sostén. No deben usarse diuréticos si no existe hipervolemia, por el riesgo de desarrollar una hipotensión hipovolémica que podría agravar la lesión del SNC en el caso de aumento de la presión intracraneal.

EXPOSICION A GRANDES ALTURAS

Se ha demostrado que se presenta edema pulmonar por altura entre los 2,500 y 5,000 m (8,202 a 16,404 pies) sobre el nivel del mar, con una incidencia de 0.5 a 15 por ciento, dependiendo de factores como la edad, el sexo y la velocidad de ascenso.¹⁷ También puede ocurrir en personas que residen a gran altura y que regresan después de algunos días de estancia en un sitio a una altitud más baja.¹⁷ El inicio de los síntomas suele ser gradual, pero ocurre entre 48 y 96 horas de estar a gran altura. El edema pulmonar fulminante puede ser precedido de síntomas menos severos de enfermedad aguda de las montañas. La distribución del edema pulmonar puede ser difusa o asimétrica. La principal alteración fisiopatológica del edema pulmonar por altura parece ser el aumento en la permeabilidad capilar. El mecanismo de este aumento de permeabilidad es incierto, pero se ha sugerido que la importante vasoconstricción pulmonar inducida por hipoxia causa aumento en la perfusión de las porciones menos obstruidas del lecho vascular, lo que ocasiona lesión endotelial.¹⁷ La evidencia de este mecanismo proviene de la observación de que individuos que han experimentado edema pulmonar de altura tienen una respuesta de vasoconstricción pulmonar hipóxica más exagerada que individuos que no han tenido este padecimiento. Es posible que en el mecanismo participen mediadores edematogénicos liberados a partir de las células inflamatorias o endoteliales.¹⁷

El riesgo de edema pulmonar puede disminuirse ascendiendo en forma lenta y estable. Además, se ha demostrado que la nifedipina previene el edema pulmonar por altura en personas susceptibles.¹⁷ Cuando se presentan síntomas de enfermedad aguda de las montañas, el descenso también disminuye el riesgo de edema pulmonar. Una vez que el edema pulmonar se ha desarrollado, es obligatoria la administración de oxígeno y el descenso inmediato, que pueden salvar la vida. Incluso el descender unos cientos de metros puede ser benéfico. Se ha demostrado que la inhalación de óxido nítrico mejora la oxigenación arterial y puede ser útil en pacientes que no pueden ser evacuados a una altitud menor.¹⁸ Los individuos que han sufrido edema pulmonar por altura tienen mayor riesgo de recurrencia y deben evitar las grandes alturas.

REEXPANSION DE UN PULMON COLAPSADO

La reexpansión rápida de un pulmón colapsado puede causar edema ipsilateral o, en ocasiones, bilateral.¹⁹ El riesgo de edema pulmonar por reexpansión después de evacuar un neumotórax o un derrame pleural se relaciona con la cantidad de aire o líquido en el espacio pleural, la duración del colapso y la rapidez de la reexpansión. El desarrollo de una presión pleural negativa muy alta durante la eliminación del aire o líquido, que causa reducción marcada en la presión hidrostática del intersticio, puede ser importante en la patogenia del edema pulmonar por reexpansión. La alta concentración de proteínas en el líquido del edema sugiere que existe aumento en la permeabilidad de la membrana. Esta

mayor permeabilidad puede ser causada en parte por estiramiento mecánico y deformación de los poros endoteliales o por formación de radicales tóxicos del oxígeno durante la reperfusión del pulmón que se expande con rapidez.¹⁹ La depleción del surfactante en el pulmón colapsado puede participar en la reducción de la presión hidrostática intersticial durante la reexpansión. El riesgo de edema por reexpansión pulmonar es muy bajo durante la evacuación de un neumotórax que ha estado presente durante un día o menos. En el caso de un neumotórax que tiene más de un día de duración, la evacuación por medio de un sello de agua, más que por la aplicación de presión negativa, puede disminuir el riesgo de edema. La eliminación del líquido pleural no suele causar edema pulmonar a menos que se extraiga 1.0 a 1.5 L de líquido en forma rápida. Se ha sugerido que puede extraerse cualquier cantidad de líquido con seguridad si la presión pleural se mantiene a un nivel por arriba de -20 cm H₂O.²⁰ Sin embargo, no es seguro que esta técnica prevenga siempre el edema pulmonar por reexpansión; por lo tanto, es aconsejable eliminar los derrames en forma gradual y durante varias horas. El tratamiento del edema pulmonar por reexpansión es de sostén. No existen evidencias de que los diuréticos sean benéficos.

OBSTRUCCION DE LAS VIAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

Se ha reportado que ocurre edema pulmonar después de episodios de obstrucción de las vías respiratorias superiores causados por laringoespasmo posextubación, tumores, estrangulación o apnea obstructiva del sueño.²⁰ Se piensa que la patogenia está relacionada con el desarrollo de presiones negativas intrapleurales muy altas (-50 a -100 cm H₂O) por el esfuerzo inspiratorio vigoroso contra la vía respiratoria obstruida (maniobra de Müller). La presión negativa intrapleural tan alta disminuye la presión hidrostática intersticial, aumenta el retorno venoso e impone un aumento en la poscarga del ventrículo izquierdo. Además, esta presión puede causar activación simpática intensa, hipertensión sistémica y acúmulo central del volumen sanguíneo. Estos factores en conjunto pueden causar edema pulmonar agudo al aumentar el gradiente de presión transcapilar (i.e., la diferencia entre la presión capilar y la presión hidrostática intersticial). El padecimiento se resuelve con rapidez.

MEDICAMENTOS

Puede ocurrir edema pulmonar no cardiogénico después de la administración de diversas sustancias [ver *tabla 2*]. Puede presentarse edema pulmonar agudo después de la inyección intravenosa de heroína y otros narcóticos.²¹ Debido a que el líquido de edema tiene una alta concentración de proteínas, se ha sugerido que un defecto en la permeabilidad puede ser un factor patogénico, pero este hallazgo podría ser causado por un aumento extremo y transitorio en la presión capilar provocado por un mecanismo neurogénico. El inicio suele ser pocas horas después del uso de narcóticos, pero en ocasiones puede retrasarse hasta por 24 horas. Además de las características clínicas y radiográficas del edema pulmonar, existen los signos típicos de la intoxicación por narcóticos, como constricción pupilar, disminución en la respiración y alteración de las funciones mentales. La fiebre y la leucocitosis no necesariamente indican la presencia de una infección. Como en el caso del edema pulmonar, el principal diagnóstico diferencial es la broncoaspiración por la alteración en el nivel de conciencia.

Tabla 2 Medicamentos asociados con edema pulmonar agudo

• Narcóticos • Cocaína • Salicilatos • Antiinflamatorios no esteroides • Naloxona • Amiodarona (después de la anestesia general) • Diuréticos tiacídicos • Agentes tocolíticos • Protamina	• Citarabina • Metotrexate intratecal • Bleomicina • Dextrán • Medio de contraste • Etclorovinol • Fenotiacinas • Colchicina • Interleucina-2 • Insulina

El tratamiento es de sostén y debe incluir la intubación con ventilación mecánica, tanto para garantizar un adecuado apoyo ventilatorio como para proteger las vías respiratorias contra la aspiración. El papel de la naloxona es dudoso. Es un hecho que un paciente que sufre una sobredosis de narcóticos y presenta hipotensión o bradicardia que ponen en peligro la vida debe recibir naloxona. Si se administra naloxona a un paciente que no responde, está hipopneico y que no requiere intubación por edema pulmonar, puede evitarse la intubación. Por el contrario, un enfermo que se intuba en forma urgente por edema de pulmón y que después se estabiliza desde el punto de vista hemodinámico, puede ser manejado mejor dejando que la intoxicación por narcóticos se revierta en forma gradual, y no en forma precipitada. No existen evidencias de que la naloxona ayude a agilizar la resolución del edema pulmonar inducido por narcóticos. De hecho, se ha reportado que la naloxona causa edema pulmonar.²¹ Aún más, la reversión aguda de la intoxicación por narcóticos en un adicto crónico puede causar agitación, actividad simpática importante y una evolución clínica menos estable.

La cocaína causa también edema pulmonar agudo, por lo general cuando se usa la cocaína base libre.²² La fisiopatología del proceso no es clara. Al igual que la heroína, la cocaína provoca edema pulmonar con alta concentración de proteínas, lo que sugiere lesión de las células endoteliales y aumento en la permeabilidad capilar. Sin embargo, como se ha sugerido en el caso de la heroína, es posible que la cocaína produzca activación simpática extrema con aumento importante en la presión capilar que pudiera provocar un incremento transitorio en la fuga de proteínas a través de la membrana capilar. La cocaína causa también vasoconstricción coronaria, con isquemia o infarto del miocardio, lo que puede ocasionar edema pulmonar.

Reconocimientos

Figura 2 Talar Agasyan.

Figura 3 Dana Burns-Pizer.

Figura 4 Talar Agasyan.

Bibliografia

1. Speroff T, Dawson NV, et al: The effectiveness of right heart catheterization in the care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. JAMA 276:889, 1996
2. Kollef MH, Schuster DP: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 332:27, 1995 [PMID 7646623]
3. Moss M, Bucher B, Moore FA, et al: The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. JAMA 275:50, 1996 [PMID 8531287]
4. Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, et al: Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. Am J Respir Crit Care Med 155:1187, 1997 [PMID 9105054]
5. Meduri GU: The role of the host defence response in the progression and outcome of ARDS: pathophysiological correlations and response to glucocorticoid treatment. Eur Respir J 9:2650, 1996
6. Fuchs-Buder T, de Moerloose P, Ricou B, et al: Time course of procoagulant activity and D dimer in bronchoalveolar fluid of patients at risk for or with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 153:163, 1996 [PMID 8542111]
7. Arias-Diaz J, Vara E, Garc'a C, et al: Tumor necrosis factor- α -induced inhibition of phosphatidylcholine synthesis by human type II pneumocytes is partially mediated by prostaglandins. J Clin Invest 94:244, 1994 [PMID 8040266]
8. Gunther A, Siebert C, Schmidt R, et al: Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. Am J Respir Crit Care Med 153:176, 1996 [PMID 8542113]
9. Pelosi P, Crotti S, Brazzi L, et al: Computed tomography in adult respiratory distress syndrome: what has it taught us? Eur Respir J 9:1055, 1996

10. Wright PE, Carmichael LC, Bernard GR: Effect of bronchodilators on lung mechanics in the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Chest* 106:1517, 1994 [PMID 7956413]
11. Hasegawa N, Husari AW, Hart WT, et al: Role of the coagulation system in ARDS. *Chest* 105:268, 1994 [PMID 8275746]
12. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, et al: Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *Jama* 273:306, 1995 [PMID 7815658]
13. Knaus W, Wagner DP: Multiple systems organ failure: epidemiology and prognosis. *Crit Care Clin* 5:221, 1989 [PMID 2650815]
14. Suchyta MR, Elliott CG, Jensen RL, et al: Predicting the presence of pulmonary function impairment in adult respiratory distress syndrome survivors. *Respiration* 60:103, 1993 [PMID 8341851]
15. McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME, et al: Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 150:90, 1994 [PMID 8025779]
16. Simon RP: Neurogenic pulmonary edema. *Neurol Clin* 11:309, 1993
17. Hultgren HN: High-altitude pulmonary edema: current concepts. *Annu Rev Med* 47:267, 1996
18. Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, et al: Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 334:624, 1996 [PMID 8592525]
19. Tarver RD, Broderick LS, Conces DJ Jr: Reexpansion pulmonary edema. *J Thoracic Imaging* 11:198, 1996
20. Kollef MH, Pluss J: Noncardiogenic pulmonary edema following upper airway obstruction: 7 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 70:91, 1991 [PMID 2005779]
21. Parsons PE: Respiratory failure as a result of drugs, overdoses, and poisonings. *Clin Chest Med* 15:93, 1994
22. Albertson TE, Walby WF, Derlet RW: Stimulant-induced pulmonary toxicity. *Chest* 108:1140, 1995 [PMID 7555128]
23. Katzenstein A-LA, Askin FB: Acute lung injury patterns: diffuse alveolar damage, acute interstitial pneumonia, bronchitis obliterans-organizing pneumonia. *Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease*. Katzenstein A-LA, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1990

Figuras

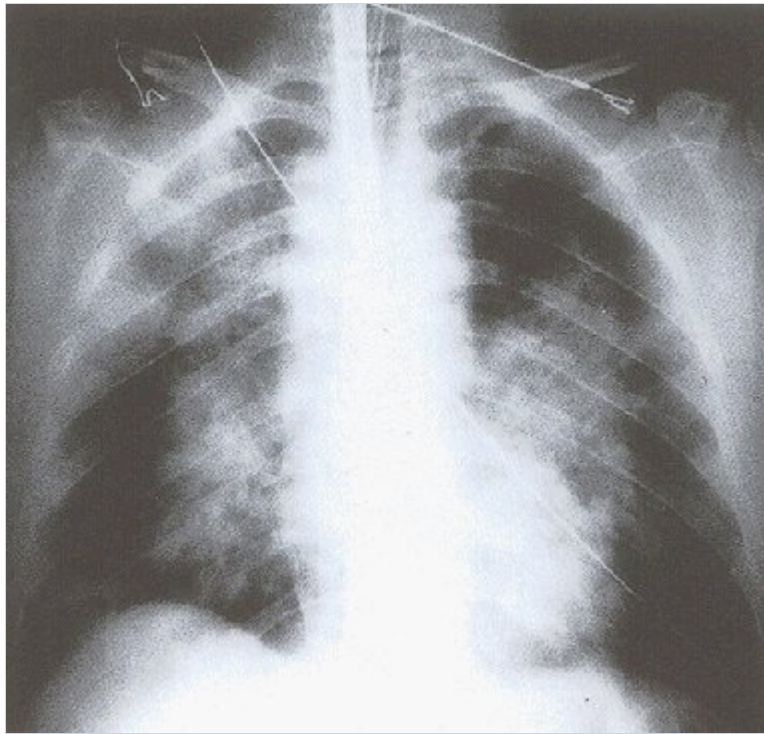


Figura 1 Patrón radiográfico en alas de murciélago En esta radiografía de tórax se observa un infiltrado en alas de murciélago, característico del edema agudo de pulmón.

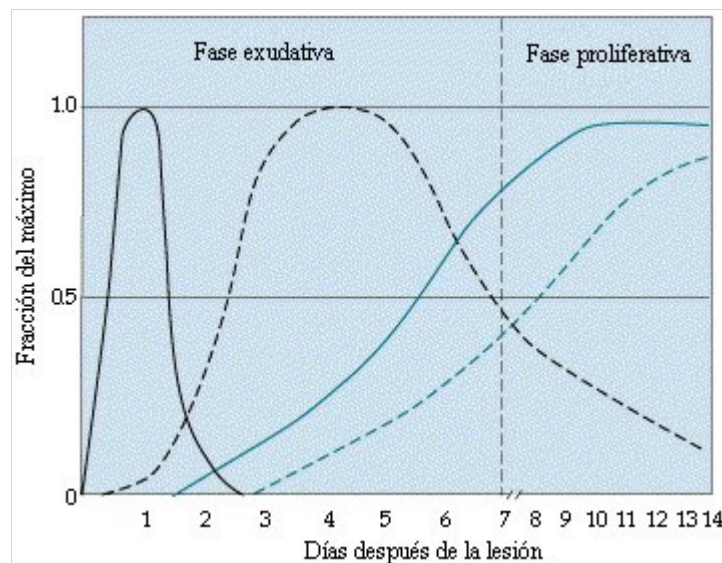


Figura 2 Cambios patológicos en el SIRPA Se muestra la evolución en el tiempo para los diversos cambios patológicos que ocurren en las fases exudativa y proliferativa del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA). Nótese la discontinuidad en el eje horizontal. La curva negra continua representa edema, la curva negra discontinua, membranas hialinas, la curva azul continua, inflamación intersticial, y la curva azul discontinua, fibrosis. 23

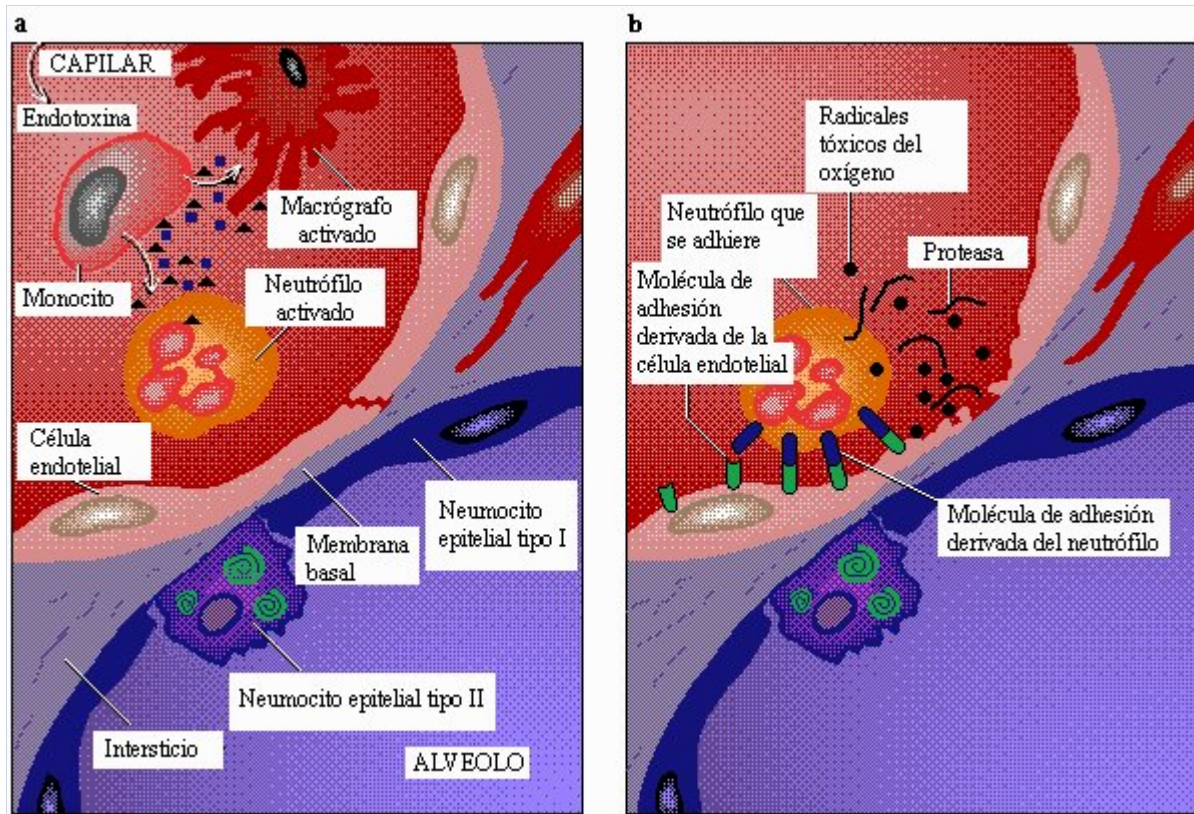


Figura 3a Lesión en el SIRPA (a) El primer sitio de lesión en el SIRPA es el endotelio de los capilares pulmonares. La endotoxina estimula la liberación de varios mediadores, como fragmentos activados del complemento, factores de la coagulación, y factor de necrosis tumoral y otras citocinas de monocitos. Estos mediadores actúan como activadores y secretagogos para neutrófilos y otros monocitos, causando agregación y embolización de estas células en la vasculatura pulmonar. (b) Los neutrófilos se adhieren al endotelio por medio de receptores específicos de los neutrófilos (integrinas y L-selectina) y receptores del endotelio (molécula de adhesión intercelular-1 [ICAM-1] y selectina E y P), y liberan oxidantes dañinos, enzimas proteolíticas y metabolitos del ácido araquidónico, lo que provoca disfunción y destrucción de la célula endotelial y denudación del lado endotelial de la membrana basal

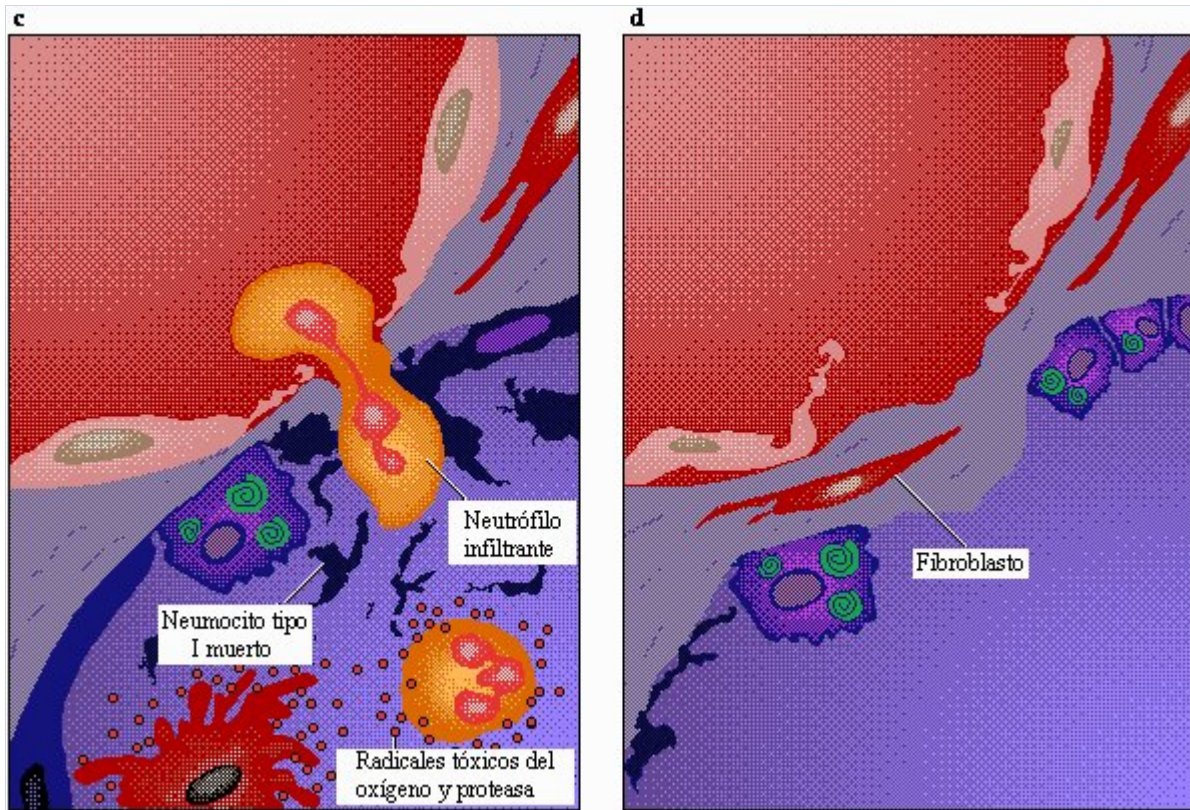


Figura 3b Lesión en el SIRPA El segundo sitio de lesión es el epitelio alveolar. Los neutrófilos penetran en la membrana alveolocapilar y, junto con los macrófagos alveolares epiteliales, liberan oxidantes y enzimas proteolíticas. Como resultado, los neumocitos tipo I mueren, denudando el lado alveolar de la membrana basal, y el alvéolo se llena con exudado proteináceo y detritos celulares. (d) En respuesta a la muerte de los neumocitos tipo I, los neumocitos tipo II comienzan a proliferar en un intento por recubrir la membrana basal denudada. Si la lesión a las células epiteliales y a la membrana basal es severa, ocurre fibrosis intersticial progresiva e intralveolar. Los fibroblastos, que son controlados por factores de crecimiento (muchos derivados de macrófagos), invaden el exudado, en donde proliferan y sintetizan colágena (tipo I), elastina y otros componentes de la matriz. La arquitectura pulmonar normal es remplazada en forma progresiva (alrededor de dos semanas después del inicio) por tejido fibroso que altera en forma grave el intercambio de gases.

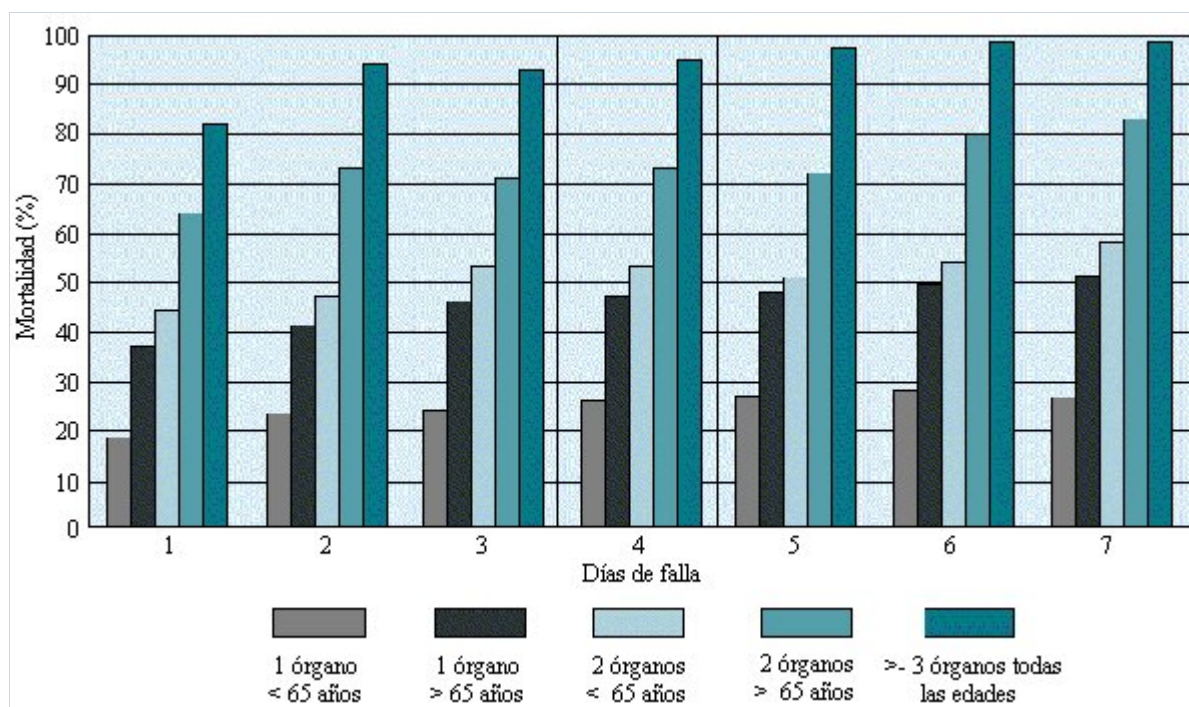


Figura 4 Tasas de mortalidad en SIRPA En los pacientes con SIRPA, el número de órganos insuficientes y la edad del paciente tienen mayor influencia sobre la mortalidad que el número de días de falla orgánica.