

# revista colombiana de neumología

ISSN - 0121 - 5426  
TARIFA POSTAL REDUCIDA No.962

VOLUMEN 17 N°3, OCTUBRE DE 2005



## XI Congreso Colombiano de Neumología II Congreso Colombiano de Cirugía de Tórax

Asma  
Cirugía de Tórax  
Cuidado Crítico  
Endoscopia  
Enfermedad Intersticial  
Enfermedad Neoplásica  
Fisioterapia  
Ocupacionales  
Medio Ambiente  
Músculos Respiratorios  
Enfermedades Vasculares  
EPOC  
Fisiología  
Infecciones Pulmonares  
Pleura  
Rehabilitación Pulmonar  
Sueño  
Tabaquismo  
Tuberculosis  
Transplante Pulmonar  
Ventilación Mecánica

### Invitación



FECHA LÍMITE PARA RECEPCIÓN DE TRABAJOS  
30 de Julio del 2.005

#### INFORMACIÓN

Telefax: (091) 6231868 - (091) 6231803  
Correo Electrónico: congreso2005@etb.net.co  
Carrera 16A # 80-74 Oficina 404  
Bogotá D.C. Colombia

Hotel Tequendama - Bogotá D.C.  
13 al 16 de Octubre del 2005

2  
0  
0  
5

# Resección de las metástasis pulmonares en cáncer colo-rectal

## Factores que influyen en la sobrevida

### *Resection of pulmonary metastasis in colo-rectal cancer, factors that influence in the survival*

Jorge Ramón Lucena Olavarrieta\*

#### RESUMEN

**Objetivos:** evaluar los factores pronósticos y definir los subgrupos de pacientes que se beneficiaron con la resección de las metástasis pulmonares.

**Pacientes Métodos:** entre 1978 a 2004, 125 pacientes, con metástasis pulmonares por cáncer colo-rectal fueron sometidos a resección quirúrgica. El seguimiento promedio fue de 32,4±3,2 meses. Criterios de inclusión: pacientes sin recurrencia extratorácica, no más de tres lesiones, función cardiorrespiratoria adecuada.

La lobectomía fue el procedimiento más frecuente. Se realizó el análisis uni y multivariado con la prueba de regresión de Cox, con valores de  $p = 0.05$ .

**Resultados:** el 54,4% correspondió al sexo masculino ( $n = 68$ ), promedio para la edad  $53,04 \pm 11,5$  años. La sobrevida total fue en promedio de 33 meses, con porcentajes a los tres y cinco años de 47 y 27%. El tamaño de la metástasis, la extensión de la resección y el intervalo libre de enfermedad resultaron factores independientes en relación con el pronóstico. El análisis de los subgrupos definió dos variables relevantes para la clasificación en cuanto al pronóstico: pacientes con metástasis de tamaño de  $3.75 \pm 2,3$  cm o menos, con un intervalo libre de enfermedad de más de 10 meses; y pacientes con grandes metástasis e intervalo libre corto. El promedio de sobrevida a los 5 años fue de 45 meses y 39% en el primer grupo, y 24 meses y menos del 11% en el segundo.

**Conclusiones.** El análisis de subgrupos proporciona criterios para la selección de la resecciones pulmonares en el cáncer colo-rectal y permite sugerir estratificarlos en alto o bajo riesgo, pues son estos últimos quienes se benefician mejor con la cirugía.

**Palabras Claves.** Resección pulmonar, metástasis, alto riesgo, lobectomía, sobrevida.

#### ABSTRACT

The aim of this study was evaluate clinically relevant prognostic factors and to define a subgroup of patients who would most benefit from such surgery.

**Patients and methods:** 125 patients with pulmonary metastases from colorectal cancer underwent lung resections. Median follow-up was 32,4±3,2 months. Patients who had no evidence of recurrent extrathoracic disease, no more than three metastases on either side, lobectomy as the maximal surgical procedure, and adequate cardiorespiratory function were eligible for surgery. Univariate and multivariate Cox regression, and classification and regression tree subgroup analyses were performed,  $p = 0.05$ .

**Results:** men 54,4% (1,19 / 1). Median age 53,04±11,5 years. Overall median survival was 33 months, with 3 and 5 years survival rates of 47 and 27 per cent respectively. Size of metastases and extent of resection were identified as independent prognostic factors. Primary tumour stage was significant in univariate analysis. Subgroup analysis defined two statically relevant prognostic groups: patients with maximum metastasis size of 3.75 cm or less with a disease-free interval of more than 10 months and patients with larger metastases and a shorter disease-free interval. Median survival and 5 year survival were 45 months and 39 per cent in the former group, and 24 months and less than 11 per cent in the latter.

**Conclusion:** subgroup analysis provided criteria for the selection of patients for resection of lung metastases from colorectal cancer and differentiated between those at high or low risk or early tumour progression; the later patients would benefit most from surgery.

**Key Words.** survival, resection, pulmonary metastases, colorectal cancer, recurrent, extrathoracic disease lobectomy.

#### INTRODUCCIÓN

Alrededor del 10% de los cánceres colo-rectales presentan metástasis localizadas en el pulmón, solamente el 2 al 4% de los pacientes con recurrencia de este tipo de neoplasia tienen metástasis pulmonares

(1, 2). Las opciones para su tratamiento incluyen: cirugía y quimioterapia.

Los criterios oncológicos para la resección quirúrgica se basan en: tipo histológico del tumor, estado de salud y factores de pronóstico. Los resultados de la

\* Profesor Titular de Cirugía. Cátedra de Técnica Quirúrgica Escuela Luis Razetti Facultad de Medicina Universidad Central de Venezuela  
Correspondencia. Jorge Lucena. Cátedra de Técnica Quirúrgica primer piso del Instituto Anatómico José Izquierdo Ciudad Universitaria Caracas, Venezuela, Correo electrónico. Jorge\_Lucena@Yahoo.com.

cirugía están determinados por la recidiva local y la diseminación a distancia (**MT**); particularmente la localizada en el hígado y la presencia de metástasis pulmonares.

Los datos publicados hasta la fecha sobre los factores pronósticos luego de la resección de las metástasis en el cáncer colo-rectal son contradictorios. Adicionalmente, las indicaciones para la quimioterapia en sus diferentes modalidades no han sido bien establecidas. Numerosos estudios fallan en la estratificación por subgrupos de los pacientes y omiten en el análisis las variables oncológicas básicas (3).

El propósito de esta investigación es el analizar los datos recolectados prospectivamente de un grupo de pacientes con este diagnóstico, de la sección de Cirugía Torácica no Cardíaca del Servicio de Cirugía General número 1 en el Hospital Universitario Miguel Pérez Carreño de Caracas, Venezuela e identificar los factores determinantes en el pronóstico luego de la resección de las metástasis pulmonares.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Entre octubre de 1978 y diciembre de 2004, se estudiaron prospectivamente 125 pacientes con diagnóstico de metástasis pulmonares de cáncer colo-rectal; que fueron sometidos a resección quirúrgica tanto por Cirugía Convencional (**CC**) como por Cirugía Vídeo – Torácica (**CVT**).

Los criterios oncológicos para ingresar al estudio fueron: presencia de un máximo de tres metástasis en algunos de los dos pulmones, identificadas por Tomografía Axial Computarizada (**TAC**), Ultrasonografía (**USG**) o Resonancia Magnética Nuclear (**RMN**). Completa resección del tumor primario, sin evidencias de recurrencia extratorácicas a la colonoscopia, TAC abdominal o pélvico, adecuada función cardiorespiratoria como mínimos requerimientos para realizar las resecciones anatómicas (lobectomía) o extra-anatómicas (atípicas-transegmentectomías-subsegmentectomías). No se excluyeron del análisis aquellos pacientes sin intervalo libre de enfermedad o con metástasis pulmonares bilaterales.

La posibilidad de realizar la resección pulmonar mediante toracotomía **CC** o **CVT** fue valorada por espirometría y evaluación cardiovascular.

Las alteraciones funcionales presentes (**EPOC**) fueron tratadas médicamente y se indicó fisioterapia respiratoria (espirometría incentiva-percusión torácica y drenaje postural) en el preoperatorio.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recolectados prospectivamente fueron analizados e interpretados utilizando el paquete estadístico BMDP ( BMDP Statistical Software, Los Ángeles, California, USA). La curva de supervivencia fue calculada de acuerdo a la prueba de Kaplan Meier (4) y la diferencia entre grupos fue examinada por la prueba de rangos.

Los valores de las variables continuas fueron determinados maximizando los rangos para lograr la diferenciación óptima entre alto y bajo riesgo como factores pronóstico entre los grupos. Las variables discretas fueron agrupadas en forma binaria dependiendo de su tipo. La prueba de Cox fue utilizada en el análisis de múltiples variables.

El árbol de clasificación y regresión (CART) fue realizado para poder determinar el pronóstico en los subgrupos usando todas las covariables en un análisis múltiple,  $p < 0,05$  fue consideradas de significación (5, 6).

## RESULTADOS

125 intervenciones para reseccionar las metástasis fueron realizadas en igual número de pacientes con historia de cáncer colónico 56 (44,8%) o rectal 69 (55,2%). 57 pacientes pertenecían al sexo femenino (45,6%) y 68 al masculino (54,4%), con un promedio de edad de  $53,04 \pm 11,5$  años (rango 33-82). Los niveles de antígeno carcinoembrionario (**ACE**) se determinaron en 79 pacientes (63,2%). (Tabla 1).

El 88% de los tumores primarios estaban localmente avanzados (PT 3/4). Adenopatías metastásicas (pN1/2) se detectaron en 47 pacientes (37,6%) y en 25 (20%) las metástasis eran sincrónicas con el tumor primario (12 hepáticas y pulmonares combinadas, y 13 pulmonares únicas), La estadificación fue realizada siguiendo la clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) estadios I-IV (3).

115 (92,%) intervenciones fueron realizadas por **CC** y 10 por **CVT** (8%). 115 intervenciones fueron realizadas mediante toracotomía; posterolateral 91:108 en un solo lado y la esternotomía en 7:108 para el abordaje bilateral simultáneo; 10 operaciones fueron toracotomías secuenciales por metástasis sincrónicas.

El estudio histopatológico de la pieza y los nódulos metastásicos reseccionados fueron realizado de acuerdo a la clasificación TNM y UICC basándose en la 5 edición del año 1997 (3).

**Tabla 1.** Variables incluidas en los diferentes tipos de análisis uni y múltivariado.

- Invasión por tumor primario (pT1 / 2 vs. pT3 / 4).
- Tumor primario ganglios involucrados (pN0 vs. pN 1 /2)
- Metástasis a distancia (pM0 vs. pM1)
- Estadio del tumor primario UICC I / II vs. III/ IV
- Localización intestinal del tumor primario (colon vs. recto)
- Presencia de otras MT a distancia antes de las pulmonares
- Intervalo libre de enfermedad (ILE) (= o < 10 vs. > 10 meses)
- Tamaño máximo de la MT Pulmonar(= o < 3,75 vs. > 3,75)
- Número de MT pulmonares (1 vs. > 2)
- Localización de la MT (unilateral vs. bilateral)
- Localización intrapulmonar de la MT (central vs. periférica)
- Tipo de resección (extra-anatómica vs anatómica)
- Determinación de los niveles plasmáticos de ACE
- Quimioterapia seguida a la resección pulmonar
- Sexo del paciente
- Edad-peso-altura.

P TNM – UICC- Unión Internacional Contra Cancrum

El tiempo promedio de intervalo libre de enfermedad (ILE) luego de la resección del tumor primario fue de 30 (rango 0-175) meses, en ocho pacientes se realizó la resección abierta (RA) de las metástasis hepáticas antes de la cirugía pulmonar.

En todos los pacientes se realizó la resección completa de las MT pulmonares tanto desde el punto de vista macroscópico como microscópico. Las metástasis de localización subpleural son consideradas como “periféricas” pudieron ser removidas por resecciones extra-anatómicas mediante la engrapadora lineal cortante (ENDOGIA USSC - Linear Cutter Reloading ETHICON ENDO-SURGERY). Los tumores localizados próximos al bronquio lobar (centrales) fueron resecados por lobectomías anatómicas, bien por CC o CVT-VAST.

Los procedimientos donde se conservó el parénquima pulmonar (resecciones extraanatómica) o atípicas fueron realizadas en 66,4% (83 / 125) de las operaciones y resecciones anatómicas (segmentectomías-lobectomías-bilobectomía- y neumonectomía en 42 / 125) en el 33,6%. Las resecciones anatómicas fueron necesarias por la situación central de la metástasis o motivado a la presencia de múltiples lesiones en uno o dos lóbulos que pudiese no ser accesibles.

100 resecciones fueron realizadas por lesiones únicas, 15 por dos metástasis, siete por tres y tres necesitaron resección por cuatro o seis metástasis.

El tamaño promedio de las lesiones pulmonares fue 2,7 (rango 0,5 –8) cm. El tiempo promedio transcurrido entre la resección y la aparición de las recurrencias metastásicas fue de 13,5 meses.

No se presentaron muertes postoperatorias. Las variables estudiadas se muestran en la Tabla 1.

El porcentaje acumulado de morbilidad fue del 3,2% (4/125); dos pacientes presentaron infección de la herida, uno hemorragia y uno fue reintervenido. El promedio de seguimiento fue de 32,4 ± 3,2 meses (rango 4-116).

Cuarenta y un pacientes (32,8%) están vivos luego de su último control, 68 ( 54,4%) murieron por recurrencia del tumor y 16 (12,8%) por otras causas.

Luego de la resección del tumor primario muchos de los pacientes con ganglios positivos y localmente avanzados (pT3/4) recibieron quimioterapia adyuvante, radioterapia o radioquimioterapia de acuerdo con los protocolos actuales. 26 pacientes recibieron ciclos posteriores de quimioterapia adyuvante o aditiva en varios momentos luego de la resección de la metástasis pulmonares.

No se evidenciaron diferencias significativas cuando se analizaron todos los pacientes con diagnóstico original de cáncer colónico o rectal en relación con la distribución de los factores pronósticos y la sobrevida.

En la Tabla 2 se muestra la estadificación del tumor primario y las frecuencias encontradas.

**Tabla 2.** Estadificación del tumor primario

Clasificación UICC	Frecuencia (porcentaje)
PT1	2 (1,6%)
PT2	13 (10,4%)
PT3	90 (72%)
PT4	20 (16%)
PN0	78 (62,4%)
PN1	29 (23,2%)
PN2	18 (19,4%)
PM0	105 (84%)
PM1	20 (16%)
Estadio I	14 (11,2%)
II	64 (51,2%)
III	39 (31,2%)
IV	8 (6,4%)

P TNM – UICC- Unión Internacional Contra Cáncer

## FACTORES PRONÓSTICOS LUEGO DE LA RESECCIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

El análisis univariado identificó a los estadios pN, pM, y la estadificación de acuerdo con la clasificación UICC ( Unión Internacional Contra la Cáncer; pTNM- tipo de tumor, Adenopatías y metástasis) como factores que afectaron significativamente el pronóstico luego de la resección del tumor primario.

PN y pM resultaron en los análisis multivariado factores pronósticos independientes (Tabla 3).

## SOBREVIDA DESPUÉS DE LA RESECCIÓN DE LA METÁSTASIS

La sobrevida luego de la resección de las metástasis pulmonares al año y a los tres años fue del 90% y 47% respectivamente. La predicción para la sobrevida en cinco años fue del 27%. Sin embargo, 28 pacientes fueron sometidos a dos o más operaciones para lograr eliminar las lesiones metastásicas, estando la sobrevida relacionada directamente con el tipo de intervención y su duración (coeficiente correlación de Pearson = 1.009). Las tasas de supervivencia a los tres y cinco

**Tabla 3.** Análisis uni y multivariado de los factores pronósticos luego de la resección del tumor primario colo-rectal y de las MT pulmonares.

	Análisis univariable P	Análisis multivariados P	Riesgo relativo
Después de la resección del tumor colo-rectal (n =125)			
PN (pN0 vs. pN1/2)	0.016	0.018	2.1(1.1-3.8) *
PM (pM0vs. pM1)	0.002	0.015	3.3(1.3 -8.4)
Estadio (I / II vs III/IV)	0.007	0.332	-
Después de la resección de la MT Pulmonar (n = 125)			
Tamaño máximo	0.002	0.004	2.5 (1.3 4.7)
Tipo de resección	0.004	0.006	0.4 (0.2-0.8)
Estadio (I / II vs III/ IV)	0,046	0.053	-
PN (pN0 vs p N1 / 2)	0.076	0.081	-
Después de la resección de MT Pulmonares pM0 = 105 **			
Tamaño Máximo	< 0.001	< 0.001	4.3 (2.1-8.5)
Tipo de resección	0.006	0.946	
PN (pN0 vs. pN 1 / 2)	0.062	0.225	
Estadio (I / II vs. III / IV)	0.062	0.225	

\* Valores entre paréntesis representan el IC del 95%. + Prueba Cox.

\*\* Sin la presencia de MT distantes (pM0) en el momento de realizarse la resección primaria.

años no difirieron significativamente después de una o más resecciones pulmonares. El promedio de supervida de los 58 pacientes sometidos a una sola Intervención fue de 32 meses comparados con 16 meses después de la intervención final en 18 pacientes sometidos a más de una operación ( $p = 0.004$ ).

El análisis univariado demostró que el tamaño máximo de las MT (3,75 cm o más pequeñas versus 3,75 cm), el tipo de resección (extra-anatómica versus anatómica) y la estadificación UICC del tumor primario (estado I / II versus III / IV) representan factores pronósticos que hay que tener en consideración. La categoría pN del tumor primario tuvo una significación limítrofe.

Sólo las variables, tamaño de tumor, y tipo de resección en el análisis multivariado permanecieron siendo factores pronósticos significativos; las categorías pN y estadificación UICC tuvieron de nuevo una significación limítrofe.

En pacientes con metástasis sincrónicas hepáticas o pulmonares, el tamaño y el tipo de resección fueron identificados al análisis univariado como factores pronósticos, aunque, el máximo tamaño de las lesiones fue confirmado como factor pronóstico independiente en los múltiples análisis. Las variables tipo de tumor primario pN y UICC conservaron su valor limítrofe en los análisis únicos.

El análisis realizado por CART, definió tres subgrupos de pacientes con metástasis pulmonares del cáncer colo-rectal cada uno con diferente pronóstico: Pacientes que presentan metástasis con un diámetro máximo de 3,75 cm o menos con un intervalo libre de enfermedad de más de 10 meses después de la resección del tumor primario; tenían estos pacientes mejor pronóstico que los pacientes con metástasis de un tamaño de 3,75 o menos, e intervalo libre de enfermedad de 10 meses ( $P = 0.004$ ) y aquellos con metástasis de tamaño mayor a 3,75 cm ( $P = 0.003$ ) (Figura 1).

## DISCUSIÓN

No se han generalizado los criterios para la selección de los pacientes con cáncer colo-rectal y metástasis pulmonares que van a ser sometidos a resección quirúrgica, los estudios publicados hasta la fecha que enfocan los factores pronósticos son muy heterogéneos en relación con los pacientes que deben incluirse en los mismos, extensión de la intervención variables estudiadas y los métodos estadísticos utilizados para el análisis e interpretación (1-3). Adicionalmente, tales estudios comprenden largos periodos de tiempo y cualquier cambio en la práctica con el tiempo ha de tomarse muy en cuenta (4).

Dos puntos de vista deben ser observados para evaluar los factores que influyen en el pronóstico luego

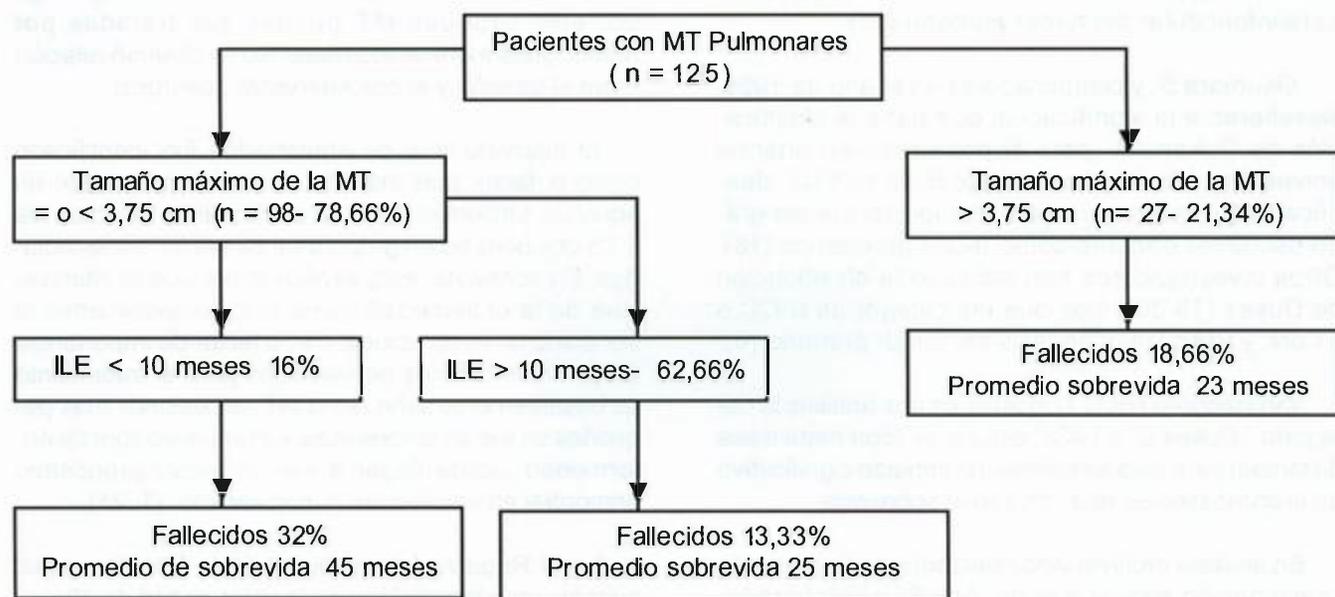


Figura 1. Clasificación por grupos en pacientes con resección de metástasis pulmonares.

de la resección de las metástasis pulmonares en el cáncer colo-rectal: la resección del primario y la subsecuente resección de las lesiones metastásicas. En el presente estudio se evalúan los factores pronósticos que determinan la sobrevida después de realizado cada procedimiento. El análisis multivariado evidenció que los ganglios involucrados que resultan positivos al estudio histológico y las metástasis distantes resultaron ser factores de pronóstico de primera línea en la sobrevida total luego de la exéresis del tumor primario (7-12). La completa resección del tumor es un factor determinante y de suma importancia en la sobrevida en la mayoría de los tumores malignos (13-15). Esto se ha confirmado en los registros multivariados de la International Registry of Lung Cancer para las metástasis pulmonares en el cáncer colo-rectal. El propósito de nuestra investigación fue el de identificar los factores que pueden predecir los resultados luego de la resección de las metástasis pulmonares en el cáncer colo-rectal.

El análisis univariado ha demostrado que la estadificación mediante la clasificación **UICC**, es un predictor de gran significación para estudiar los resultados luego de la metastasectomía pulmonar, y las categorías p N tienen el doble de significancia. Sin embargo, las publicaciones de Ishikawa K, Hashiguchi Y, Mochizuki H, Ozey Y, Ueno H en el 2003 señalan que el pronóstico después de la resección pulmonar está influenciado por las características del tumor primario colo-rectal (16), demostrando significación en el análisis univariado para pN y el multivariado en la infiltración paralinfonodular del tumor primario (17).

Okumara S, y colaboradores en el año de 1996, se refieren a la significación que tiene la clasificación de Dukes. "A" para el pronóstico en análisis univariado (17). No obstante; Ike H, en el 2002; identifica por el análisis múltiple la importancia del grado del tumor primario como factor pronóstico (18). Otros investigadores han utilizado la clasificación de Dukes (19,20), más que las categorías **UICC** o pT,pN, y PM para el análisis del tumor primario (6).

Van Halteren HK (21) incluye en sus análisis la categoría "Dukes D" o **UICC** estadio IV (con metástasis distantes) pero falla en señalar un impacto significativo en el pronóstico en relación con la sobrevida.

En análisis multivariado realizados en la presente investigación similar a la de Zink S. y colaboradores; (23); el tamaño máximo de la metástasis pulmonar reseçada en pacientes con carcinoma colo-rectal fue identificado como un factor predictivo

significativo en la sobrevida luego de la toracotomía. En contraste Goya T (2) y Mori M (24) demostraron la univariable significancia del tamaño de la metástasis, con diámetro de 3 cm.

En contraste con los hallazgos de la presente serie, al igual que en el estudio de Hass (23); el número de MT en análisis uni (5,15,17,18,) y multivariado (16,22,23) es un factor pronóstico que debe ser tomado en consideración, en algunos estudios se observa una amplia variación en el número de MT reseçadas, con un máximo de 18 (25).

La interpretación de los datos del registro internacional de las MT pulmonares, estratifica los pacientes en diferentes grupo de riesgo de acuerdo con el número de MT ( una, dos, tres, cuatro o más) (14). Sin embargo, esta publicación falla al incluir todas las MT pulmonares sin diferenciar el tipo de tumor y su origen.

En nuestro estudio se examina la influencia que en el pronostico tiene el tipo de resección (extra-anatómica versus anatómica).

Las resecciones pulmonares amplias fueron realizadas para la eliminar las MT en casi el 70%, comparada con el 50% de otras series publicadas. Este alto porcentaje refleja la conducta de preservar tanto parénquima pulmonar como sea posible si se le compara con el 67% señalado en el Registro Internacional de las MT pulmonares para todo tipo de tumor (14, 26).

El tamaño de las metástasis pulmonares no determina entre nosotros el tipo de procedimiento quirúrgico, aún, grandes MT pueden ser tratadas por resecciones extra-anatómicas. No se observó relación entre el tamaño y el procedimiento quirúrgico.

El intervalo libre de enfermedad fue identificado como el factor más importante para el pronóstico en aquellos pacientes con MT pulmonares menores de 3,75 cm, pero no en grupo total de pacientes estudiados. En contraste, esto explica el por que el intervalo libre de la enfermedad no ha sido consistentemente señalado en otros estudio como factor de importancia (26). Si los criterios de selección para el tratamiento se basan en el tamaño del la MT, las lesiones más pequeñas se verían favorecidas, y el intervalo libre de enfermedad puede llegar a ser un factor pronóstico primordial en análisis uni o multivariado (1, 21).

En el Registro Internacional de la Metástasis del pulmón, un intervalo libre de la enfermedad de 36 meses es considerado como factor pronóstico significativo cuando se incluye en el análisis los diferentes tipos de tumor (14).

18 pacientes (24%) fueron sometidos a resecciones de MT pulmonares recurrentes con un intervalo libre de enfermedad en promedio de 12,5 meses, estas cifras son comparables a las publicadas en recientes estudios (14, 22). Nuestros resultados, evidencian que aquellos pacientes sometidos a toracotomías repetidas no tenían diferencias significativas de aquellos en los cuales se les realizó una sola intervención en términos de supervivencia a los 3 y 5 años (25). La resección de las metastasis recurrentes las basamos en principios de cirugía oncológica, similares a los usados en la primera intervención. Sin embargo, el funcionalismo pulmonar es un factor de importancia en relación con el tipo de intervención, son preferibles las resecciones extra-anatómicas a la lobectomía en el tratamiento de la enfermedad recurrente.

En conclusión: los resultados en esta serie luego de las resecciones de las MT pulmonares del cáncer colo-rectal fueron influenciados independientemente por el tamaño de las MT y el tipo de resección realizada.

El análisis de supervivencia nos permite estratificar a los pacientes en grupos de riesgos debido a la progresión del tumor luego de haber realizado la resección pulmonar, basados en el tamaño de las MT, intervalo libre de la enfermedad luego de la excisión del tumor primario. Este modelo puede ser usado para seleccionar aquellos enfermos que probablemente se beneficiará con las resecciones pulmonares.

## REFERENCIAS

- Brister SJ, de Varennes B, Gordon PH, Sheiner NM, Pym J. *Contemporary operative management of pulmonary metastases of colorectal origin*. Dis Colon Rectum 1988;31:786-792.
- Goya T, Miyazawa N, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T, Suemasu K. *Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up*. Cancer 1989;64:1418-1421.
- Sobin LH, Wittekind C (eds). UICC. TNM Classification of Malignant Tumours (5<sup>th</sup> edn). Wiley-Liss: New York 1997.
- Kaplan E, Meier P. *Nonparametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc 1958; 53: 457- 481.
- Segal MR. *Regression trees for censored data*. Biometrics 1988; 44: 35-47.
- Breimann L, Freidmann J, Ohlesen R, Stone C. *Classification and Regression Trees (CART)*. Wadsworth International Group: Belmont, 1984.
- Cox D. *Regression models and life-tables*. J.R. Stat Soc 1972;34:187-220.
- McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini M, Rusch VW, Ginsberg RJ. *Lung resection for colorectal metastases 10-year results*. Arch Surg 1992; 127: 1403 -1406.
- Turk PS, Wanebo HJ. *Results of surgical treatment of nonhepatic recurrence of colorectal carcinoma*. Cancer 1993; 71( Suppl): 4267-4277.
- Shirouzu K, Isomoto H, Hayashi A, Nagamatsu Y, Kakegawa T. *Surgical treatment for patients with pulmonary metastases after resection of primary colorectal carcinoma*. Cancer 1995; 76: 393-398.
- Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. *Prognosis factors in colorectal cancer. Literature review for clinical applications*. Dis Colon Rectum 1998; 41:1033-1049.
- Takahashi T, Kato T, Kodaira S, Koyama Y, Sakabe T, Tominaga T. *Prognosis factors of colorectal cancer. Results of multivariate analysis of curative resection cases with or without adjuvant chemotherapy*. Am J Clin Oncol 1996; 19: 408-415.
- Hermanck P. *PTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance*. World J Surg 1995; 19: 184-190.
- Pastorino U, McCormack PM, Ginsberg RJ. *A new staging proposal for pulmonary metastases. The results of analysis of 5206 cases for resected pulmonary metastases*. Chest Surg Clin Nort AM 1998; 8: 197- 202.
- Grad P, Ducreux M, Baldeyrou P, Rougier P, Le Chevalier T, Bougaran J. *Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors*. J Clin Oncol 1996;14:172-180
- Ishikawa K, Hashiguchi Y, Mochizuki H, Ozey Y, Ueno H . *Extranodal cancer deposit at the primary tumor site and the number of pulmonary lesions are useful prognostic factors after surgery for colorectal lung metastases*. Dis Colon Rectum 2003; 46: 629-636.
- Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R. *Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients*. J thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 867-874.
- Ike H, Shimada H, Ohki S, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y. *Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up*. Dis Colon Rectum 2002;45: 468-473.
- Dukes CE. *The classification of cancer of the rectum*. J Pathol 1932; 35: 323-332.
- Astlert VB, Coller FA. *The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum*. Ann Surg 1954; 139: 846-852.
- Van Halteren HK, van Geel AN, Hart AA, Zoetmulder FA. *Pulmonary resection for metastases of colorectal origin* . Chest 1995; 107: 1526- 1531.
- Zink S, Kayser G, Gabius HJ, Kayser K. *Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases*. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19: 908-913.
- Hass HV, Hierholzer C, Berger JR, Siewert R. *Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer*. Brs J of Surgery 2004; 91: 1066-1071.
- Mori M, Tomoda H, Ishida T, Kido A, Shimono R, Matsushima T. *Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. Special reference to repeated pulmonary resections*. Arch Surg 1991; 126: 1297- 1301.
- Mansel JK, Zinsmeister AR, Pairolero PC, Jett JR. *Pulmonary resection of metastatic colorectal adenocarcinoma. A ten year experience*. Chest 1986; 89: 109- 112.
- McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. *Colorectal lung metastases results of surgical excision*. Ann Thorac Surg 1992; 53: 780-785.

# Hiperplasia adenomatosa atípica del pulmón

## *Adenomatous Hyperplasia Atypical of the lung*

Luis Fernando Jaramillo, MD.\*; Samuel David Morales Naranjo, MD.\*\*

### RESUMEN

Paciente hombre de 74 años con un cuadro de dos meses de tos seca. Antecedentes de tabaquismo de 18 paquetes año. Radiografía de tórax con confirmación de tomografía revelan imagen nodular de contornos irregulares en segmento basal del lóbulo inferior izquierdo, resultado histopatológico hiperplasia adenomatosa atípica del pulmón

### ABSTRACT

Patient, man of 74 years old with two months-dry cough. Smoking antecedents of 18 packages per year. Thorax radiography with a tomography confirmation reveals nodular image with irregular contours in the basal segment of the left bottom lobule. Hystopathologic result Adenomatous Hyperplasia Atypical of the lung.

### INTRODUCCIÓN

Al igual que la progresión que se ha determinado en la génesis del carcinoma escamocelular del pulmón, donde el continuo metaplasia, displasia de bajo grado, displasia de alto grado, carcinoma *in situ* y finalmente carcinoma infiltrante está bien delineado; se han considerado algunas aproximaciones para establecer la sucesión de eventos en el adenocarcinoma, las cuales han dado como resultado la categorización de algunas lesiones precursoras de dicha neoplasia (1).

Es así como los diversos cambios que se suceden genotípicamente a nivel molecular se ven representados fenotípicamente en la sucesión de lesiones pulmonares tales como hiperplasia adenomatosa, hiperplasia adenomatosa atípica y adenocarcinoma. Sin embargo, para el patólogo la diferenciación histológica de estas lesiones es difícil, por lo cual el uso de marcadores de inmunohistoquímica ha cobrado valor (4).

El siguiente artículo revisa la aplicación de tal herramienta en un caso de Hiperplasia Adenomatosa Atípica (HAA) diagnosticada en el Hospital Universitario de San Ignacio de Bogotá.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un hombre de 74 años que consultó por cuadro de dos meses de evolución de tos seca, no asociada a disnea ni otra sintomatología. Dentro de los antecedentes personales de importancia refería tabaquismo de 18 paquetes/año. Al examen físico no se encontraron hallazgos positivos y se solicitó radiografía simple de tórax.

La radiografía de tórax muestran una silueta cardiomediastínica de tamaño y configuración normal, ateromatosis calcificacada del cayado aórtico, discretos trazos lineales fibrosos en ápice pulmonar izquierdo y granuloma calcificado de un centímetro de diámetro en el segmento basal posterior del lóbulo inferior izquierdo. Con estos hallazgos se realizó escanografía de tórax.

La TAC de tórax mostró en el segmento apical posterior del lóbulo superior izquierdo un nódulo de 20 mm de diámetro mayor, de contornos irregulares, marcadamente espiculado y con halo de opacidad en vidrio esmerilado periférico y sin calcificaciones internas. En el segmento inferior de la llingula se encontró nódulo densamente calcificado de cinco mm de diámetro mayor. Además adenopatías calcificadas en las estaciones paratraqueal derecha, subcarinal y en la ventana aorto-pulmonar.

Debido a la naturaleza probablemente neoplásica de la lesión, el paciente se llevó a toracotomía para resección de la lesión.

Durante el acto quirúrgico se realizó consulta intraoperatoria a patología. Para estudio por congelación se recibió una cuña de tejido pulmonar (6.5 x 5.5 x 1cm) la cual macroscópicamente presentaba una zona (2 x 2 x 1.1cm) indurada, mal definida, gris pálida con múltiples áreas puntiformes más oscuras en la porción central. El resto del parénquima pulmonar era de aspecto y consistencia usuales.

\* Médico Patólogo. Profesor del Departamento de Patología. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.

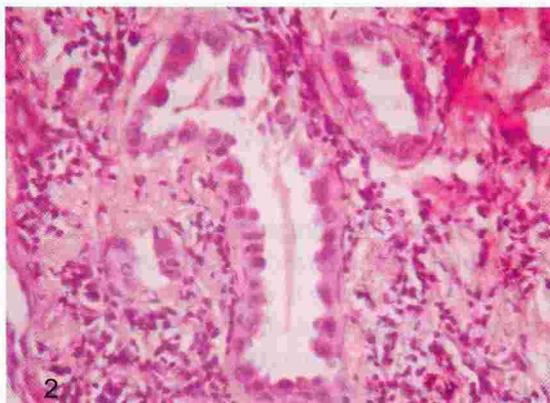
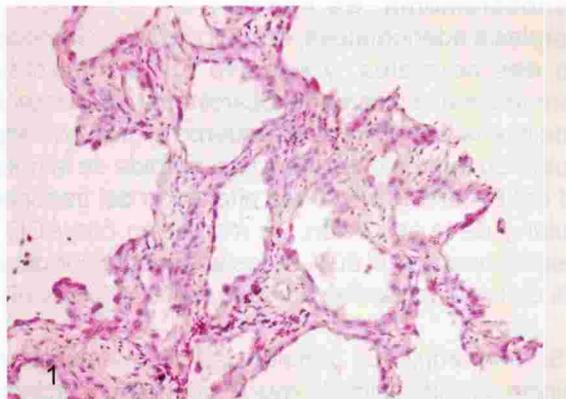
\*\* Médico Residente. Departamento de Patología. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.

En la biopsia por congelación, se encontró la presencia de un denso infiltrado inflamatorio de predominio intersticial con evidentes cambios citopáticos de los neumocitos que no podían definirse con total certeza como de naturaleza reactiva o neoplásica. Estos hallazgos obligaron a diferir el diagnóstico definitivo. Ante esta situación los cirujanos de tórax decidieron realizar una lobectomía.

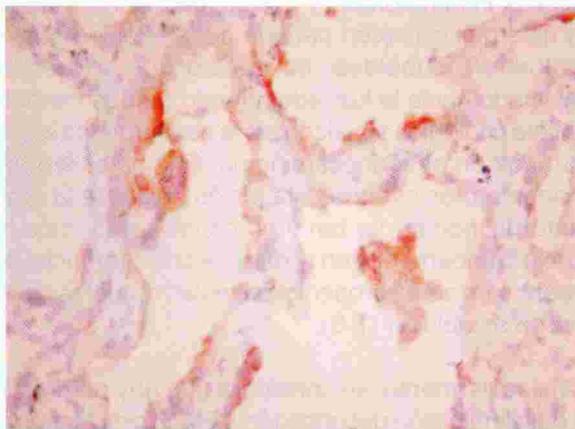
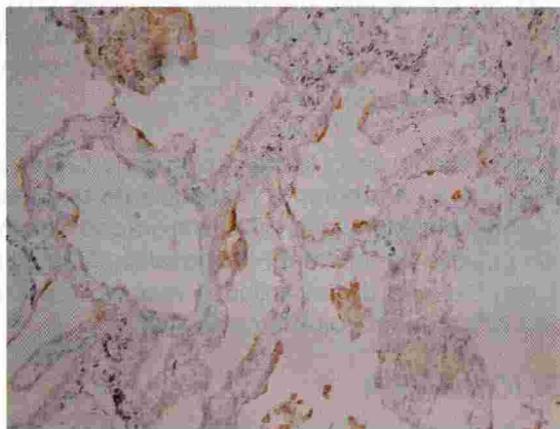
En los controles de congelación y en las muestras complementarias procesadas en forma convencional, los hallazgos histológicos mostraron parénquima pulmonar con ensanchamiento del espacio intersticial dado por fibrosis e infiltrado inflamatorio mononuclear con distribución en parches y diferentes grados de severidad, además con un franco patrón de heterogeneidad temporal, estos hallazgos correspondían morfológicamente con una Neumonía Intersticial de Tipo Usual (NIU). De manera focal, y en relación con el área macroscópica-

mente sospechosa, el epitelio de revestimiento alveolar mostró cambios citológicos dados por una pérdida de la relación núcleo-citoplasma, pleomorfismo nuclear, hiper cromasia, núcleos grandes que protruían al espacio alveolar con cromatina homogénea basofílica y citoplasma eosinofílico y bordes celulares mal definidos, además mitosis ocasionales. No se identificaron áreas de infiltración neoplásica ni distorsión de la arquitectura pulmonar normal (Figuras 1 y 2).

Estos hallazgos se interpretaron como hiperplasia adenomatosa atípica. Para corroborar el diagnóstico, se realizó estudio de inmunohistoquímica con Antígeno Carcino-Embrionario (CEA) el cual mostró reactividad citoplasmática y nuclear en los neumocitos en forma focal y discontinua, siendo de mayor intensidad en aquellas células con mayor atipicidad. La marcación fue negativa en los neumocitos de otras zonas alveolares donde no había el cambio adenomatoso atípico (Figuras 3 y 4).



**Figuras 1 y 2** En 1 (H&E - 100x), se identifican espacios alveolares con intersticio ensanchado y escaso infiltrado mononuclear linfocitario. En 2 (H&E - 400x), se identifican estos mismos espacios revestidos por células atípicas, grandes con núcleos hiper cromáticos ovoides proyectados a la luz.



**Figuras 3 y 4.** En 4 (100x - ACE), la marcación con antígeno carcinoembrionario presenta una positividad en mosaico en las células epiteliales del alvéolo. En 3 (400x - ACE), una aproximación nos muestra una positividad más intensa en las células con mayor atipicidad citológica.

El paciente se recuperó satisfactoriamente y fue dado de alta. Se valoró ambulatoriamente con evolución favorable.

## DISCUSIÓN

La hiperplasia adenomatosa atípica es actualmente catalogada como la lesión precursora en la secuencia adenoma - adenocarcinoma del pulmón. Los primeros estudios en encontrar dicha relación corresponden a Shimosato y colaboradores en Japón en 1982 y Roberta Miller en Vancouver en 1988 (1). Años atrás, Friedrich había planteado el concepto de "tumor cicatriza" según el cual, de una cicatriz fibrosa pulmonar derivaba usualmente un adenocarcinoma pulmonar (2). Hoy en día, éste concepto está reevaluado y se cree que la "cicatriz fibrosa" es realmente un proceso desmoplásico generado posterior a la aparición del adenocarcinoma.

Por tanto, se plantea que algunos eventos que tienen su base en alteraciones moleculares dan origen al adenocarcinoma (3). Debido a la naturaleza secuencial de estos eventos, herramientas tales como los marcadores de inmunohistoquímica son valiosos en la aproximación diagnóstica de estas lesiones (4).

La hiperplasia adenomatosa atípica es reconocida como la lesión precursora del adenocarcinoma y muchas veces acompaña a la neoplasia plenamente desarrollada. Corresponde a lesiones mal definidas, algunas veces microscópicas, otras -cuando adquieren gran tamaño- evidentes a simple vista. Usualmente no mayores de 19 milímetros (1-2). Histológicamente, es una proliferación de los neumocitos que revisten los espacios alveolares, sin inflamación del estroma acompañante, hallazgo que le diferencia de los cambios reactivos inflamatorios (1-2-12). Tales células se tornan hiperplásicas (con pérdida de la relación núcleo-citoplasma), cuboides, de núcleo grande basófilo proyectado hacia la luz, adquiriendo grados variables de atipia citológica sin alcanzar la severidad de los encontrados en el adenocarcinoma. Es particularmente importante precisar que esta lesión no altera la arquitectura pulmonar, por tanto no es infiltrante, este hallazgo es fundamental en el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma bronquioloalveolar, el cual suele ser difícil de establecer (7-8).

Molecularmente, se considera que hay pérdida inicial de la inhibición del oncogén k-RAS, prácticamente en todas las lesiones (5); pérdida de la heterocigocidad de los cromosomas 3p, 9p y 17p en aquellas lesiones con atipia de moderada a severa (6) y acumulación de la proteína p53, la cual se ve hasta en la mitad de las

lesiones severas (5). Otros factores que se cree son indispensables para la progresión hacia grados severos de atipia y adenocarcinoma son la inhibición de genes claves tales como el gen supresor de tumores p16 y el FHIT. La inactivación del gen p53 y la activación de la telomerasa producen el cambio de la lesión premaligna a la maligna (2). Mucho del avance en el delineamiento de este tipo de lesiones se da a nivel molecular, pues histológicamente diferenciarlas puede llegar a ser muy difícil (2).

El empleo de la inmunohistoquímica es entonces una herramienta valiosa, pues algunos marcadores traducen morfológicamente lo que sucede molecularmente. Varios estudios han planteado el uso de antígeno carcinoembrionario en este tipo de lesión, algo similar a lo que se hace en adenocarcinomas colo-rectales o pancreáticos (2-4). La marcación para Antígeno Carcino Embrionario (ACE) se modifica según estemos frente a un caso de hiperplasia adenomatosa, uno de hiperplasia adenomatosa atípica o incluso uno de adenocarcinoma. Es negativa en presencia de hiperplasia adenomatosa, células claras y neumocitos tipo dos normales, y positiva en la hiperplasia adenomatosa atípica y adenocarcinoma, su marcación es de intensidad variable de acuerdo al grado de atipia celular. Su expresión evidencia la pérdida de la polaridad del epitelio glandular, la alteración del transporte celular y de la secreción. La marcación con ACE se presenta hasta en el 80% de los adenocarcinomas y el 60% de las hiperplasias adenomatosas atípicas (4).

Se han empleado también, las citoqueratinas y la laminina para identificar la invasión del adenocarcinoma bronquioloalveolar, al existir disrupción de la membrana basal resaltada con laminina por las células tumorales positivas para citoqueratinas (11). Hay pérdida de los grupos sanguíneos A, B y H en las membranas de las células tumorales malignas (10). El Leu-M1 y B72.3 son positivos en adenocarcinoma, mientras en la hiperplasia adenomatosa atípica son de expresión limitada (9).

En el presente caso, la marcación con ACE fue útil, pues ayudó a corroborar la presencia de una lesión tipo hiperplasia adenomatosa atípica gracias a su marcación positiva en un patrón de mosaico, diferenciándola con claridad de un proceso reactivo o de una hiperplasia adenomatosa convencional.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kerr, K., Pulmonary preinvasive neoplasia. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54: 257-271.
2. Westra, W., Early glandular neoplasia of the lung. *Respir Res* 2000, 1: 163-169.

3. Mori, M. et al. Atypical Adenomatous Hyperplasia of the Lung: A Probable Forerunner in the Development of Adenocarcinoma of the Lung. *Mod Pathol* 2001;14: 72-84.
4. Mori M., et al. Atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the human lung. Their heterology in form and analogy in immunohistochemical characteristics. *Cancer* 1996; 77: 665-74.
5. Slebos R. et al. p53 alterations in atypical alveolar hyperplasia of the human lung. *Hum Pathol* 1998, 29:801-808.
6. Kitaguchi S. et al. Proliferative activity, p53 expression and loss of heterozygosity on 3p, 9p and 17p in atypical adenomatous hyperplasia of the lung. *Hiroshima J Med Sci* 1998, 47: 17-25.
7. Kitamura H. et al. Atypical adenomatous hyperplasia and bronchoalveolar lung carcinoma. Analysis by morphometry and

the expressions of p53 and carcinoembryonic antigen. *Am J Surg Pathol* 1996, 20: 553-562.

8. Shimosato Y. et al. Adenocarcinoma of the lung: its development and malignant progression. *Lung Cancer* 1993; 9: 99 -108.
9. Rao S, fraire A. Alveolar cell hyperplasia in association with adenocarcinoma of lung. *Mod Pathol* 1995; 8: 165-9.
10. Nakanishi K. Alveolar epithelial hyperplasia and adenocarcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 363-8.
11. Gollwitscĉ. et al. Atypical pneumocyte hyperplasia a probable precursor lesion of bronchioalveolar adenocarcinoma of the lung. *Eur Respir J* 1994; 7: 135S.
12. Nicholson A., Classification of idiopathic interstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup. *Histopathology* 2002; 41: 381-391.



## DISCUSSION

The aim of this study was to evaluate the morphological and immunohistochemical features of atypical adenomatous hyperplasia (AAH) of the lung. AAH is a precursor lesion of adenocarcinoma of the lung, and its recognition is important for early diagnosis and treatment. In this study, we found that AAH is characterized by thickened alveolar walls, hyperplastic type II pneumocytes, and increased mitotic activity. Immunohistochemical analysis showed that p53 expression is increased in AAH, which is consistent with the known role of p53 in tumor suppression. The expression of carcinoembryonic antigen (CEA) was also increased in AAH, suggesting a link between AAH and adenocarcinoma. In conclusion, AAH is a distinct precursor lesion of adenocarcinoma of the lung, and its recognition is important for early diagnosis and treatment.

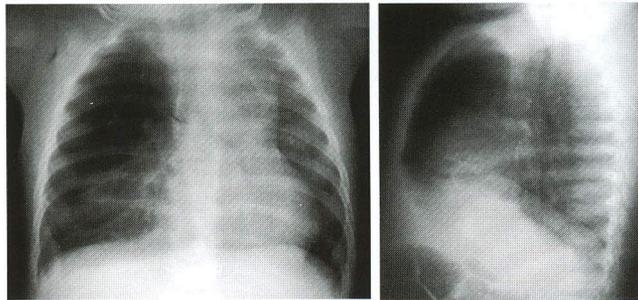
# Hiperinsuflación lobar congénita

## Congenital lobar hyperinsufflation

Aura Lucía Rivera B., MD\*; Jorge Alberto Carrillo B., MD\*\*; Paulina Ojeda L., MD\*\*\*

### HISTORIA CLÍNICA

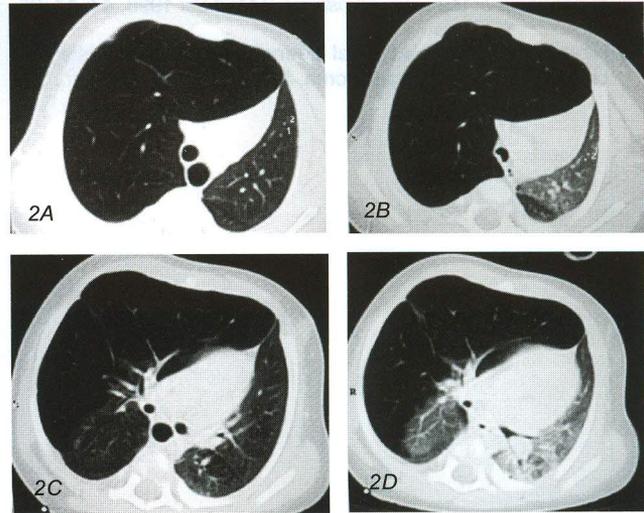
Paciente de seis meses de edad, de sexo masculino, con disnea progresiva de un mes de evolución. Al examen físico se evidenció disminución de los ruidos respiratorios en hemitórax derecho. En la historia clínica no se consignaron antecedentes de importancia.



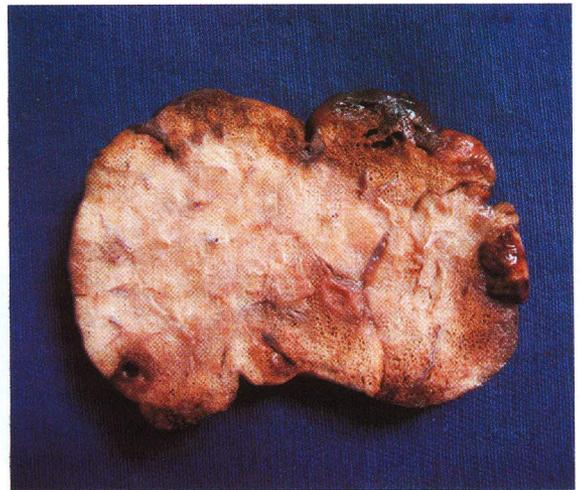
**Figura 1.** Radiografía convencional (A-P y lateral). Imagen radiolúcida apical derecha por sobreinsuflación del lóbulo superior, evidenciada por la posición de la línea de unión mediastinal anterior. Compresión del parénquima pulmonar del lóbulo medio.

### DISCUSIÓN

El término de hiperinsuflación lobar congénita o enfisema lobar congénito se refiere a la sobreinsuflación progresiva de uno o dos lóbulos pulmonares. Se acepta que hay un aumento en la cantidad de aire contenido dentro del alvéolo, secundario a un mecanismo de válvula, generalmente condicionado por una obstrucción central de la vía aérea. (1, 2, 3) La causa de la obstrucción no ha sido bien definida en los especímenes de necropsia, encontrándose aplasia, hipoplasia o displasia de las estructuras de soporte bronquial, manifestadas por malasia o estenosis del



**Figuras 2 A, B, C y D.** TCAR en inspiración (izquierda) y espiración (derecha). Sobreinsuflación del lóbulo superior derecho con hipovascularidad y desplazamiento contralateral de las estructuras mediastinales. En los cortes en espiración las alteraciones descritas son más evidentes.

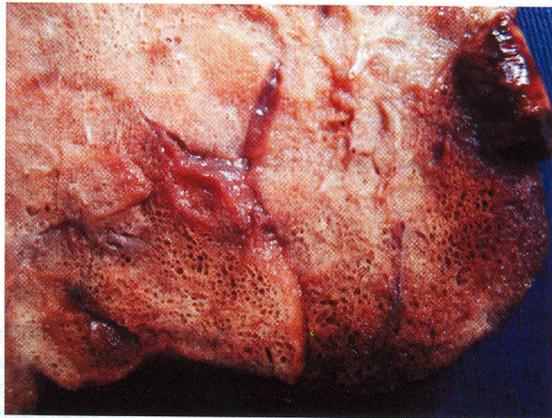


**Figura 3 A.** Lóbulo superior derecho.

\*Médica Radióloga. Hospital Santa Clara. Universidad El Bosque.

\*\*Médico Radiólogo. Hospital Santa Clara. Universidad Nacional de Colombia.

\*\*\*Médica Patóloga. Hospital Santa Clara. Universidad El Bosque.



**Figura 3B.** Acercamiento que muestra la hiperdistensión de los alvéolos.

cartílago de las vías aéreas, generalmente no acompañada de destrucción de las paredes alveolares. Esta entidad puede asociarse a otras alteraciones congénitas, siendo más frecuentemente comprometido el sistema cardiovascular (hasta en el 12-14% de los casos) (2, 4). El lóbulo superior izquierdo es afectado hasta en un 42.2%, seguido del lóbulo medio en un 35.3% y del lóbulo superior derecho en el 20.7% de los pacientes (3). De acuerdo al inicio de los síntomas, Myers clasifica esta entidad en tipo I: manifestado en la infancia, tipo II, presentándose en niños mayores y tipo III siendo un hallazgo incidental en pacientes asintomáticos. Los tipos I y II son raros y sus manifestaciones clínicas pueden iniciarse con dificultad respiratoria, cianosis o infecciones respiratorias a repetición (2, 5).

En la radiografía convencional y en TC se evidencia sobreinsuflación del segmento o del lóbulo afectado. Cuando la radiografía es obtenida en el período neonatal, el lóbulo enfisematoso puede visualizarse radioopaco y homogéneo debido a la presencia de líquido fetal o pueden encontrarse opacidades reticulares difusas secundarias a linfáticos sobredistendidos con líquido pulmonar fetal. Cuando el líquido es absorbido, las regiones afectadas se manifiestan como áreas radiolúcidas, en ocasiones con compresión del parénquima adyacente y atelectasias ipsi o

contralaterales, desplazamiento del corazón, mediastino, hemidiafragmas, o separación de las costillas (2-7).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con sobreinsuflación secundaria a masas endobronquiales (incluyendo cuerpo extraño), compresión extrínseca de la vía aérea, neumotórax localizado, quiste pulmonar y menos frecuentemente malformación adenoide quística. Una cuidadosa revisión de la radiografía convencional puede evidenciar la presencia de vasos sanguíneos dentro del área hiperinsuflada en caso de enfisema lobar congénito. Las entidades adquiridas que radiológicamente pueden simular esta patología son el enfisema intersticial secundario a ventilación con presión positiva, tapones mucosos endobronquiales y lesiones neoplásicas en la vía aérea (2-4).

El diagnóstico de sobreinsuflación lobar congénita está sustentado con la clínica, radiografía de tórax, TC y angioTC. El tratamiento consiste en la resección del lóbulo afectado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Paterson A. Imaging evaluation of congenital lung abnormalities in infants and children. *Radiol Clin N AM* 2005; 43: 303-323.
2. Berrocal T, Madrid C, Novo S, Gutiérrez J, Arjonilla A, Gómez-León N. Congenital Anomalies of the Tracheobronchial Tree, Lung, and Mediastinum: Embryology, Radiology, and Pathology. *Radiographics*. 2003;24:e17-22
3. Zylak C, Eyley W, Spizarny D, Stone Ch. Developmental lung anomalies in the adult: Radiologic-Pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22:S25-S43.
4. Hansell D, Armstrong P, Lynch D. *Imaging of diseases of the chest*. 4 edition. Elsevier Mosby.
5. Stigers KB, Woodring JH, Kanga JF. The clinical and imaging spectrum of findings in patients with congenital lobar emphysema. *Pediatr Pulmonol*. 1992; 14(3):160-70.
6. Karnak I, Senocak ME, Ciftci AO, Buyukpamukcu N. Congenital lobar emphysema: diagnostic and therapeutic considerations. *J Pediatr Surg*. 1999; 34(9):1347-51.
7. CD Kennedy, P Habibi, DJ Matthew and I Gordon. Lobar emphysema: long-term imaging follow-up. *Radiology*, Vol 180: 189-193.

# Envejecimiento del sistema respiratorio

## *Aging of the respiratory system*

José Mauricio Ocampo, MD\*, Carlos Darío Aguilar, MD\*\*, José Fernando Gómez, MD\*\*\*

### RESUMEN

El envejecimiento fisiológico de los pulmones está asociado con dilatación de los alvéolos, aumento en el tamaño de los espacios aéreos, disminución de la superficie del intercambio gaseoso y pérdida del tejido de sostén de las vías aéreas. Estos cambios producen una disminución en el retroceso elástico del pulmón, con incremento en el volumen y capacidad residual funcional. La distensibilidad de la caja torácica disminuye lo que incrementa el trabajo respiratorio cuando se compara con personas jóvenes. Con la edad la fuerza de los músculos respiratorios también se disminuye, lo cual se ha asociado con el estado nutricional y la función cardíaca. Los flujos respiratorios disminuyen alterando de forma característica las curvas de flujo-volumen sugiriendo enfermedad de pequeñas vías. La DLCO se disminuye con la edad lo que es debido a alteraciones en los componentes de la membrana alveolo-capilar y de la superficie del área alveolar. A pesar de estos cambios el sistema respiratorio, conserva su capacidad de mantener un adecuado intercambio gaseoso en reposo y ejercicio durante el transcurso de la vida, sólo con una leve disminución de la  $PaO_2$  y sin un cambio significativo de la  $PaCO_2$ . El envejecimiento disminuye la reserva respiratoria durante estados de enfermedad aguda. La disminución de la sensibilidad de los centros respiratorios a la hipoxia o hipercapnia altera la respuesta ventilatoria en casos de falla cardíaca descompensada, infección o exacerbación de EPOC.

**Palabras clave:** envejecimiento, sistema respiratorio.

### ABSTRACT

Physiologic aging of lungs is associated with alveoli dilatation, increasing size of aerial spaces, reduction of surface for gaseous exchange and loss of airways supportive connective tissue. These changes entail a decrease of the lung elastic backward with increasing of volume and functional residual capacity. Diminished distensibility of chest increases respiratory work when compared with youngsters. With age, respiratory muscle force also decreases and it has been linked to nutritional status and cardiac function. Respiratory flows shrink, altering characteristically the flow-volume curves charts, suggesting small airways disease. DLCO decreases with age due to alteration of the alveolus-capillary membrane and alveolar surface area. In spite of these changes, respiratory system keeps its capacity to sustain a proper gaseous exchange during rest or exercise through a lifetime with just a slight decrease of the  $PaO_2$  and without a significant change in the  $PaCO_2$ . Aging diminish respiratory reserve during acute disease. Lowering of sensitivity of respiratory centers to hypoxia or hypercapnia alters the ventilatory response in cases of decompensate cardiac failure, infection, or chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.

**Key words:** aging, respiratory system.

### INTRODUCCIÓN

La mayoría del personal de salud está familiarizado con las enfermedades más comunes y prevalentes que se presentan en la población geriátrica, pero pocos son conocedores de los cambios fisiológicos normales asociados con el envejecimiento, los cuales pueden determinar la presencia o ausencia de síntomas, el nivel de funcionamiento y el resultado de exámenes diagnósticos aparentemente anormales (1).

El aparato respiratorio se encuentra expuesto de forma constante a contaminantes y agresores del medio ambiente; a pesar de la función de barrera que ejerce la

vía aérea superior, hay una alta predisposición a presentar patologías transmisibles y ocupacionales. Debido a lo anterior, un sistema que está expuesto por seis o más décadas a un gran número de contaminantes y tóxicos ambientales, puede presentar grandes cambios a nivel estructural y funcional que hacen difícil la diferenciación entre envejecimiento pulmonar normal y patológico (2). Igual en ausencia de enfermedad, el grupo de ancianos es una población más heterogénea que la del grupo de jóvenes, como lo describió Bernard Isaacs: "Lo único que se incrementa con el envejecimiento es la variabilidad" (3), lo que contribuye a que sea difícil establecer un límite entre lo normal y lo patológico en la edad avanzada.

\*Médico Especialista en Medicina Familiar. Residente de Geriátrica Clínica. Programa de Investigaciones en Gerontología y Geriátrica. Universidad de Caldas. Manizales.

\*\*Médico Neumólogo. Docente. Universidad de Caldas. Manizales.

\*\*\* Médico Internista y Geriátrica. Coordinador. Programa de Investigaciones en Gerontología y Geriátrica. Universidad de Caldas. Manizales.

**Corrección de texto:** Claudia Liliana Agudelo. Lingüista. Universidad de Caldas.  
**Correspondencia:** Dr. José Mauricio Ocampo. Especialista en Medicina Familiar, Residente Geriátrica Clínica. Programa de Investigaciones en Gerontología y Geriátrica. Facultad de Ciencias para la Salud. Universidad de Caldas. Manizales (Colombia). E-mail: jmocampo2000@yahoo.com.ar

La mayoría del conocimiento que existe a nivel del envejecimiento pulmonar proviene de estudios anatómicos realizados entre los años 1950 a 1960. Sin embargo, una mejor comprensión de este proceso reviste gran importancia en la medida que permitirá una mayor interpretación y comprensión del impacto de enfermedades que se presentan con mayor frecuencia en este grupo de población como son las infecciones del tracto respiratorio y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (4).

La razón principal para definir los cambios normales del sistema respiratorio asociados con el envejecimiento, aquellos que se presentan después del desarrollo normal en ausencia de una enfermedad establecida o exposición a tóxicos, es la interpretación adecuada de síntomas, signos y estudios diagnósticos en ancianos para evitar intentos inapropiados de medicalizar fenómenos normales (5,6).

Las principales características del envejecimiento del sistema respiratorio reflejan cambios anatómicos y estructurales a nivel de: el retroceso elástico pulmonar, la distensibilidad de la pared torácica y la fuerza de los músculos respiratorios (7). Muchos de los cambios funcionales asociados con la edad están relacionados con estos tres fenómenos. La presente revisión describe los cambios relacionados con el envejecimiento a nivel estructural y funcional del sistema respiratorio, sus posibles factores etiológicos, efectos a nivel de la mecánica respiratoria y del intercambio de gases y sus consecuencias a nivel clínico.

## CAMBIOS A NIVEL ESTRUCTURAL

### Celular

A nivel celular no se ha encontrado evidencia que demuestre cambios en el número o función de los neumocitos tipo II, como tampoco en la cantidad o calidad del surfactante que producen (8). Aunque sí se han documentado cambios en la población de células y componentes del líquido del lavado broncoalveolar (LBA). En el estudio observacional realizado por Thompson *et al.* llevado a cabo en personas con espirometría normal, se encontraron diferencias relacionadas con la edad en las células del LBA, que reflejan cambios en el revestimiento epitelial de los pulmones. El grupo de ancianos (promedio edad: 74 años y rango 70-80 años) tuvo un porcentaje mayor de neutrófilos (40% vs. 10%,  $p < 0.005$ ) y bajo porcentaje de macrófagos (32% vs. 67%,  $p < 0.0001$ ) al comparar con el grupo de personas jóvenes (promedio edad: 27 años y rango 19-34 años) (9). La significancia a nivel clínico de estas diferencias en la población celular a nivel pulmonar podría explicar el alto

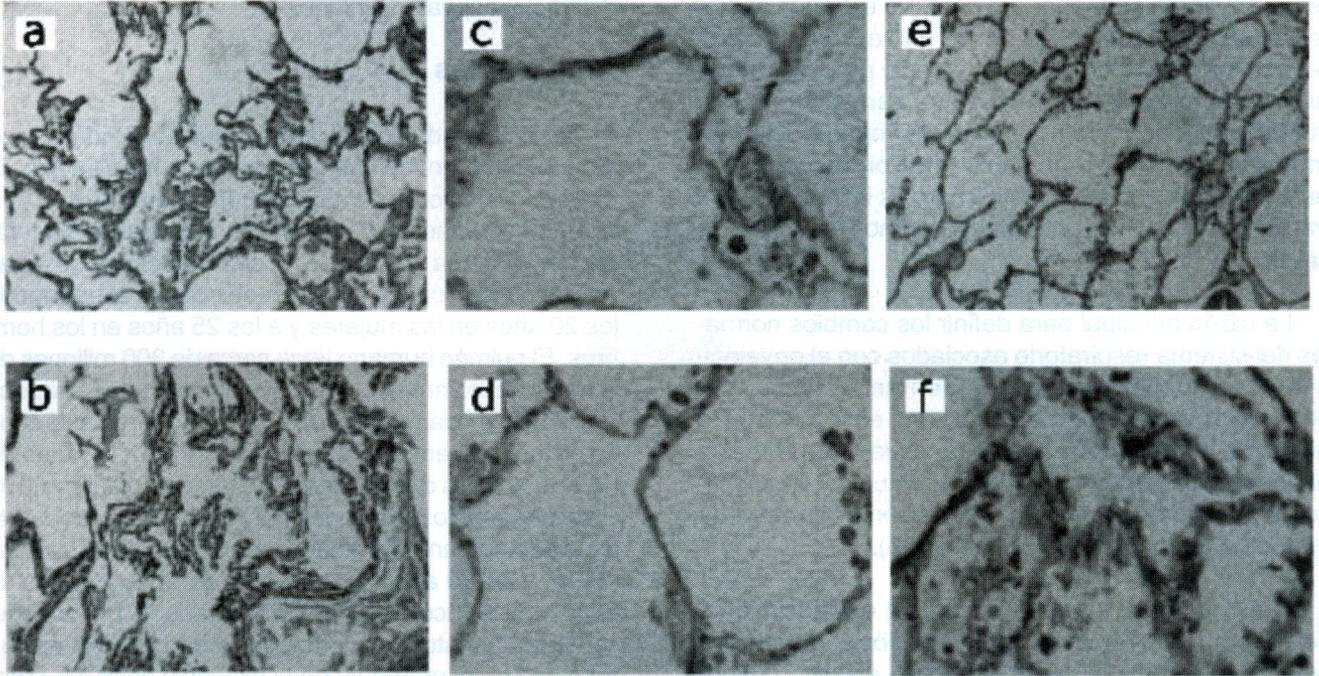
riesgo que tienen los ancianos de presentar infecciones del tracto respiratorio inferior.

### Anatómicos

Durante las dos primeras décadas de la vida los pulmones están en fase de crecimiento y maduración. El máximo número de alvéolos se obtiene entre los 10 a 12 años de edad; posteriormente, empieza la maduración del sistema respiratorio la cual se acelera hasta alcanzar su función máxima, que se obtiene alrededor de los 20 años en las mujeres y a los 25 años en los hombres. El pulmón humano tiene cerca de 300 millones de alvéolos, cuyo número no se disminuye con el envejecimiento; sin embargo, la geometría pulmonar en esta zona se distorsiona en parte por los cambios en la forma de los alvéolos, los que tienden a dilatarse y aplanarse (10). El aplanamiento de la superficie interna del alvéolo está asociado con una disminución en la superficie alveolar ( $75 \text{ m}^2$  a los 30 años de edad y  $60 \text{ m}^2$  a los 70 años de edad, una reducción de  $0.27 \text{ m}^2$  por año) (11). De forma consistente, estudios morfológicos han encontrado un aumento en el promedio de la distancia entre las paredes y una disminución en el área de superficie de la vía aérea por unidad de volumen pulmonar, la cual se inicia alrededor de la tercera década de vida (8). En la Figura 1 se comparan los cambios histológicos entre el pulmón de un paciente joven y un anciano.

El término "*Enfisema Senil*", acuñado en la literatura médica desde el siglo XX (12,13), fue usado para describir los cambios en la forma y distensibilidad del tórax (14), y el aumento del tamaño del espacio aéreo con el edad (15). Las influencias del tabaquismo, enfermedad ocupacional y la contaminación ambiental sobre la histología del pulmón no fueron consideradas cuando se atribuyeron estos cambios al envejecimiento normal. El término enfisema senil fue abandonado debido a que el diámetro normal del espacio aéreo de acuerdo con la edad no ha sido definido, como tampoco la falta de relación entre la histología enfisematosa presente en los pulmones envejecidos con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (16).

Un hallazgo que se encuentra con frecuencia en la mayoría de los ancianos es el cambio en la forma del tórax, el cual es producido por fracturas vertebrales parciales o completas asociadas con osteoporosis, calcificación de los cartílagos costales y cambios degenerativos a nivel de las articulaciones costo-vertebrales, que aumentan la cifosis dorsal y el diámetro antero-posterior del tórax originando el conocido tórax en tonel (11). Estos cambios de la pared torácica no sólo alteran su distensibilidad sino también la curvatura del diafragma, lo que tiene un efecto negativo en su capacidad para generar fuerza (17).



Cortesía Dr. Guillermo López Guarnizo, Patólogo, Universidad de Caldas.

**Figura 1.** Pulmón de adulto joven, panel superior (a, c, e) teñido con hematoxilina-eosina (10X), tejido elástico (Verhoeff) (40X) y colágeno (tricrómico) (40X) respectivamente; mostrando dilatación normal de los ductos alveolares y distribución normal de tejido elástico y colágeno.

Pulmón de anciano, panel inferior (b, d, f) con iguales coloraciones donde se aprecia dilatación de los ductos alveolares, tejido elástico disminuido e incremento del colágeno a nivel intersticial.

## CAMBIOS A NIVEL FUNCIONAL

Hay una compleja interrelación de cambios que se presentan a nivel pulmonar y en la mecánica de la pared torácica, los cuales contribuyen a que se altere la función muscular, los volúmenes pulmonares, las tasas de flujo ventilatorio y el control de la respiración.

### Función muscular

Para vencer las resistencias ofrecidas por el pulmón, las paredes del tórax y del abdomen, los músculos respiratorios deben realizar un trabajo mecánico, durante el cual consumen una gran cantidad de oxígeno ( $O_2$ ) proporcional a la magnitud del trabajo realizado. Al analizar la reserva ventilatoria es importante mencionar que el trabajo ventilatorio es ineficiente debido al gran consumo de energía que hace. En condiciones de reposo, el 90% de la energía se utiliza para que los músculos de la respiración puedan realizar su metabolismo y sólo el 10% restante es utilizado para transportar  $O_2$  y bióxido de carbono ( $CO_2$ ) a

través del espacio aéreo (18). En situaciones de estrés en las que se requiere un aumento en la ventilación, el  $O_2$  adicional que se obtiene termina siendo utilizado por los músculos de la respiración, lo cual hace que ancianos con una baja reserva funcional pulmonar o una enfermedad pulmonar crónica de base estén en un alto riesgo de desarrollar falla respiratoria aguda cuando se les superpone un evento estresante que incrementa las demandas metabólicas y ventilatorias, como son los procesos infecciosos a nivel tracto respiratorio (11) y la insuficiencia ventricular izquierda (19). Con el envejecimiento se presentan cambios a nivel de los músculos esqueléticos, en parte producidos por algún grado de sarcopenia que probablemente afecta también la función de los músculos esqueléticos respiratorios. La sarcopenia hace referencia a la pérdida de la masa muscular por debajo de un umbral crítico que puede llevar al anciano a discapacidad física (20); está dada por el menor número de células en los órganos y la falta de uso en el tejido muscular estriado. A los 70 años el músculo esquelético ha perdido el 40% de su peso máximo

obtenido en la edad adulta, comparado con el 18% para el hígado, 11% para el pulmón y 9% para el riñón (21). Esta situación es más dramática después de los 80 años y parece ser la razón por la cual se aumenta la vulnerabilidad en este grupo poblacional puesto que la sarcopenia influye, en forma notable, la disminución de fuerza y movilidad y contribuye a la fragilidad (22). Los principales determinantes en la disminución de la fuerza muscular asociados con la edad son: la disminución en la masa muscular, disminución en el número de fibras musculares especialmente las tipo II (contracción rápida) y las unidades motoras, alteraciones en las uniones neuro-musculares y pérdida de las neuronas motoras periféricas con denervación selectiva de las fibras tipo II (23). Otros factores a tener en cuenta que se han relacionado con la capacidad para generar fuerza por los músculos respiratorios son el estado nutricional (24) y la presencia de diferentes patologías, entre las cuales se tienen: insuficiencia cardíaca (25), enfermedad de Parkinson (26) y secuelas de enfermedad cerebrovascular (27).

La mayoría de las investigaciones que se han realizado para determinar los cambios que trae el envejecimiento humano sobre los músculos de la respiración han medido la presión inspiratoria máxima (PIM) y la presión espiratoria máxima (PEM), lo que ha hecho difícil precisar los cambios asociados con el envejecimiento de músculos respiratorios específicos, debido a que los cambios producidos, se dan de forma simultánea en las propiedades del pulmón, en la pared torácica, como también en la interdependencia que tienen los diferentes grupos musculares (28). La PIM disminuye en forma lineal, mientras que la PEM lo hace en forma curvilínea entre las edades de 20 a 65 años en un valor cercano al 15% (29). Al estudiar de forma específica al diafragma, que es el principal músculo de la respiración, se encontró que su función contráctil disminuyó en forma significativa aproximadamente en un 25%. Los cambios presentados durante el envejecimiento en los músculos respiratorios son descritos en la Tabla 1.

## Mecánica pulmonar y de la pared torácica

La mecánica de la respiración se hace por dos movimientos: la inspiración y la espiración. La fase de la inspiración es un proceso activo, producido por acción de la contracción del diafragma que origina un aplanamiento de la base del tórax y de los músculos intercostales externos que causan una elevación de las costillas, produciendo así un aumento en el volumen pulmonar, disminución en la presión intrapleurales y generando el flujo necesario para la inspiración. La fase de la espiración es un proceso pasivo, resultado de la retracción del pulmón y de los músculos por su elasticidad propia proveniente de las fibras elásticas del parénquima pulmonar y de la tensión superficial producida por el líquido que cubre el epitelio alveolar (30).

La elasticidad se define como la propiedad que tiene la materia de retornar a su forma original luego de ser deformada por una fuerza externa. Al inicio de la espiración se establece un gradiente entre el alvéolo y el exterior donde la presión intra-alveolar es mayor, lo cual genera un flujo de aire de adentro hacia fuera hasta llegar al punto donde las presiones se igualan y posteriormente se aumentan las presiones alrededor de la vía aérea originando su cierre (presión de cierre) (31). En condiciones normales de reposo, hay un equilibrio entre las fuerzas que traccionan el pulmón hacia adentro compensado por las fuerzas que traccionan la pared del tórax hacia fuera, lo cual permite que los volúmenes pulmonares se mantengan.

La distensibilidad se define como el cambio de volumen por unidad de presión sobre el pulmón, la cual es medida con la presión de retroceso elástico por manometría esofágica. Con el envejecimiento se produce una disminución de la distensibilidad de la pared del tórax, mientras que la distensibilidad del pulmón se aumenta (32). Al cambiar las propiedades elásticas del pulmón con el proceso del envejecimiento, el cierre de la vía aérea se establece de forma más temprana,

**Tabla 1.** Cambios en los músculos respiratorios con el envejecimiento

- Disminución de la fuerza muscular
- Mayor predisposición a la fatiga cuando se incrementa el trabajo respiratorio (ejercicio, neumonía)
- Incremento en la relación del metabolismo glucolítico (anaerobio) al compararlo con el oxidativo (aerobio)
- Disminución en el riego sanguíneo muscular
- Disminución en las presiones inspiratorias y espiratorias máximas

lo que produce retención de aire (33). Lo anterior se puede entender al realizar una analogía entre el pulmón y un globo de aire: cuando éste está nuevo es elástico, poco distensible y expulsa por completo el aire que hay en su interior, mientras que cuando está desgastado (envejecido), es menos elástico y no expulsa completamente el aire que hay en su interior (retención de aire) (34).

Las propiedades elásticas del pulmón dependen en parte de la elastina y del colágeno, que son proteínas extracelulares insolubles, cuyas características son su longevidad, fuerza y resistencia a la degradación. Estas proteínas forman una red fibrosa la cual está en continuidad desde el hilio a los ductos alveolares. En el bronquio y grandes bronquiolos las fibras están organizadas de forma longitudinal, más distal, a nivel de los bronquiolos respiratorios y ductos alveolares se organizan de forma helicoidal (4). Los cambios relacionados con el envejecimiento de estas proteínas han sido sujeto de investigaciones y de forma llamativa a pesar de la disminución en el retroceso elástico, varios estudios han demostrado un incremento de la concentración de la elastina con la edad (35). Pierce realizó un estudio donde se tomaron 45 muestras de lóbulo medio pulmonar en autopsias de pacientes que no murieron por causa de enfermedad pulmonar y halló un incremento relacionado con la edad en la relación elastina-colágeno ( $r = 0.73$ ) medidos en gramos por peso seco (36). A nivel de la elastina se ha encontrado que ésta compromete el retroceso elástico debido a modificaciones en la disposición espacial y el entrecruzamiento de la red de fibras, y a la presencia de pseudo-elastina (11). El colágeno representa entre el 15 al 20% del peso seco pulmonar, el cual es aproximadamente el doble del de la elastina y su concentración promedio parece cambiar poco con la edad (37). Con el envejecimiento se produce un incremento en los entrecruzamientos del colágeno pulmonar que producen cambios a este nivel, entre los cuales se encuentran: aumento en el tamaño de los ductos alveolares, reducción en el área de superficie y disminución en la capacidad de difusión (4).

## Volúmenes y flujos pulmonares

Los cambios en las propiedades elásticas del pulmón determinan alteraciones en los flujos y volúmenes pulmonares. Se debe tener en cuenta que todos los volúmenes pulmonares son dependientes del tamaño corporal, en especial de la estatura y de la circunferencia del tórax, los que se aumentan durante la infancia hasta un punto de máximo desarrollo. Por ejemplo el volumen de cierre, que es el volumen en el cual las pequeñas vías aéreas empiezan a cerrarse durante la espiración, se incrementa con la edad. Este

cierre prematuro es debido a pérdida del tejido de soporte de las vías aéreas terminales. El cierre temprano de la vía aérea terminal origina retención de aire con el consiguiente incremento del volumen residual terminal, el cual se incrementa aproximadamente en un 50% entre los 20 a 70 años de edad (8). De la misma forma, el cierre de las vías aéreas periféricas se comporta como una obstrucción distal al flujo originando un patrón obstructivo de pequeñas vías, que en las pruebas espirométricas se traduce en una reducción del flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la capacidad vital (FEF<sub>25-75</sub>), cifra que se afecta de forma más rápida en fumadores.

En los ancianos también se encuentra una reducción de la capacidad vital (CV: máxima cantidad de aire que se puede exhalar partiendo de una inspiración máxima) a casi un 75% de sus mejores valores entre los 20 a 70 años de edad (8), lo cual es debido a la rigidez de la caja torácica y a la pérdida de fuerza en los músculos inspiratorios.

La capacidad pulmonar total (CPT) no cambia en los individuos ancianos, ya que a pesar de la disminución en el retroceso elástico pulmonar asociado con la edad, éste se compensa con el aumento en la carga elástica de la caja torácica (38). La capacidad residual funcional (CRF) en los ancianos está aumentada, debido al incremento en el retroceso elástico de la caja torácica y a la disminución del retroceso elástico del parénquima pulmonar. Ello ocasiona que los ancianos respiren a mayores volúmenes pulmonares al compararlos con las personas jóvenes; este cambio se asocia con una mayor carga elástica en la caja torácica, ocasionando un mayor trabajo a los músculos respiratorios (33).

En la Figura 2 se muestran los cambios en los volúmenes pulmonares que se presentan con el envejecimiento.

Se han descrito otros indicadores de flujo aéreo que disminuyen con la edad, como son la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>), los cuales indican flujos a altos volúmenes pulmonares, por lo cual dependen principalmente de la fuerza de los músculos respiratorios, a diferencia del FEF<sub>25-75</sub> que indica flujo a bajos volúmenes pulmonares y por tanto depende más del retroceso elástico del pulmón.

Se estima que el VEF<sub>1</sub> se incrementa de forma aproximada hasta los 20 años en las mujeres y 27 años en los hombres (39). Después de los 30 años el VEF<sub>1</sub> disminuye 30 ml por año en los hombres y 25 ml por año en las mujeres (40); es más acentuado en los fumadores, aunque también está condicionado por otros

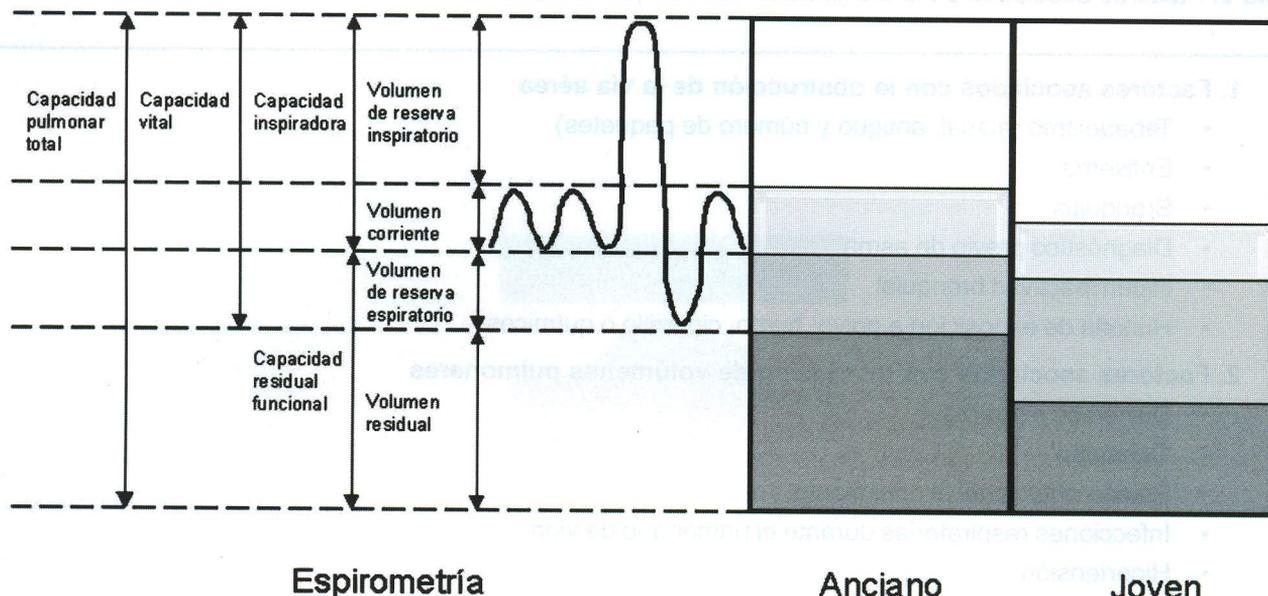


Figura 2. Cambios en los volúmenes pulmonares con el envejecimiento.

factores como son las infecciones respiratorias durante la infancia, la hiperrreactividad bronquial y el bajo peso al nacer (41).

El bajo peso al nacer ha mostrado estar asociado con una peor función a nivel pulmonar durante la infancia y, por ende, en la obtenida durante la vejez (42). En soporte de lo anterior Barker *et al*, demostraron que el bajo peso al nacer estaba asociado con un incremento en la mortalidad en pacientes ancianos que padecían EPOC y además que la presencia de una función pulmonar disminuida era una característica de personas que habían tenido infecciones respiratorias durante la infancia (43).

La Tabla 2 muestra los factores asociados en la disminución del  $VEF_1$  en ancianos. El  $VEF_1$  aporta gran información clínica. En condiciones normales equivale al 80% de la CVF. Un valor por debajo de 75% del predicho sugiere una patología obstructiva, como suele presentarse en la EPOC. La ecuación que se utiliza para determinar el valor del  $VEF_1$  en ancianos es (34):

- Hombres:  $VEF_1$  (litros) =  $0,0378 \times \text{altura (cm)} - 0,0271 \times \text{edad} - 1,73$ .
- Mujeres:  $VEF_1$  (litros) =  $0,0281 \times \text{altura (cm)} - 0,0325 \times \text{edad} - 0,09$ .

De los diferentes volúmenes y flujos que se pueden medir durante la espirometría sólo la CVF es de

ayuda para detectar patologías restrictivas como la sarcoidosis y la fibrosis pulmonar. La CVF disminuye alrededor de 21 ml por año después de los 30 años de edad (44,45).

La ecuación que se utiliza para determinar el valor de la CVF en ancianos es (34):

- Hombres:  $CVF$  (litros) =  $0,0567 \times \text{altura (cm)} - 0,0206 \times \text{edad} - 4,37$ .
- Mujeres:  $CVF$  (litros) =  $0,0365 \times \text{altura (cm)} - 0,0330 \times \text{edad} - 0,70$ .

La relación entre  $VEF_1/CVF$  es de utilidad en la práctica clínica, en especial cuando se sospecha una patología obstructiva. Este valor en condiciones normales debe ser mayor del 75%. Un resultado inferior a 75% orientará hacia un proceso obstructivo. Sin embargo, se ha encontrado un menor valor para esta relación en personas ancianas saludables (46,47); debido a lo anterior el uso del 75% como límite inferior normal podría sobre diagnosticar patologías obstructivas de la vía aérea en la población geriátrica (48).

Resultados obtenidos en el Estudio de Salud Cardiovascular han sugerido que el límite inferior normal para la relación entre  $VEF_1/CVF$  debería estar entre 56 a 64% para personas de 65 a 85 años (5).

**Tabla 2.** Factores asociados en la disminución del  $VEF_1$  en ancianos**1. Factores asociados con la obstrucción de la vía aérea**

- Tabaquismo (actual, antiguo y número de paquetes)
- Enfisema
- Bronquitis
- Diagnóstico previo de asma
- Hiperreactividad bronquial
- Historia de exposición a polvo, humo, cigarrillo o químicos

**2. Factores asociados con restricción de volúmenes pulmonares**

- Disnea de esfuerzo
- Obesidad
- Estado nutricional al nacimiento
- Infecciones respiratorias durante el primer año de vida
- Hipertensión
- Anormalidad mayor al electrocardiograma
- Diabetes
- Medicamentos
- Cirugía de tórax previa

La resistencia en la vía aérea no se incrementa de forma significativa durante el envejecimiento normal, probablemente debido a que la mayor parte de ésta se encuentra a nivel de las grandes vías aéreas, las que no alteran su estructura ya que tienden a tener un diámetro fijo como resultado de su calcificación (49).

En la práctica clínica, las pruebas de función pulmonar pueden ser ordenadas a ancianos que se presentan con disnea persistente, a pesar de tener un tratamiento máximo para su enfermedad cardíaca, para clarificar síntomas observados en pacientes con demencia (50) o para valorar el riesgo de generar broncoconstricción con el uso de agentes  $\beta$ -adrenérgicos en pacientes con antecedente de broncoespasmo (51). Estas pruebas pueden ser ordenadas para diagnosticar asma en pacientes que presentan tos como único síntoma (52), o monitorizar los efectos adversos de medicamentos que tienen toxicidad pulmonar (53).

**Disnea y control de la respiración**

La disnea y el control de la respiración implican un proceso de generación rítmica central que ajusta la frecuencia y la profundidad de la respiración según una combinación de estímulos mecánicos y químicos con impulsos superiores del sistema nervioso

central (18). En este complejo proceso intervienen los centros respiratorios, las conexiones nerviosas y los quimiorreceptores centrales y periféricos. Los centros respiratorios están localizados en el bulbo y la protuberancia; en el centro bulbar se han encontrado células inspiratorias y espiratorias que coordinan la ritmicidad de la respiración al hacer conexión con las motoneuronas que dirigen los músculos inspiratorios y espiratorios (54).

Los quimiorreceptores son órganos que responden a cambios en la composición química de la sangre o del líquido cefalorraquídeo que los rodea. Se ha encontrado que la respuesta de estos disminuye de manera importante con el envejecimiento, alcanzando niveles de 51% para la hipoxemia y de 41% para la hipercapnia (55). Esto demuestra que el anciano desarrolla mecanismos de defensa tardíos, con una menor respuesta ventilatoria cuando se enfrenta a situaciones donde hay una caída de la  $PaO_2$  y un aumento de la  $PaCO_2$  con sus consiguientes efectos deletéreos, como se presenta en casos de falla cardíaca descompensada, infección o exacerbación de EPOC (56). Ancianos sanos presentan en reposo una ventilación minuto igual que la de sujetos jóvenes aunque con menores volúmenes corrientes y con altas frecuencias respiratorias (7).

## INTERCAMBIO GASEOSO

La principal función del pulmón es el intercambio gaseoso, es decir, eliminar el  $\text{CO}_2$  producto final del metabolismo celular e incorporar el  $\text{O}_2$  del medio ambiente a la sangre, para ser transportado a las mitocondrias de las células, sitio en donde se llevan a cabo las reacciones de óxido-reducción. Para la realización de esta función se requiere de tres actividades que a pesar de ser diferentes, funcionan de forma integrada y son (54):

- **La ventilación:** encargada de llevar el  $\text{O}_2$  del medio ambiente a los alvéolos, a través de las vías aéreas y eliminar el  $\text{CO}_2$  de los alvéolos al medio ambiente.
- **La difusión:** es el proceso físico por el cual las moléculas de un gas se mueven de una parte de mayor presión a otra de presión inferior. La difusión del  $\text{O}_2$  y el  $\text{CO}_2$  a través de la membrana alvéolo-capilar está regulada por la Ley de Fick, la cual establece que el volumen de gas que se mueve por unidad de tiempo a través de una membrana de tejido, es directamente proporcional a la superficie de esta membrana, a la diferencia de presión entre un lado y otro, a la difusibilidad del gas e inversamente proporcional al espesor de la membrana. A nivel pulmonar, la situación es ideal, ya que la superficie es cercana a los  $150 \text{ m}^2$ , la diferencia de presiones para el  $\text{O}_2$  es de  $60 \text{ mm Hg}$  y de  $5 \text{ mm Hg}$  para el  $\text{CO}_2$  y el espesor de la membrana es de  $0.5 \text{ m}$ .
- **La circulación:** encargada del transporte del  $\text{O}_2$  de los capilares alveolares a la célula y del  $\text{CO}_2$  en sentido contrario.

### Alteración en la relación ventilación perfusión

Se requiere que haya una relación proporcional entre la ventilación y la perfusión, lo que se ha denominado la relación  $V/Q$ . A pesar de que hay diferencias regionales en los distintos segmentos pulmonares por fenómenos gravitatorios que hacen que la relación  $V/Q$  sea mayor a 1 en los ápices y menor a 1 en las bases en posición de bipedestación, de forma global en condiciones normales la relación  $V/Q$  tiende a ser igual a 1.

En el anciano hay una alteración en el retroceso elástico del pulmón, que origina un cierre más temprano de la vía aérea, lo que se hace más notorio en las bases pulmonares. Esto produce un cambio ventilatorio sin que se presente una disminución proporcional en la perfusión en esta misma zona, haciendo que se produzca una alteración de la  $V/Q$

lo cual tiene su expresión clínica en una disminución de la presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ).

### La membrana alvéolo-capilar

La capacidad de difusión (DL) también llamada "Factor de Transferencia" mide la capacidad de transferencia de gases desde los espacios alveolares hacia la sangre de los vasos capilares. Este proceso tiene lugar por difusión pasiva y está en función de: la diferencia de presiones que conducen el gas, del área de superficie a través de la cual tiene lugar el intercambio y de la resistencia al movimiento de gas a través de la membrana y a su combinación química con la sangre. Se emplea el monóxido de carbono como gas de prueba (DLCO), porque su avidéz extrema por la hemoglobina hace que la presión posterior a la difusión pueda considerarse despreciable (18). La DLCO es dependiente de la ventilación alveolar y del volumen pulmonar. Es medida de acuerdo con la CPT y normalizada según la ventilación alveolar (DLCO/VA). La mejor evidencia que se tiene del efecto del envejecimiento sobre la DLCO ha sido obtenida de un estudio analítico de tipo transversal, en el cual se excluyeron de forma rigurosa pacientes con enfermedad oculta y se incluyeron seis sujetos con edades entre 69 a 85 años (57). En este estudio se encontró una baja DLCO/VA en los participantes ancianos. Debido a que la DL fue normalizada según la VA, el bajo valor encontrado sugiere alteraciones en los componentes de la membrana alvéolo-capilar más que por la pérdida de la superficie del área alveolar. La reducción anual de la DLCO es de  $0.2\text{-}0.32 \text{ ml/min/mm Hg}$  en hombres y de  $0.06\text{-}0.18 \text{ ml/min/mm Hg}$  en mujeres (58). Esta disminución es más pronunciada a partir de los 40 años de edad. Entre los factores asociados con la reducción en la DLCO se tienen: alteración en la relación  $V/Q$ , disminución en la superficie del área alveolar (12), disminución en la densidad de los capilares pulmonares (59) y disminución en el volumen sanguíneo capilar pulmonar (60).

### Valores de gases sanguíneos

Con lo descrito previamente hay una base fisiológica que explica una baja  $\text{PaO}_2$  y un aumento en la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno ( $\text{AaDO}_2$ ).

Diferentes investigaciones han demostrado una disminución de la  $\text{PaO}_2$  con la edad y se ha estimado que después de los 30 años la  $\text{PaO}_2$  disminuye aproximadamente  $0.22 \text{ mm Hg}$  por año. Entre los factores que se tienen para esta disminución están: la alteración en la relación  $V/Q$  debido a un incremento en el volumen y la ventilación del espacio muerto que se presenta con el envejecimiento (13), los grandes cortocircuitos fisiológicos de perfusión (61) y los componentes de la

membrana alvéolo-capilar que tienden a producir una baja  $\text{PaO}_2$  y una amplia  $\text{AaDO}_2$ .

Se han propuesto diferentes fórmulas para determinar la  $\text{PaO}_2$  de acuerdo con la edad. La revisión de los datos originales que generaron estas fórmulas revelan varias limitaciones. Los siguientes resultados de la  $\text{PaO}_2$  ajustados según la edad fueron obtenidos en personas de 85 años de edad:

1.  $\text{PaO}_2$  mm Hg =  $104.2 - 0,27 \times \text{edad (años)} = 81$  mm Hg (62).
2.  $\text{PaO}_2$  mm Hg =  $100.1 - 0,325 \times \text{edad (años)} = 72$  mm Hg (63).
3.  $\text{PaO}_2$  mm Hg =  $109 - 0,43 \times \text{edad (años)} = 73$  mm Hg (64).

La primera ecuación proviene de un estudio realizado en pacientes hospitalizados con enfermedad cardiovascular con edades entre los 15 a 75 años. La segunda ecuación es citada en un artículo de revisión, en el cual se indica que el valor del límite inferior normal puede ser el 90% del valor calculado, en el ejemplo presentado sería una  $\text{PaO}_2$  de 64 mm Hg. La tercera ecuación proviene de un estudio realizado en Italia con 152 pacientes del área rural, con rangos de edades entre 14 a 84 años, no fumadores y sin evidencia clínica, de laboratorio ni radiológica de enfermedad cardíaca, pulmonar, tiroidea, hematológica ni hepática, lo que lo convierte en uno de los estudios más representativos en este tópico.

La presión alveolar de oxígeno ( $\text{PAO}_2$ ) no cambia e incluso tiende a aumentar con el envejecimiento, esto hace que la  $\text{AaDO}_2$  que en condiciones normales es de 5 mm Hg, se incrementa, lo cual es producido por cambios en la relación V/Q.

Aunque la  $\text{PaO}_2$  disminuye con la edad, la presión arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) no presenta cambios, lo cual es debido a que la  $\text{PaCO}_2$  está determinada por el balance entre el  $\text{CO}_2$  producido por el metabolismo del organismo y la ventilación alveolar; en el anciano tanto la ventilación alveolar como la actividad metabólica disminuyen, lo cual determina que la  $\text{PaCO}_2$  no se incremente de manera notable.

Es importante mencionar que no se producen cambios a nivel del valor del pH arterial en los ancianos y que cualquier alteración en estas cifras debe obligar al clínico a investigar las posibles etiologías en forma similar como se presentan en pacientes adultos jóvenes.

## MECANISMOS DE DEFENSA

El aparato respiratorio es uno de los sistemas que tiene mayor contacto con el medio ambiente. En reposo, más de 10.000 litros de aire entran al día por la vía aérea para llegar a la extensa superficie alveolar y efectuar el intercambio gaseoso. En el aire inhalado se pueden aislar gran cantidad de elementos como antígenos orgánicos, tóxicos químicos o físicos y microorganismos. A pesar del contacto continuo con estos elementos, las vías aéreas son estériles a partir de la primera división bronquial gracias al eficiente mecanismo defensivo que poseen.

Los mecanismos de defensa han sido divididos en dos grandes grupos: los mecanismos de defensa inespecíficos o constitutivos y los mecanismos de defensa específicos, adquiridos o inmunológicos. Estos mecanismos de defensa interactúan de forma estrecha entre sí con el objetivo de conservar la integridad del sistema respiratorio (65). En la Tabla 3, se nombran los mecanismos de defensa del aparato respiratorio.

**Tabla 3.** Mecanismos de defensa del aparato respiratorio

<p><b>1. Mecanismos constitutivos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema anatómico de purificación del aire</li> <li>• Sistema de aclaramiento mucociliar</li> <li>• Reflejos expulsivos: tos</li> <li>• Sustancia tensoactiva</li> <li>• Mecanismos celulares fagocíticos</li> </ul> <p><b>2. Mecanismos adquiridos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediados por anticuerpos</li> <li>• Mediados por células</li> </ul>
---

Dentro de los mecanismos de defensa constitutivos está el sistema anatómico de purificación del aire, el cual está conformado por las estructuras respiratorias de las vías aéreas superiores. Las fosas nasales además de humedecer y calentar el aire inspirado remueven y filtran las partículas mayores de 10  $\mu$ ; las partículas de menor tamaño que pueden llegar hasta el alvéolo son fagocitadas por el macrófago alveolar, los cuales son removidos por el drenaje linfático o por el sistema mucociliar. El moco bronquial es una sustancia necesaria para el adecuado funcionamiento del sistema respiratorio, está constituido por agua, glicoproteínas, trasudado sérico, enzimas proteolíticas, inmunoglobulinas y lípidos. Con el envejecimiento normal se produce una disminución en la producción de moco bronquial lo cual expone al epitelio a una mayor probabilidad de daño y a la adherencia de microorganismos (66).

Diferentes factores afectan el sistema de aclaración mucociliar en los ancianos entre los cuales se tienen: la exposición al humo del cigarrillo, bajas temperaturas, contaminación ambiental, entre otros. Se ha encontrado que el transporte mucociliar disminuye con la edad. La velocidad para aclarar el moco traqueal es más lenta en ancianos no fumadores que en personas de menor edad (67). Cuando el sistema de transporte mucociliar no puede expulsar las partículas irritantes, se desencadena el mecanismo reflejo de la tos.

La tos en una persona sana no es el principal mecanismo de aclaración mucociliar. Por el contrario, en personas con patología bronquial crónica, la tos contribuye con cerca del 50% de la efectividad del mecanismo del aclaramiento mucociliar al lograr la expulsión del moco y de las secreciones bronquiales acumuladas (68). En el anciano el reflejo de la tos está disminuido debido a diferentes factores entre los cuales se tienen: la necesidad de un mayor estímulo en las vías aferentes mediadas por el vago a nivel laríngeo y bronquial para desencadenar el reflejo, alteración a nivel central de la percepción para la broncoconstricción e integración del mecanismo de la tos (69).

A nivel de los mecanismos celulares fagocíticos, la primera línea de defensa la constituye el macrófago alveolar residente, encargado de proteger a bronquiólos pequeños y alvéolos.

Los mecanismos adquiridos mediados por células están a cargo de una población de linfocitos, que cooperan con el macrófago alveolar para reforzar su actividad fagocítica y bactericida. Esta cooperación se lleva a cabo mediante dos procesos: la citotoxicidad mediada por células y las reacciones mediadas por linfocinas. El número de linfocitos T periféricos no

cambia de forma importante con la edad, aunque ha sido demostrado que su capacidad para generar una respuesta inmune disminuye, lo que produce una disminución en las defensas a nivel pulmonar (4). En el sistema respiratorio las respuestas inmunes específicas son las que con mayor frecuencia se afectan con la edad. Aunque la presentación de antígeno permanece casi sin cambios, la producción de citoquinas se altera, esto hace que la población geriátrica sea más susceptible a las infecciones y neoplasias.

## SISTEMA AUTONÓMICO

Los cambios relacionados con el envejecimiento en la respuesta del sistema autonómico por medio de la musculatura lisa bronquial al estímulo farmacológico, pueden cambiar la presentación de los síntomas de las enfermedades pulmonares, modificar el valor predictivo de las pruebas diagnósticas y alterar la respuesta al tratamiento.

La metacolina inhalada es una sustancia parasimpaticomimética que produce broncoconstricción por el estímulo de los receptores de acetilcolina localizados en el músculo liso bronquial, que se utiliza en las pruebas de broncoprovocación con el objetivo de demostrar hiperactividad bronquial y de excluir o documentar la presencia de asma (70). Los efectos que tiene la edad sobre la respuesta broncoconstrictiva de la metacolina fueron reportados en el Estudio de Envejecimiento Normativo, donde se encontró que 161 de los participantes que nunca habían fumado (promedio edad: 62 años y rango 41-84 años) tuvieron una respuesta significativa a la prueba de la metacolina sin síntomas de tos o presencia de broncoconstricción y concluyeron que la prueba del reto a la metacolina en personas asintomáticas carece de significancia clínica conocida (71). No hay datos que sugieran diferencias relacionadas con la edad en cuanto al uso de agentes anticolinérgicos inhalados.

## CAPACIDAD DE EJERCICIO

No existe evidencia que los cambios normales del envejecimiento que se presentan a nivel de los volúmenes pulmonares o del VEF<sub>1</sub> estén asociados con una alteración en el desempeño de las actividades de la vida diaria, aunque se debe tener en cuenta que al igual que los demás músculos esqueléticos del cuerpo humano, los músculos de la respiración son más proclives a padecer fatiga, debido a la menor fuerza de contracción y capacidad para generar presión en situaciones de estrés donde están incrementados los requerimientos ventilatorios, como en una neumonía o

en exacerbaciones de la EPOC (28). Además de la dificultad para ajustar la respuesta ventilatoria al ejercicio, los ancianos tienen un inicio más rápido de cambio de metabolismo aerobio que requiere  $O_2$  a uno anaerobio, independiente de  $O_2$  (2).

El consumo máximo de  $O_2$  ( $VO_{2\text{ máx}}$ ) es el índice utilizado para medir el trabajo físico en el organismo. Alcanza su máximo valor entre los 20 a 30 años de edad y después de los 30 años disminuye en un 9% por década en hombres sin entrenamiento y solo 5% en atletas o personas sometidas a programas de ejercicio (58). Esta declinación es más pronunciada en personas sedentarias que en quienes realizan ejercicio de forma regular (38), esto es debido a que el ejercicio altera el curso más no previene de la declinación en la función pulmonar asociada con la edad.

El  $VO_{2\text{ máx}}$  está determinado por la función cardíaca, el trabajo respiratorio y la utilización del  $O_2$  por los músculos del cuerpo. Es la disminución de la masa muscular magra en mayor proporción y en menor medida el gasto cardíaco los principales determinantes para la disminución de este indicador durante el envejecimiento.

En la Tabla 4 se describen los principales cambios en la fisiología pulmonar que se presentan durante el envejecimiento.

## CONCLUSIONES

Como en otros órganos, el proceso del envejecimiento lleva a una disminución en la reserva fisiológica a nivel respiratorio. Las principales características del envejecimiento del sistema respiratorio reflejan cambios anatómicos y estructurales a nivel de: el retroceso elástico pulmonar, la distensibilidad de la pared torácica y la fuerza de los músculos respiratorios. La disminución en el retroceso elástico estático del pulmón produce un incremento en el volumen y la capacidad residual funcional. Estos cambios ocasionan dilatación de la vía aérea, colapso de las pequeñas vías aéreas y disminución de los volúmenes espiratorios, los cuales son similares a los presentados en el enfisema y en la enfermedad de pequeñas vías aéreas. La distensibilidad de la caja torácica disminuye y la del pulmón se incrementa, esto produce un mayor trabajo respiratorio y coloca al grupo de ancianos en mayor riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria cuando se sobrepone un evento estresante que incrementa las demandas metabólicas y ventilatorias.

**Tabla 4.** Principales cambios en la fisiología pulmonar que se presentan durante el envejecimiento

### 1. Disminución

- Elasticidad pulmonar
- Fuerza de los músculos respiratorios
- Distensibilidad de la pared torácica
- Capacidad vital
- Volumen espiratorio forzado
- Capacidad ventilatoria
- Hiperrreactividad bronquial
- Percepción de broncoconstricción
- Capacidad de difusión
- Presión arterial de oxígeno
- Respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia

### 2. Aumento

- Volumen residual
- Distensibilidad pulmonar
- Captación de oxígeno durante el ejercicio

### 3. Sin cambios

- Capacidad pulmonar total
- Resistencia en la vía aérea
- Resistencia arterial pulmonar
- Presión arterial de bióxido de carbono

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Cassel CK. In defense of a department of geriatrics. *Ann Intern Med* 2000;4:297-301.
2. De Martinis M, Timiras PS. The Pulmonary Respiration, Hematopoiesis and Erythrocytes. In: Timiras P, ed. *Physiological Basis of Aging Geriatrics*. 3rd. Florida: CRC Press LLC; 2003: 319-336.
3. Isaacs B. *The challenge of geriatric medicine*. Oxford: Oxford University press;1992.
4. Dyer CAE, Stockiey RA. The aging lung. *Rev Clin Gerontol* 1999; 9:103-115.
5. Enright PL, Kronmal RA, Higgins M. Spirometry reference values for women and men 65 to 85 years of age. *Cardiovascular Health Study. Am Rev Respir Dis* 1993;147:125-133.
6. Sobol BJ, Weinheimer B. Assessment of ventilatory abnormality in the asymptomatic subject: an exercise in futility. *Thorax* 1966; 21:445-449.
7. Krump PE, Knudson RJ, Parsons G, Reiser K. The aging respiratory system. *Clin Geriat Med* 1985; 1:143-175.
8. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with Ageing. *Eur Respir J* 1999;13:197-205.
9. Thompson AB, Scholer SG, Daughton DM. Altered epithelial lining fluid parameters in old normal individuals. *J Gerontol* 1992; 47: M171-176.
10. Enright PL. Aging of the Respiratory System. In: Hazzard W, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 5th. New York: McGraw-Hill; 2003: 511-515.
11. Crapo RO. The aging lung. In: Mahier DA, ed. *Pulmonary Disease in the Elderly Patient*. Vol. 63. New York: Marcel Dekker; 1993: 1-21.
12. Verbeken E, Cauberghs M, Mertens I. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. I: Structural aspects. *Chest* 1992;101:793-799.
13. Tenney SM, Miller RM. Dead space ventilation in old age. *J Appl Physiol* 1956; 9:321-327.
14. Frank NR, Mead J, Ferris BG. The mechanical behavior of the lungs in healthy elderly persons. *J Clin Invest* 1957; 36:1680-1687.
15. Wright RR. Elastic tissue of normal and emphysematous lungs. A tridimensional histologic study. *Am J Pathol* 1961; 39:355-363.
16. Fletcher C, Gilson JG, Hugh-Jones P. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. A report of the conclusions of a CIBA guest symposium. *Thorax* 1959; 14: 286-299.
17. Edge J, Millard F, Reid L. The radiographic appearance of the chest in persons of advanced age. *Br J Radiol* 1984;37:769-774.
18. Culver BH. Fisiología. En: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, eds. *Tratado de Neumología*. 1ed. Madrid: Harcourt; 2001: 4.1-4.42.
19. Nishimura Y, Maeda H, Tanaka K, Nakamura H, Hashimoto Y, Yokoyama M. Respiratory muscle strength and hemodynamics in chronic heart failure. *Chest* 1994;105: 355-359.
20. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 231-243.
21. Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, Garry PJ. Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: M307-316.
22. Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can J Appl Physiol* 2001; 26: 78-89.
23. Brown M, Hasser E. Complexity of age-related change in skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51:117-123.
24. Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 5-8.
25. Evans S, Watson L, Hawkins M, Cowley A, Johnston I, Kinnear W. Respiratory muscle strength in chronic heart failure. *Thorax* 1995; 50:625-628.
26. Brown L. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Chest Med* 1994; 15: 715-727.
27. Vingerhoets F, Bogoussiavsky J. Respiratory dysfunction in stroke. *Clin Chest Med* 1994; 15: 729-737.
28. Tolep K, Kelsen SG. Effects of aging on respiratory skeletal muscles. *Clin Chest Med* 1993; 14: 363-378.
29. Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, Schenker MB, Hyatt RE. Respiratory muscle strength in the elderly: correlates and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 430-438.
30. Patino JF. Gases Sanguíneos. Fisiología de la respiración e insuficiencia respiratoria aguda. 6ed. Santa Fe de Bogotá: Editorial Médica Internacional Ltda.; 1998: 35-88.
31. Smith JC, Loring SH. Passive mechanical properties of the chest wall. In: Fishman AP, ed. *Handbook of physiology*. Vol. 3. Bethesda, MD: American Physiology Society 1986: 429-442.
32. Turner JM, Mead J, Wohl ME. Elasticity of human lungs in relation to age. *J Appl Physiol* 1968; 25: 664-671.
33. Mittman C, Edelman NH, Norris AH. Relationship between chest wall and pulmonary compliance with age. *J Appl Physiol* 1965; 20: 1211-1216.
34. López JH. Fisiología del envejecimiento. 1ed. Bogotá: Impresiones Andes Presencia S.A.; 1998: 28-41.
35. Pierce JA, Hocott JB. Studies on the collagen and elastin content of the human lung. *J Clin Invest* 1960; 39: 8.
36. Pierce JA. Age related changes in the fibrous proteins of the lungs. *Arch Environ Health* 1963; 6: 50-54.
37. Pierce JA, Ebert RV. Fibrous network of the lung and its change with age. *Thorax* 1965; 20: 469-476.
38. McClaran SR, Babcock MA, Pegelow DF. Longitudinal effects of aging on lung function at rest and exercise in healthy active fit elderly adults. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1957-1968.

39. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve: normal standards, variability, effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 587-599.
40. Burrows B, Lebowitz MD, Camilli AE. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 974-980.
41. Tager IB, Segal MR, Speizer FE. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 837-849.
42. Lercher P, Schmitzberger R. Birth weight, education, environment, and lung function at school age: a community study in an alpine area. *Eur Respir J* 1997; 10: 2502-2507.
43. Barker DJP, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 1991; 303: 671-675.
44. Dockery DW, Ware JH, Ferhs BG. Distribution of forced expiratory volume in one second and forced vital capacity in healthy, white, adult, never smokers in six U.S. cities. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:511-520.
45. Van Peit W, Borsboom GJJM, Rijcken B. Discrepancy between longitudinal and cross-sectional change in ventilatory function in 12 years of follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1218-1226.
46. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ. Changes in the normal maximal expiratory flow volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 725-734.
47. Gibson GJ, Pride NB, O'Cain C. Sex and age differences in pulmonary mechanics in normal nonsmoking subjects. *J Appl Physiol* 1976; 41: 20-25.
48. The American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretive strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
49. Berry RB, Pai UP, Fairshir RD. Effect of age on changes in flow rates and airway conductance after a deep breath. *J Appl Physiol* 1990; 68: 635-643.
50. Connolly MJ, Jarvis EH, Hendrick DJ. Late-onset asthma in a demented elderly patient. The value of methacholine challenge in diagnosis. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 539-541.
51. Connolly MJ. Obstructive airways disease: a hidden disability in the aged. *Age Aging* 1996; 25: 265-267.
52. Pratter MR, Bartter T, Akers S. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993; 119: 977-983.
53. Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 1994; 331:25-30.
54. Páez S, Reyes PV, Serrano FO, Solarte I, Restrepo J, Maídonado D, Torres CA. Fisiología pulmonar. En: Chaparro C, Awad CE, Torres CA, eds. *Fundamentos de Medicina. Neumología*. Sed. Medellín: Quebecor impreandes; 1998: 20-54.
55. Kronenberg RS, Drage CW. Attenuation of the ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnea with aging in normal men. *J Clin Invest* 1973; 52: 1812-1819.
56. Peterson DD, Pack AI, Silage DA. Effects of aging on ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 387-391.
57. Stam H, Hrachovina V, Stijnen T. Diffusing capacity dependent on lung volume and age in normal subjects. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2356-2363.
58. Murray JF. Aging. In: Murray JF, ed. *The Normal Lung*. Philadelphia: PAWB Saunders; 1986: 339-360.
59. Butler C, Kleinerman J. Capillary density: alveolar diameter, a morphometric approach to ventilation and perfusion. *Am Rev Respir Dis* 1970; 102: 886-894.
60. Guénard H, Marthan R. Pulmonary gas exchange in elderly subjects. *Eur Respir J* 1996; 9: 2573-2577.
61. Begin R, Renzetti AD, Bigler AH. Flow and age dependence of airway closure and dynamic compliance. *J Appl Physiol* 1975; 38: 199-206.
62. Møllemaard K. The alveolar-arterial oxygen difference: its size and components in normal men. *Acta Physiol Scand* 1966; 67: 10-20.
63. Knudson RJ. How aging affects the normal lung. *J Respir Dis* 1981; 2: 74-84.
64. Sorbini CA, Grassi V, Solinas E. Arterial oxygen tension in relation to age in health subjects. *Respiration* 1968; 25: 3-13.
65. Sánchez CE, Reyes PV, Awad CE. Mecanismos de defensa del aparato respiratorio. En: Chaparro C, Awad CE, Torres CA, eds. *Fundamentos de Medicina. Neumología*. 5ed. Medellín: Quebecor impreandes; 1998: 55-64.
66. Gyetko MR, Toews GB. Immunology of the aging lung. *Clin Chest Med* 1993; 14: 379-391.
67. Camner P, Mossberg M, Phillipson K. Elimination of test particles from the human tracheobronchial tract by voluntary coughing. *Scand J Respir* 1979; 60: 562.
68. Bennett WD, Chapman WF, Gerrity TR. Ineffectiveness of cough for enhancing mucus clearance in asymptomatic smokers. *Chest* 1992; 102: 412-416.
69. Newnham DM, Hamilton SJC. Sensitivity of the cough reflex in young and elderly subjects. *Age Aging* 1997; 26: 185-188.
70. McFadden ER. Asthma. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's. Principles of Internal Medicine*. 16th. New York: McGraw-Hill; 2005; 1508-1516.
71. Sparrow D, O'Connor G, Colton T. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to the occurrence of respiratory symptoms and decreased levels of pulmonary function. The normative aging study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1255-1260.