

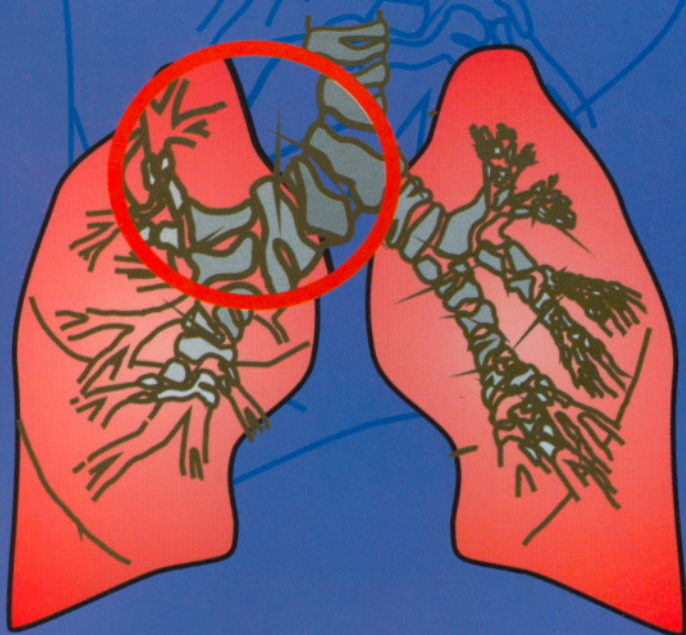
# revista colombiana de neumología

ISSN - 0121 - 5426

TARIFA POSTAL REDUCIDA N° 962

VOLUMEN 16 N° 1, MARZO DE 2004

<b>EDITORIAL</b> .....	7
<b>ARTÍCULOS ORIGINALES</b>	
· Fosfolipoproteínosis alveolar (10 casos 12 años de experiencia).....	8
· Protocolo de investigación. Validación de una escala para predecir la mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad (CURB-65) .....	14
· Valores de referencia de flujo espiratorio pico en niños y adolescentes sanos en la ciudad de Bogotá .....	18
· Validación de la definición de síndrome de dificultad respiratoria aguda en pacientes pediátricos .....	26
· Criptococosis pulmonar: revisión de 20 años de experiencia Hospital Santa Clara E. S. E.....	33
· Uso de los colgajos musculares en la enfermedad pleuropulmonar infecciosa complicada.....	42
<b>REVISIÓN DE TEMA</b>	
· Neoplasias pulmonares broncogénicas .....	50
<b>ARTÍCULO DE ADMINISTRACIÓN</b>	
· Práctica médica de calidad y rentable, ¿es posible?.....	68
<b>ARTE Y NEUMOLOGÍA</b>	
· La enfermedad de Chopin. ....	72
<b>ARTÍCULO DE FISIOLOGÍA</b>	
· Consideraciones sobre fisiología pulmonar.....	75
<b>ARTÍCULO BRONCOSCOPIA</b>	
· Broncoscopia: imagen y comentarios Histoplasmosis diseminada.....	78
<b>GLOSARIO RADIOLÓGICO</b>	
· Metástasis a músculo esquelético como primera manifestación de sarcoma primario del pulmón. Informe de un caso .....	79



[www.neumocito.org.co](http://www.neumocito.org.co)

revista colombiana de

---

# neumología

---

VOLUMEN 16 Nº 1, MARZO DE 2004

---

Cra 22 No. 85 - 94 Oficina 604 Bogotá, D.C. - Colombia  
Telefax: (571) 616 8574 - 616 4902 E-mail: [neumocito70@hotmail.com](mailto:neumocito70@hotmail.com)  
[www.neumocito.org.co](http://www.neumocito.org.co) E-mail Editor: [josebustillo@cable.net.co](mailto:josebustillo@cable.net.co)

Incluida en el Índice Medicus Latinoamericano y su base de datos LILACS.

Incluida en SIBRA y el programa SCIELO

Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

**ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX**  
JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2003 - 2005

**PRESIDENTE**  
Carmelo Dueñas C.

**SECRETARIO**  
Oscar Sáenz M.

**VOCALES**

Arnulfo Rodríguez C.  
Fernando Sanabria A.  
Eidelman González M.  
Jorge E. Ortega J.  
Horacio Giraldo E.

**VICEPRESIDENTE**  
Alejandro Londoño V.

**TESORERO**  
Natalia Londoño P.

**FISCAL**  
Darío Londoño T.

**EDITOR**

Guillermo Ortiz Ruiz

**EDITORES ASOCIADOS**

Carmelo Dueñas C.

Gustavo Hincapié

Natalia Londoño

Oscar Sáenz

Carlos Rodríguez

**COMITÉ EDITORIAL**

Mónica Sossa

Antonio Visbal

Ricardo Durán

Ricardo Aristizábal

María Claudia Guzmán

Jorge Carrillo

Iván Solarto

Paulina Ojeda

Jorge Restrepo

Sergio Salcedo

María Elena Herrera.

María Angélica Bazurto

Mauricio Durán

Eduardo Reyes

Fabio Varón

Julio Forero

Francisco Cuervo

Carlos Awad

Alfonso Valencia

Pedro Chaparro

Ricardo Buitrago

**COMITÉ CIENTÍFICO  
CONSULTOR**

Gustavo Aristizábal D.

Juvenal Baena P.

José Gabriel Bustillo

Andrés Caballero A.

Hugo Caballero D.

Fidel Camacho D.

Agustín Castillo B.

Gustavo Fernández F.

Gustavo Gómez H.

Pablo Latorre T.

Fernando Londoño P.

Darío Maldonado G.

Paulina Ojeda L.

Pedro M. Pacheco A.

Gilberto Rueda P.

Carlos Salgado T.

Carlos Torres D.

Humberto Varón A.

**COORDINACIÓN EDITORIAL,  
COMERCIAL Y DE PRODUCCIÓN**



Trans 29 No. 101 - 86

Teléfono: 622 4906 - 2564461

E-mail: [publidrugs@hotmail.com](mailto:publidrugs@hotmail.com)

**Gerente General**  
Cila María Russi

**Diagramación**  
Ana María Urdaneta S.

**IMPRESIÓN**

Lito Camargo Ltda.

Los contenidos emitidos son responsabilidad de los autores:  
no comprometen el criterio del comité editorial o el de la  
Sociedad Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax.

TARIFA POSTAL REDUCIDA Nº 962  
de la Administración Postal Nacional

---

revista colombiana de

---

# neumología

---

VOLUMEN 16 Nº 1, MARZO DE 2004

---

## CONTENIDO

<b>EDITORIAL</b> .....	7
<b>ARTÍCULOS ORIGINALES</b>	
• Fosfolipoproteínosis alveolar (10 casos 12 años de experiencia).....	8
• Protocolo de investigación. Validación de una escala para predecir la mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad (CURB-65) .....	14
• Valores de referencia de flujo espiratorio pico en niños y adolescentes sanos en la ciudad de Bogotá .....	18
• Validación de la definición de síndrome de dificultad respiratoria aguda en pacientes pediátricos .....	26
• Criptococosis pulmonar: revisión de 20 años de experiencia Hospital Santa Clara E.S.E. ....	33
• Uso de los colgajos musculares en la enfermedad pleuropulmonar infecciosa complicada.....	42
<b>REVISIÓN DE TEMA</b>	
• Neoplasias pulmonares broncogénicas .....	50
<b>ARTÍCULO DE ADMINISTRACIÓN</b>	
• Práctica médica de calidad y rentable, ¿es posible?.....	68
<b>ARTE Y NEUMOLOGÍA</b>	
• La enfermedad de Chopin. ....	72
<b>ARTÍCULO DE FISIOLÓGÍA</b>	
• Consideraciones sobre fisiología pulmonar.....	75
<b>ARTÍCULO BRONCSCOPIA</b>	
• Broncoscopia: imagen y comentarios histoplasmosis diseminada.....	78
<b>GLOSARIO RADIOLÓGICO</b>	
• Metástasis a músculo esquelético como primera manifestación de sarcoma primario del pulmón. Informe de un caso .....	79

---

revista colombiana de

---

# neumología

---

VOLUMEN 16 N° 1, MARZO DE 2004

---

## CONTENTS

<b>EDITORIAL</b> .....	7
<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	
• Alveolar phospholipoproteinosis (10 cases 12 years of experience) .....	8
• Research protocol. Validation of a scale to predict mortality due to community-acquired pneumonia .....	14
• Peak respiratory flow reference values in healthy children and adolescents in the city of Bogota.....	18
• Validation of syndrome in the definition of acute respiratory distress syndrome in pediatric patients .....	26
• Pulmonary cryptococcosis: review of 20 years of experience of Hospital Santa Clara E.S.E. ....	33
• Use of muscular flaps in complicated infectious pleuropulmonary disease.....	42
<b>REVIEW ARTICLE</b>	
• Pulmonary neoplasias .....	50
<b>ADMINISTRATION ARTICLE</b>	
• Medical practice of quality and profitable, ¿Is it possible?.....	68
<b>ART AND NEUMOLOGY</b>	
• The Chopin disease .....	72
<b>PHYSIOLOGY ARTICLE</b>	
• Considerations on pulmonary physiology .....	75
<b>BRONCHOSCOPY ARTICLE</b>	
• Bronchoscopy: Image and comments on disseminated histoplasmosis.....	78
<b>RADIOGRAPHIC GLOSSARY</b>	
• Metastasis of the skeletal muscle as first manifestation of pulmonary primary sarcoma. Report of a case .....	79

En esta ocasión pensamos dedicar la página editorial para la presentación del nuevo comité editorial de la revista colombiana de Neumología no sin antes agradecer y reconocer el gran trabajo realizado por los editores anteriores, en especial al Doctor José Bustillo en el mantenimiento de la periodicidad y del alto nivel científico de la revista, de lo cual se deriva para nosotros por supuesto un gran compromiso.

Iniciamos con nueva portada, nuevo comité editorial con el objetivo fundamental de continuar el trabajo previo por supuesto infundir un nuevo aire a la revista tratando de hacerla atractiva no solamente para los Neumólogos sino también para los Internistas, los Intensivistas y en fin una gran cantidad de especialidades y subespecialidades que de alguna manera tienen que ver con la Neumología en su práctica médica diaria.

Tratando de cumplir con el objetivo impuesto hemos creado nuevas secciones como son: las mani-

festaciones no pulmonares de las enfermedades pulmonares, la neumología vista desde el punto de vista administrativo, arte y neumología, caso fisiológico conservando las secciones anuales de artículos originales, revisión de tema, glosario radiológico.

Pensamos que a medida que se profundiza el conocimiento clínico de alguna manera nos obliga a desplazarnos al mejor entendimiento de las ciencias básicas y esto conlleva necesariamente a la desconfiguración de las especialidades, es decir, ya para el Neumólogo no es suficiente conocer y manejar la disfunción de su órgano sino además entender la repercusión sistémica de esta disfunción y de alguna manera los proyectos editoriales tienen que responder a este enfoque.

Invitamos en este primer número a nutrir la revista con sus (contribuciones) con el objetivo de tener un verdadero órgano de difusión la Sociedad Colombiana de Neumología por supuesto, pero también para cualquier especialidad interesada en temas afines.

**Guillermo Ortiz**

Editor revista colombiana de neumología

# Fosfolipoproteínosis alveolar (10 casos 12 años de experiencia)

Ricardo Durán Acuña, MD\*

## RESUMEN

### Introducción

Por tratarse de una entidad poco frecuente, 12 años (septiembre de 1991 y septiembre de 2003) han sido necesarios en nuestra institución para diagnosticar, 10 pacientes con **Proteinosis alveolar (PA)**, y realizar un total de 24 lavados pulmonares totales y como parte de la terapéutica en estos pacientes. De este grupo de pacientes el más joven un varón de 26 años de edad y un solo paciente corresponde al sexo femenino siendo del grupo de pacientes la que más tardíamente manifiesta la existencia de su enfermedad (57 años).

Esta entidad obedece a la acumulación de **fosfolípidos** a nivel de las unidades respiratorias del pulmón, que inundan las mismas, llevando a un compromiso progresivo de la transferencia gaseosa por bloqueo alveolo-capilar, alteración de la mecánica ventilatoria, compromiso del retroceso elástico y distensibilidad pulmonar, situaciones que con el tiempo, llevan al paciente a insuficiencia respiratoria aguda, llegando a comprometer su vida.

En esta publicación comentaremos nuestra experiencia con 10 pacientes con diagnóstico confirmado de proteinosis alveolar, y haremos una revisión de las experiencias e investigaciones recientemente publicadas en la literatura médica mundial.

## SUMMARY

Because Pulmonary Alveolar Proteinosis (PA), is a rare disease, 12 years has been necessary to pass by, to diagnose 10 cases of the disease, and to realized 24 whole lung lavages in these 10 patients.

The disease is characterized by de accumulation of lipoproteinaceous material in the alveoli, that could cause a progressive respiratory failure, that results from de impaired gas exchange in the alveolus, and a complete alteration of the mechanical ventilation of the respiratory tract.

In this article we discuss our experience with 10 patients with a confirmed diagnosis of Pulmonary Alveolar Poteinosis, and a review of the recent medical literature publications.

## PRESENTACIÓN DE CASOS

Del total de 10 pacientes, **nueve** son hombres y **una** mujer, siendo esta última la mayor de los pacientes al momento de su presentación (57 años de edad), y el más joven de nuestros casos, un hombre de 26 años de edad. Las ocupaciones referidas por los pacientes fueron diversas, pudiéndose identificar ocupaciones que implicaban algún tipo de exposición laboral en cuatro de nuestros pacientes, (a canteras, hornos y fundición metales), los restantes seis pacientes no tenían antecedentes exposicionales conocidos, con profesiones diversas como comerciantes 1, abogado 1, independientes 2, pastor evangélico 1, hogar 1.

El síntoma predominante fue la disnea progresiva crónica en ocho de nuestros pacientes, y tos irritativa en cuatro pacientes, habiéndose manifestado la enfermedad de una manera inusual en uno de ellos, como se comentará más adelante; siete de nuestros pacientes asociaron la aparición del cuadro con un evento «gripal» importante. El diagnóstico

presuntivo diferencial por imágenes tomográficas de PA se consideró en seis de nuestros pacientes, se confirmó la entidad con fibrobroncoscopia con BAL en siete, con biopsia transbronquial en dos y biopsia abierta en uno (caso presentación inusual). Las pruebas espirométricas se realizaron antes del lavado pulmonar en cinco de nuestros pacientes, mostrando en tres pacientes alteración ventilatoria restrictiva en rangos moderados, y en dos alteración mixta (compromiso de la CVF y del VEF 1) en rangos leves. En controles posteriores al lavado pulmonar los valores espirométricos llegaron a valores normales y limítrofes en los pacientes.

Solo uno de nuestros pacientes ha fallecido directamente por insuficiencia respiratoria aguda en otra institución en el año de 1998, los demás pacientes aún viven.

Dos de los pacientes han requerido un solo lavado pulmonar total, presentando mejoría y estabilidad clínico-radiológica y funcional posterior al lavado (el primero en un seguimiento a cinco años, el segundo

\* Jefe unidad de neumología Hospital de San José.

en un seguimiento a dos años, cuatro pacientes han requerido dos lavados pulmonares totales con diferencias de tiempo de uno o dos años, dos pacientes han requerido tres lavados pulmonares totales con diferencia de seis a ocho meses, y dos pacientes han requerido cuatro lavados pulmonares el primero, quien ha terminado con cuadro de fibrosis pulmonar), y un segundo paciente quien requirió inicialmente dos lavados el primer año después de su diagnóstico, y posteriormente un lavado por año, con estabilización clínico radiológica y funcional.

A continuación, me permitiré ejemplificar la entidad a la cual me refiero con la presentación completa de tres casos, teniendo en cuenta la forma usual de presentación de la enfermedad en dos de ellos (uno con factor exposicional conocido y otro sin factor exposicional alguno), y una forma de presentación exótica e inusual en otro de nuestros pacientes. Posteriormente, se hará una revisión y comentarios sobre la literatura médica, relacionada con la Proteinosis Alveolar (PA).

\* **El Primer caso** corresponde a un paciente de sexo masculino, de ocupación comerciante, de 38 años de edad, quien consulta a la unidad de Neumología del Hospital de San José, en el año de 1994, por un cuadro de más o menos 9 meses de evolución, posterior a episodio gripal severo, caracterizado por tos intermitente de tipo irritativo (No productiva), acompañado inicialmente de disnea no sibilante intermitente, para lo cual fue manejado por médico particular con antibiótico terapia (Trimetoprim sulfá) y antihistamínicos con poca mejoría, posterior a tres meses de su inicio la disnea se hace permanente y progresiva hasta clase funcional II - III, razón por la cual acude a nuestra institución. Niega factores de riesgo claros para enfermedad pulmonar, salvo un tabaquismo de seis paquetes al año hasta cinco meses antes del día de la consulta. Niega antecedentes patológicos o quirúrgicos. No hay otros antecedentes de importancia.

Al examen físico de ingreso se encuentra un paciente en regular estado general, algo enflaquecido, disneico con leve cianosis labial. TA 130/80, FC: 106 FR: 24, Saturación 84%. La auscultación cardiopulmonar se consideró dentro de límites normales, sin agregado aparentes. El resto del examen físico normal.

Los estudios de paraclínicos: cuadro hemático: leucocitos 7800 - PMN 51% - Linfocitos 32% - Eosinófilos 3% - Monocitos 4% - Hb 13,4 - VSG: 22 mm, glicemia, BUN, creatinina en rangos norma-

les. Gases arteriales mostraron hipoxemia ( $PaO_2$ : 48), con leve alcalosis respiratoria ( $Ph$ : 7,44 -  $PaCO_2$ : 26), la placa de tórax (Figura 1) mostró pobre esfuerzo inspiratorio, con infiltrados de ocupación alveolar parchados difusos bilaterales, de localización principalmente hacia las bases. Se realizaron muestras de esputo inducido N° 2 para Bk negativos, tinción de Gram mostró cocos Gram positivos (+) bacilos Gram negativos (-), escasa reacción leucocitaria. Se decide llevar al paciente a fibrobroncoscopia óptica, obteniéndose en el BAL 110 cc de líquido lechoso espeso, del cual las tinciones especiales para gérmenes comunes, hongos, Bk fueron negativas, la tinción PAS fue positiva.

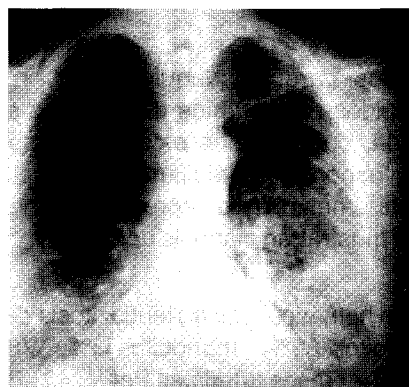


Figura 1. Rx de tórax inicial, mostrando infiltrados alveolares difusos, bilaterales, principalmente en dos tercios inferiores.

Con diagnóstico de proteinosis alveolar el paciente es llevado a lavado pulmonar total (con diferencia de 12 días entre pulmón y pulmón), con controles gasimétricos 10 días post lavados que mostraron  $PaO_2$ : 62 Saturación de 93%,  $PaCO_2$ : 28, el control radiológico un mes después del lavado mostró resolución significativa de los infiltrados alveolares descritos inicialmente, (Figura 2), pruebas espirométricas completamente normales, clínicamente resolución completa de la disnea.

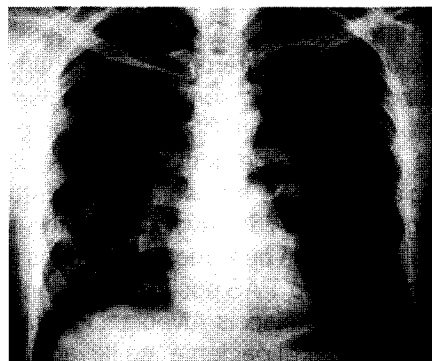


Figura 2. Rx de tórax 14 días post lavado, muestra significativa mejoría, y resolución de los infiltrados.

\* **El segundo** caso corresponde a un paciente de 26 años de edad, pastor evangélico que, consulta a nuestra institución en el año de 1999, por un cuadro de 12 días de evolución, caracterizado por malestar general, astenia y adinamia, fiebre no cuantificada, tos con expectoración en cuatro ocasiones hemoptoica, disnea clase funcional II. Al interrogatorio se establece la presencia de cuadro similar tres meses antes de su consulta actual que fue interpretado por médico particular como bronquitis aguda, para lo cual recibió tratamiento antibiótico que no recuerda. Niega antecedentes de importancia, al igual que niega exposicionales.

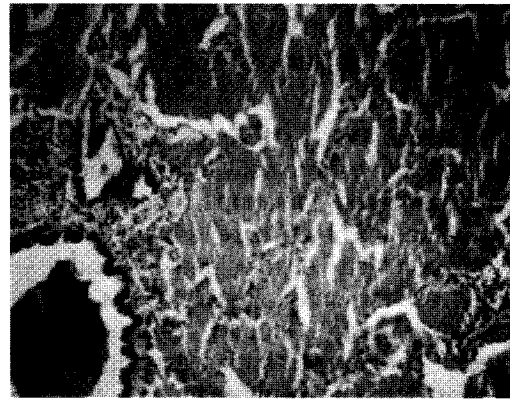
Al examen físico de ingreso se encontró un paciente en regular estado general, TA : 130 / 70, FC 118, FR 28, Saturación 80%. Temperatura 37,8°.

Los ruidos cardíacos taquicárdicos sin agregados, los ruidos respiratorios disminuidos en forma generalizada, con escasos estertores inspiratorios bilaterales, esporádicas sibilancias de final de espiración, el abdomen blando depresible normal, las extremidades mostraban cianosis ungueal.

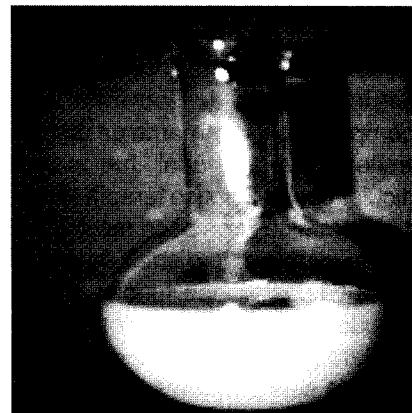
El cuadro hemático mostró leucocitosis de 11.150, 58%, Linfocitos 39%, monocitos 3%, VSG : 14 mm, PCR : 7 - Gases arteriales PaO<sub>2</sub> : 42%, PaCO<sub>2</sub> : 28 mm, HCO<sub>3</sub> : 17, Saturación: 80 %, la química sanguínea completamente normal.

Los Rx de tórax mostraron infiltrados alveolares difusos bilaterales, con áreas tendiente a la confluencia. Se consideró inicialmente una neumonía grave bilateral se inició manejo con base en Claritromicina más Ceftriaxone y medidas de soporte, cuatro días posterior al inicio de la terapia el paciente continúa comprometido clínicamente, hemocultivos negativos, se decide entonces realizar Fibrobroncoscopia la cual fue normal, salvo la presencia de BAL moderadamente hemorrágico, los reportes de los lavados y cepillados para gérmenes comunes, hongos y BK fueron informados negativos. Los estudios de patología solamente mostraron un BAL hemorrágico con diferencial de 70% macrófagos alveolares, 25 % mononucleares, 5% eosinófilos. Se consideró con este reporte la posibilidad de neumonía eosinofílica vs. hemorragia alveolar, se solicitaron estudios de inmunología, y se decide llevar al paciente a biopsia abierta de pulmón, la cual mostró alvéolos llenos de material proteinaceo PAS positivo, altamente sugestiva de Fosfolipoproteinosis Alveolar (Figura 3); diagnóstico con el cual el paciente es llevado a lavado pulmonar total en dos ciclos con diferencia de 12

días entre uno y otro pulmón, procedimiento durante el cual se obtuvo posterior a 15 lts de SSN un material con las características propias de la entidad, (Figura 4). El paciente posterior a los procedimientos recupera su función pulmonar, con controles posteriores durante cuatro años con estabilidad clínico – radiológica y funcional.



**Figura 3.** Obsérvese los alvéolos inundados de un material PAS Positivo, que corresponde a lipoproteínas acumuladas.



**Figura 4.** Material decantado, obtenido en el lavado pulmonar total de uno de nuestros pacientes.

\* **El tercer Caso** corresponde a un hombre de 34 años de edad, de ocupación limpiador de chimeneas y calderas por los últimos 10 años, quien consulta a nuestra institución en enero de 1997, refiriendo un cuadro de más o menos 15 meses de evolución caracterizado por tos irritativa de predominio vespéral, y disnea progresiva hasta Clase Funcional II, episodios ocasionales de disnea sibilante para lo cual había recibido anteriormente inhaloterapia. Además de su factor de riesgo exposicional laboral refería tabaquismo de siete pa-

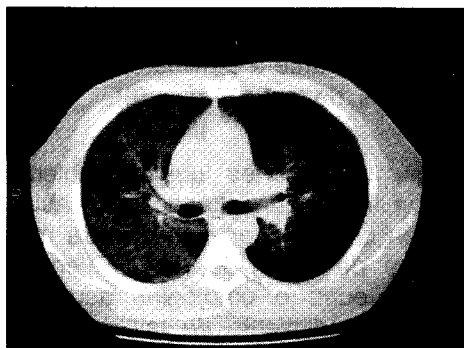


quetos año hasta ocho meses antes de la consulta, no otros antecedentes de importancia.

El examen físico un paciente en aceptable estado general: TA: 100/80, FC: 80, FR: 21, Sat: 87%.

Presencia de cianosis labial leve, los ruidos cardíacos rítmicos sin agregados. Los ruidos respiratorios disminuidos en forma generalizada sin agregados por anotar. El abdomen normal, y las extremidades con cianosis ungueal leve.

El cuadro hemático y la química sanguínea completamente normales. Los gases arteriales mostraban  $\text{PaO}_2$ : 51 –  $\text{PaCO}_2$ : 33 mm –  $\text{HCO}_3$ : 19 – Sat: 85%, la placa de tórax mostraba un infiltrado alveolar que comprometía los dos tercios inferiores de ambos campos pulmonares, con imágenes de TAC de Tórax que mostraban característico infiltrado alveolar y en vidrio esmerilado parchado difuso bilateral (Figura 5). La curva Flujo Volumen mostró una alteración ventilatoria restrictiva moderada comprometiendo levemente los volúmenes y flujos pulmonares, con respuesta limítrofe del  $\text{VEF}_1$  al broncodilatador. El paciente es llevado a Fibrobroncoscopia óptica, procedimiento durante el cual se obtuvo un BAL típicamente lechoso con Bx transbronquial que confirmó el material proteináceo inundando las unidades respiratorias, característico de la PAP. El paciente es llevado a Lavado Pulmonar Total, procedimiento que se tuvo que realizar en cuatro ocasiones con diferencia de 7 meses cada uno por evolución rápida de las manifestaciones clínico funcionales, hasta obtenerse estabilidad del cuadro por año y medio hasta el momento. Llamativamente el paciente estabiliza su cuadro cuando decide retirarse en forma definitiva de su exposición laboral.



**Figura 5.** TAC de tórax de alta resolución. Obsérvase el infiltrado parchado en vidrio esmerilado comprometiendo ambos campos pulmonares.

## DISCUSIÓN

La Proteinosis Alveolar (PA), corresponde a una entidad rara, en la cual los alvéolos y unidades respiratorias se llenan progresivamente de un material lipoproteináceo, que con el tiempo, si no es retirado de los pulmones, podrá llevar al paciente a insuficiencia respiratoria.

Fue descrita por primera vez por Rosen en junio de 1958 (5), reportando 24 casos de los Estados Unidos, y tres casos de Canadá, Inglaterra e Italia uno cada país respectivamente (2). La entidad se ha descrito en todas las edades tratándose de un desorden siempre fatal en el recién nacido conocido como la forma congénita (1). Suele presentarse más frecuentemente en hombres, en una relación de 3 a 1. Habiéndose descrito tres variedades de presentación a saber: la más común la idiopática del adulto, de causa probablemente autoinmune, la variedad neonatal y la forma secundaria asociada a componentes exposicionales, neoplasias hematológicas o desórdenes mieloides (3 - 4).

## PATOGÉNESIS

Se han propuesto dentro de la fisiopatología de la entidad tres eventos que pueden explicar la razón por la cual dicho material se acumula a nivel alveolar, la forma neonatal que obedece principalmente a un defecto en la producción de proteína B (**SP-B**) del surfactante la cual se codifica en el cromosoma 2, deficiencia que lleva a un mal funcionamiento en la tensión superficial alveolar y un favorecimiento en el depósito de estos fosfolípidos en las unidades respiratorias del paciente pediátrico, llevando al mismo a una muerte en un período no mayor a seis meses (1- 3). Esta situación se transmite de forma autosómica recesiva, y en individuos homocigotos es fatal, mientras que en aquellos heterocigotos puede ser asintomática (1).

El otro evento referido en la literatura médica, y de reciente conocimiento, obedece a una deficiencia en la respuesta del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (**GM-CSF**), como resultado de la presencia de anticuerpos circulantes contra dicho factor, o una disrupción en la superficie celular de los receptores para el GM-CSF (1, 4, 6).

## HISTOPATOLOGÍA

Característicamente los estudios histopatológicos, revelan la presencia de alvéolos llenos de un material

proteínico PAS positivo, hiperplasia del epitelio alveolar, en algunos pacientes se describe engrosamiento de los septos alveolares, y se ha descrito además en algunos individuos focos localizados de neumonitis inespecífica, y en estadios de cronicidad se ha observado claras áreas de fibrosis pulmonar.

Cuando se utilizan tinciones específicas de inmuno-histoquímica, especialmente en las formas congénitas de la enfermedad, se puede detectar la ausencia de la proteína B del surfactante (SP-B), por el contrario se detecta grandes cantidades de depósito de las proteínas A y C (SP-A, SP-C) (1).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la entidad, requiere de un enfoque clínico, radiológico, funcional e invasivo (broncoscópico – biopsia abierta).

Desde el punto de vista clínico, la presentación de la entidad suele ser crónica, siendo el síntoma principal la disnea, que se presenta en más del 90% de los casos, disnea que suele ser progresiva y en la medida en que se retarde el diagnóstico por consiguiente la terapia, el resultado final será en la gran mayoría de los casos la insuficiencia respiratoria, y en una minoría la fibrosis pulmonar.

Las imágenes son de mucha utilidad principalmente cuando hablamos de la TAC de alta resolución, la cual nos muestra infiltrados en vidrio esmerilado y alveolares parchados difusos bilaterales, que característicamente se suelen localizar en las zonas dependientes del pulmón esto es, campos medios e inferiores y segmentos posteriores a nivel superior.

Las pruebas funcionales mostrarán los resultados esperados en una patología que afecta de la forma descrita las unidades respiratorias, mostrando a nivel gasimétrico hipoxemia de leve moderada en la mayoría de los casos con compromiso de la diferencia alvéolo arterial. Las pruebas espirométricas mostrarán alteración ventilatoria restrictiva de leve a severa según sea el caso, en muchas situaciones comprometiendo secundariamente los volúmenes y flujos. Las pruebas de difusión (DLCO) mostrarán una disminución significativa de la misma.

La fibrobroncoscopia óptica se convierte en una excelente alternativa diagnóstica ya que en un porcentaje muy alto de los casos el BAL nos

permitirá recuperar un material de consistencia espesa y de aspecto lechoso característico del material que inunda los alvéolos. La biopsia transbronquial y rara vez necesaria la biopsia abierta pulmonar identificará los alvéolos llenos por el material ya descrito (ver descripción histopatológica).

## TRATAMIENTO

El propósito de la terapia radica en la posibilidad de retirar el material proteínico que llena los alvéolos, para lo cual la técnica más efectiva es el lavado pulmonar total, procedimiento descrito desde el año 1963, por Ramírez Raya Rivera; procedimiento que se realiza bajo anestesia general y requiere una experiencia por parte del anesthesiólogo en la intubación orotraqueal con tubo de doble lumen, intubación confirmada broncoscópicamente, permitiendo por una parte ventilar al paciente por un pulmón e ir lavando el pulmón contralateral, utilizando solución salina normal a temperatura corporal, para lo cual se instila de 10 a 20 o incluso hasta más litros de solución durante el procedimiento (5).

Pasados 10 a 15 días se procederá a lavar el otro pulmón.

Con este lavado gran parte del material es retirado, y algunos consideran que en algunos individuos puede retirarse la noxa generadora de la entidad.

Otra alternativa terapéutica es la utilización de terapia con factor activador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), terapia que se hace efectiva especialmente en aquellos pacientes en quienes se logra detectar anticuerpos contra el GM-CSF, algunos expertos considera que debiera asociarse a plasmaféresis para disminuir los títulos de anticuerpos (6).

Algunas publicaciones que probablemente no dejan de ser más que anecdóticas, hablan sobre la utilización crónica (por más de seis meses) de dosis diarias de 45 Mg. de GM-CSF, en pacientes que por su edad o patologías asociadas no toleran un procedimiento de lavado pulmonar, y aparentemente con resultados muy satisfactorios (8). No obstante en opinión del autor en este grupo de pacientes con contraindicaciones relativas para un lavado pulmonar, podría considerarse la utilización de lavados lobares con la utilización

broncoscópica, como lo manifiestan algunas publicaciones de la literatura médica mundial (9).

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Daphne E. De Mello. Pulmonary Alveolar Proteinosis : A Review. *Pediatric Pathology and Molecular Medicine* 2001;20: 413 – 432.
2. James L. Knott, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Annals of Internal Medicine* 2001; Sept 1961; Vol 55 , N 3 : 481- 490.
3. Mani S. Kavuru .- Marc popovich. Therapeutic Whole Lung Lavage : A Stop Gap therapy for Alveolar Proteinosis. *Chest* Oct, 2002; Vol 122 N 4: 1- 2 .
4. Yoshioca Y. Increased Circulating CD 16 + CD 14dim monocytes in a patient with Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Respirology* - Sept 2002; 01: 273-279.
5. Jean S. Bussiéres. Whole Lung Lavage. *Anesthesiology Clinics Of North America*, Sept 2001; Vol 19 , N 3 : 1- 10.
6. Bonfield TL , et al. Anti GM-CSF Titer Predicts response to GM-CSF Therapy in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Clinical Immunology* , Dec 2002; 105 ( 3 ) : 342- 350.
7. Arbiser ZK. Guidot DM, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis mimiking Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals Of Diagnostic Pathology*, Apr 2003; 7(2):82-86.
8. Hashizume T. Pulmonary Alveolar Proteinosis Successfully treated with Ambroxol. *Internal Medicine*, Dec 2002, 41 (12): 1175-1178.
9. Shih-Lung Cheng. et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis: Treatment By Bronchofiberscopic Lobar Lavage. *Chest*, Oct 2002; 122(4):1480-1484.

# Valores de referencia de flujo espiratorio pico en niños y adolescentes sanos en la ciudad de Bogotá

Carlos Rodríguez Martínez MD\*; Mónica Patricia Sossa MD\*\*

## RESUMEN

**Introducción.** Los medidores de flujo pico han sido ampliamente utilizados para el monitoreo de pacientes asmáticos. Es importante contar con valores de referencia de función pulmonar adecuados, para una adecuada interpretación de los resultados. Sin embargo, hasta donde conocemos, no hay valores de referencia de flujo espiratorio pico (FEP) en niños y adolescentes sanos en la ciudad de Bogotá.

**Objetivo.** Se realizó un estudio para determinar valores de referencia de FEP de niños y adolescentes sanos en la ciudad de Bogotá.

**Diseño.** Estudio observacional analítico de corte transversal.

**Materiales y métodos.** 118 niños y adolescentes sanos, con edades entre 4 a 18 años, atendidos en el servicio de consulta externa, realizaron mediciones de FEP entre octubre de 2002 y febrero de 2003. Se realizaron varios análisis de regresión lineal múltiple para predecir los valores de FEP para cada sexo separadamente.

**Resultados.** Se presentan las ecuaciones de predicción para los valores de FEP para ambos sexos, utilizando la talla como variable predictora. También se presentan los gráficos que relacionan el FEP con la talla. Comparados con los valores derivados de las ecuaciones de predicción de Godfrey, los valores que hallamos fueron similares para los niños de tallas menores, pero menores valores a medida que aumentó la talla.

**Conclusiones.** Concluimos que diferentes mecanismos pueden ser los determinantes principales de los valores de FEP en niños de diferentes tallas.

**Palabras clave:** Flujo espiratorio pico; ecuaciones de predicción; niños y adolescentes sanos.

## SUMMARY

**Background.** The use of peak flow meters has been widely adopted for monitoring patients with asthma. Availability of appropriate reference values is essential for an appropriate interpretation of the results of any pulmonary function test. However, to the best of our knowledge, there is no information regarding peak expiratory flow (PEF) reference values in healthy children and adolescents in Bogota.

**Objective.** A study was performed to determine reference values for PEF in healthy children and adolescents in Bogota.

**Design.** An observational analytical cross sectional study.

**Patients and methods.** 118 healthy children and adolescents, aged 4 to 18 years, from our outpatient clinic, recorded peak expiratory flow rates between October 2002 and February 2003. Various regression models were applied to explain the PEF values and for each sex separately.

**Results.** Prediction equations for PEF for both sexes are presented, with height as the predictor variable. Plots of PEF vs height are presented too. Compared with data from Godfrey's prediction equations, PEF values showed a similar pattern in smaller children of both sexes, but lower values were found as height increased.

**Conclusions.** Our findings support the conclusion that different mechanisms may be the main determinants of PEF values in small and tall children.

**Key words:** Peak expiratory flow; prediction equations; healthy children and adolescents.

\* Neumólogo Pediatra Hospital Santa Clara - Organización Sanitas Internacional.

\*\* Residente de primer año de Medicina Interna Universidad El Bosque - Hospital Santa Clara.

Correspondencia a: Dr. Carlos E. Rodríguez Martínez  
Hospital Santa Clara  
Carrera 15 No. 1-59 sur.  
Fax 3373286  
E-mail carlos2571@007mundo.com

## INTRODUCCIÓN

Los valores de referencia cumplen un papel importante en la definición de si una determinada medición realizada en un individuo se encuentra dentro de un rango esperado para una persona sana del mismo sexo, y similar edad, estatura y otras características (1). Es necesario tener disponibles valores de referencia para realizar una adecuada valoración de la función pulmonar en pacientes pediátricos con sospecha de patología respiratoria. De esta manera, si una determinada medición cae por fuera del intervalo de referencia escogido, se debe sospechar patología y proceder a realizar investigaciones adicionales (2). Se ha recomendado que en lo posible cada laboratorio de función pulmonar establezca sus propios valores de referencia y compare sus futuras mediciones con estos valores. Cuando esto no sea posible, estos valores de referencia se deben obtener de alguno de los publicados en la literatura, siempre y cuando éstos hayan sido determinados con una metodología similar, y se hayan realizado en sujetos con similares características de las variables que afectan la función pulmonar, tales como sexo, edad, talla, raza, y estado nutricional y socioeconómico (3). Es difícil definir una población "normal" de la cual deberían derivarse las ecuaciones de predicción y los valores de referencia. Sin embargo, por razones prácticas se ha sugerido utilizar las recomendaciones de la Conferencia GAP para definir un niño "sano" (4). 1) No presencia de enfermedad aguda o crónica del sistema respiratorio, 2) No presencia de enfermedades mayores del sistema respiratorio como anomalías congénitas, o antecedentes de neumonía necrotizante o cirugía torácica, 3) No enfermedades sistémicas que se conozca afecten directa o indirectamente al sistema respiratorio, 4) No más que un contacto incidental con el cigarrillo, y 5) No historia de infecciones del tracto respiratorio superior en las tres semanas previas a la medición (3).

El flujo espiratorio pico (FEP) es el máximo flujo de aire que se alcanza durante una maniobra de espiración forzada máxima iniciada a partir de un nivel de insuflación pulmonar máxima (5). Su medición ha sido ampliamente utilizada para el monitoreo de los pacientes con asma, siendo de utilidad para monitorizar el progreso de la limitación al flujo de aire, los efectos del tratamiento, y en estudios epidemiológicos y ocupacionales para identificar la presencia de la limitación al flujo aéreo, y determinar su severidad y variabilidad (6). En adultos, la dispersión alrededor del valor predicho de FEP es independiente de la media, por lo que no se recomienda expresar los resultados de su medición como porcentaje del valor predicho (7,8). En

niños y adolescentes, sin embargo, esta dispersión es proporcional a la media, por lo que en este grupo de edad si es justificable expresar los valores observados como porcentaje del predicho (9). A pesar de esto, muy pocos de los valores de referencia de FEP publicados en la literatura han sido determinados con una muestra suficientemente grande de niños y adolescentes sanos, como para recomendar de manera rutinaria su uso en este grupo etéreo (10). Adicionalmente, hasta donde conocemos, en nuestro medio no disponemos de valores de referencia de FEP en niños y adolescentes sanos.

El objetivo de este estudio fue construir ecuaciones de predicción y determinar valores de referencia de FEP para niños y adolescentes sanos residentes en la ciudad de Bogotá, y compararlos con los principales valores utilizados en nuestro medio.

## MÉTODOS

Niños y adolescentes sanos, de 4 a 18 años, que asistieron al servicio de Consulta Externa de Pediatría a control de Crecimiento y Desarrollo, realizaron las mediciones de FEP entre octubre de 2002 y febrero de 2003. Un cuestionario y el consentimiento informado escrito fueron distribuidos y recolectados por los investigadores. El cuestionario identificó sujetos con síntomas sugestivos de asma, otras patologías respiratorias, problemas cardíacos, o alguna otra enfermedad que se conozca afecte directa o indirectamente al sistema respiratorio, así como sujetos con exposición a tabaquismo pasivo. A los niños con historia de algunas de estas patologías se les ofreció realizarles la medición del FEP, aunque sus resultados no fueron incluidos en el análisis.

Todos los demás niños y adolescentes, es decir, los que no tenían historia de patología que afecte el sistema respiratorio, y los que tuvieran el consentimiento informado firmado por sus padres, conformaron la población de estudio, comprendiendo un total de 118 niños (62 niños y 56 niñas). Al momento de realizar la medición del FEP a los niños y adolescentes se les interrogó acerca de síntomas gripales en ese momento, y a los últimos acerca de hábitos de tabaquismo activo. Los fumadores fueron excluidos del análisis, y a los niños con síntomas gripales se les ofreció realizarles la medición tres semanas después.

Previo a la medición del FEP, a cada uno de los individuos se les midió, calculó y registró el peso, talla, superficie corporal e índice de masa corporal. La

determinación de la talla se realizó con los individuos descalzos; de la misma manera el peso se midió sin zapatos, vestidos, con los bolsillos desocupados, de acuerdo a metodología estandarizada y descrita anteriormente (11).

Se utilizó un medidor de flujo pico portátil (Peak Flow Meter Vitalograph® Inc), el cual se calibró semanalmente. El flujómetro del estudio se calibró comparando sus lecturas con las registradas en un flujómetro nuevo, después de que una misma persona adecuadamente entrenada realizara la maniobra de espiración forzada en los dos instrumentos. Si esta lectura variaba más del 5% se consideraba que el flujómetro estaba descalibrado y se reemplazaba por uno nuevo.

Ninguno de los sujetos seleccionados tenía experiencia previa con la maniobra de medición del FEP o con la realización de alguna de las pruebas de función pulmonar. El investigador principal explicó el propósito de la medición, y realizó una demostración de la maniobra a cada uno de los individuos. Se les dieron indicaciones de tomar una inspiración máxima, y después de una pausa de máximo dos segundos a nivel de capacidad pulmonar total, soplar lo más fuerte posible sin permitir fugas de aire entre los labios y la pieza de boca (12). Las mediciones se realizaron con los pacientes de pie, sin pinzas nasales y sin permitir que flexionaran el cuello (13). Si la medición desencadenaba tos, su resultado no se tomaba en cuenta sólo si ocurría al principio de la maniobra o si interfería con la inspiración completa (6).

Después de asegurarse de que habían comprendido la maniobra y permitirles realizar dos intentos de práctica, se registró el mayor valor de FEP de tres maniobras correctamente realizadas. Si los dos mayores valores de tres maniobras realizadas de manera adecuada diferían más de  $40 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ , se realizaban dos maniobras adicionales para intentar lograr mayor reproducibilidad de las mediciones (6). Cada individuo realizó un mínimo de 3 y un máximo de 8 intentos; si posterior a éstos no se obtenían maniobras adecuadas, no se incluían sus mediciones en el análisis (13).

En el caso que alguno de los valores de FEP medidos estuviera por debajo del 80% del predicho para los valores de referencia más usados en nuestro medio (14), se reinterrogaba dirigidamente a la persona encargada del paciente, se realizaba un examen físico y se posteriormente se realizaba una nueva medición del FEP. Esto se hizo para asegurarse que el sujeto no padeciera alguna sintomatología respiratoria no detectada previamente. Si no se detectaba al-

guna anomalía significativa, la prueba se incluía en el análisis, o en caso contrario, los resultados se excluían del análisis y si era necesario se remitía a consulta médica especializada.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para establecer las ecuaciones de predicción de valores de referencia de FEP se ajustaron varios modelos de regresión para cada sexo, utilizando la edad, peso, talla, superficie corporal e índice de masa corporal como variables predictoras. Se analizaron los modelos lineal, logarítmico, inverso, cuadrático, cúbico, compuesto, logístico y exponencial para determinar cual de ellos se ajustaba mejor a los datos. En estos modelos se incluyeron la transformación logarítmica de las variables para estabilizar la varianza del FEP en todos los rangos de talla y edad. La elección del modelo de regresión apropiado se realizó con base en dos consideraciones: 1) La mayor variación explicada de la variable dependiente, es decir el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) y 2) Desviación standard constante de los residuos en los rangos de edad incluidos (como es asumido en un modelo de regresión múltiple).

Finalmente, antes de definir las ecuaciones de predicción definitivas se realizó una validación cruzada para determinar la fiabilidad de las ecuaciones mediante la determinación del coeficiente de reducción de la validación cruzada o "shrinkage on cross-validation" (15).

Todos los análisis fueron realizados usando el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) Versión 10.0 (Chicago, Illinois USA).

## RESULTADOS

De los 118 sujetos que se consideraron como "sanos" posterior al diligenciamiento de los cuestionarios, 11 (7 de sexo masculino, 4 de sexo femenino) fueron excluidos debido a varias razones, incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior en las 3 semanas previas, tabaquismo activo, y/o incapacidad para obtener mediciones técnicamente aceptables. La edad ( $5.1 \pm 1.0$  años), peso ( $18.7 \pm 4.3$  Kg) y talla ( $111.1 \pm 8.8$  cm) de las 4 personas que presentaron dificultad para la realización de las maniobras fueron significativamente menores que las de los sujetos que pudieron ser incluidos debido a una correcta realización de las mismas ( $p < 0.001$ ).

Los datos antropométricos y los valores de FEP de todos los niños y adolescentes que se incluyeron

para establecer las ecuaciones de predicción y los valores de referencia se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Datos antropométricos y mediciones de flujo espiratorio pico (FEP) de los niños y adolescentes sanos de los cuales se derivaron las ecuaciones de predicción de nuestro estudio.

	Niños (n= 55) [Media (SD)]	Niñas (n= 52) [Media (SD)]	valor p
Edad, años	9.1 (4-16) *	9.6 (4-18)	0.52
Peso, Kg	31.4 (10.7)	31.6 (12.8)	0.95
Talla, cm	32.9 (17.1)	133.6 (17.6)	0.85
IMC	17.3 (2.7)	16.9 (3.3)	0.55
SC, m <sup>2</sup>	1.0 (0.1)	1.0 (0.1)	0.99
FEP, l.min <sup>-1</sup>	248.2 (76.8)	256.9 (81.0)	0.63

IMC= Índice de masa corporal; SC= superficie corporal; FEP= Flujo espiratorio pico.

\* Rango de edad.

Para cada sexo por separado se analizaron varios modelos de regresión, realizando varias transformaciones de las variables, e incluyendo el FEP como variable dependiente. El mejor ajuste de los datos determinado mediante el coeficiente de determinación (R<sup>2</sup>) se obtuvo mediante el uso de las variables sin transformar; además de esta manera, las mediciones del FEP se distribuyeron de manera aproximadamente normal para la talla, edad y sexo de los sujetos. Después de la talla, la edad fue la próxima mejor variable predictora, aunque su inclusión en los modelos de regresión contribuyó en menos del 1% de la varianza en ambos sexos. Debido a esto, se utilizó la talla como única variable predictora para la elaboración de las ecuaciones de predicción de FEP en nuestros sujetos.

**Tabla 3.** Comparación entre los valores de flujo espiratorio pico calculados con las ecuaciones de predicción de nuestro estudio y los calculados con las ecuaciones más usadas en nuestro medio \*

	Niños		Niñas	
	Estudio actual	Estudio comparativo †	Estudio actual	Estudio comparativo
FEP, l.min <sup>-1</sup>	248.3 (72.7)	279.8 (90.5) ‡	259.7 (73.1)	285.6 (92.4)

\* Para los dos sexos, los valores de FEP calculados con nuestras ecuaciones de predicción fueron significativamente menores que los calculados con las ecuaciones de predicción utilizadas en el estudio comparativo (p < 0.05).

† El estudio comparativo utilizado fue el de Godfrey (14).

‡ Valores expresados como media (DS).

El valor de reducción ("shrinkage value") calculado fue de 0.12, indicando una buena confiabilidad del modelo; por tanto, para la elaboración de las ecuaciones de predicción finales se utilizaron las mediciones de todos los 107 sujetos que se consideraron "sanos" posterior al diligenciamiento del cuestionario, y que no se excluyeron posteriormente debido a los motivos mencionados.

Los parámetros estimados: el intercepto (a), la pendiente (b), el coeficiente de determinación (R<sup>2</sup>) y la desviación standard de los re-

síduos se muestran para cada sexo por separado en la Tabla 2. La comparación entre los valores de FEP hallados en nuestro estudio con uno de los más usados en nuestro medio se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 2.** Ecuaciones de predicción de FEP de niños y adolescentes sanos de la ciudad de Bogotá. \*

	Sexo	n	α	β	R <sup>2</sup>	SD residuos
FEP, l.min <sup>-1</sup>	M	55	- 316.69	4.25	0.89	0.98
	F	52	- 301.01	4.17	0.82	0.98

FEP = Flujo espiratorio pico

\* Función: FEP = α + β x talla

Al comparar los valores de FEP hallados en nuestro estudio con los del estudio de Godfrey (14), encontramos que el FEP se comportó de manera similar para sujetos de ambos sexos: para los sujetos con tallas más bajas los valores de FEP pulmonar fueron similares, e incluso mayores en nuestro estudio para las niñas; sin embargo, a medida que aumentó la talla, los valores de FEP fueron progresivamente menores en los pacientes de nuestro estudio, siendo esta diferencia más grande entre mayor fue la talla. (Gráficos 1 y 2).

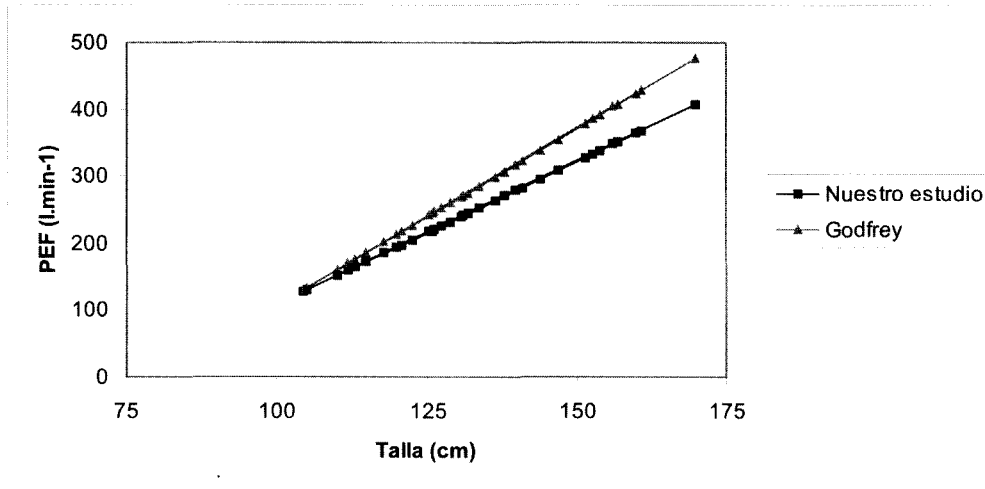
Los nomogramas que se construyeron para cada sexo relacionando

el FEP con la talla, con dos Desviaciones Standard (DS) se muestran en los gráficos 3 y 4.

con el máximo valor alcanzado (MVA), y la determinación de la variabilidad de las mediciones seriadas del FEP (6). En la práctica clínica, los valores de referencia, a menudo denominados valores "normales" o "predichos", pueden ser obtenidos de tablas, nomogramas y ecuaciones de regresión (6).

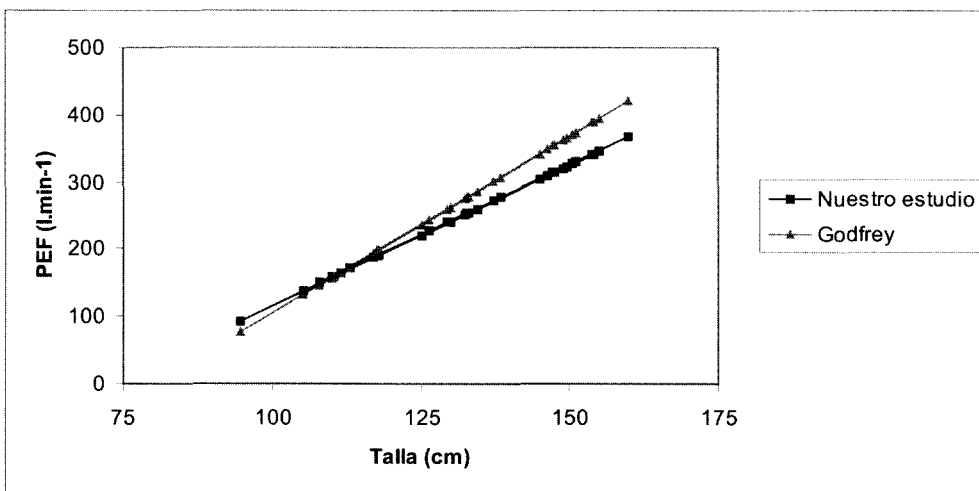
Es importante contar con valores de referencia de FEP de niños y adolescentes de nuestro medio, para de esta manera realizar un mejor monitoreo de los pacientes asmáticos, y compararlos con otros valores de referencia, para tratar de establecer las causas de las diferencias, en caso de que existan.

**Gráfico 1.** Descripción gráfica de los valores de FEP para sujetos de sexo masculino según nuestras ecuaciones de predicción y una de las más utilizadas en nuestro medio \*



\* El estudio comparativo utilizado fue el de Godfrey (14).

**Gráfico 2.** Descripción gráfica de los valores de FEP para sujetos de sexo femenino según nuestras ecuaciones de predicción y las una de las más utilizadas en nuestro medio \*



\* El estudio comparativo utilizado fue el de Godfrey (14).

## DISCUSIÓN

Hay varias estrategias para interpretar los valores medidos de FEP, siendo las principales la comparación de éstos con valores de referencia de sujetos "normales" con características antropométricas similares, la comparación de una determinada medición

Los principales determinantes del FEP en sujetos sanos son la dimensión de las vías aéreas grandes intra y extratorácicas; la fuerza y coordinación de los músculos espiratorios, predominantemente los abdominales (las cuales pueden aumentarse por medio del entrenamiento); la velocidad a la cual se alcanza la máxima presión alveolar; las propiedades elásticas del pulmón y el volumen pulmonar (el cual depende de las dimensiones de la caja torácica, y por tanto la talla) (6). Se ha descrito que antes de los 13 a 15 años, los niños y niñas tienen valores similares de FEP, debido a que la mayor presión

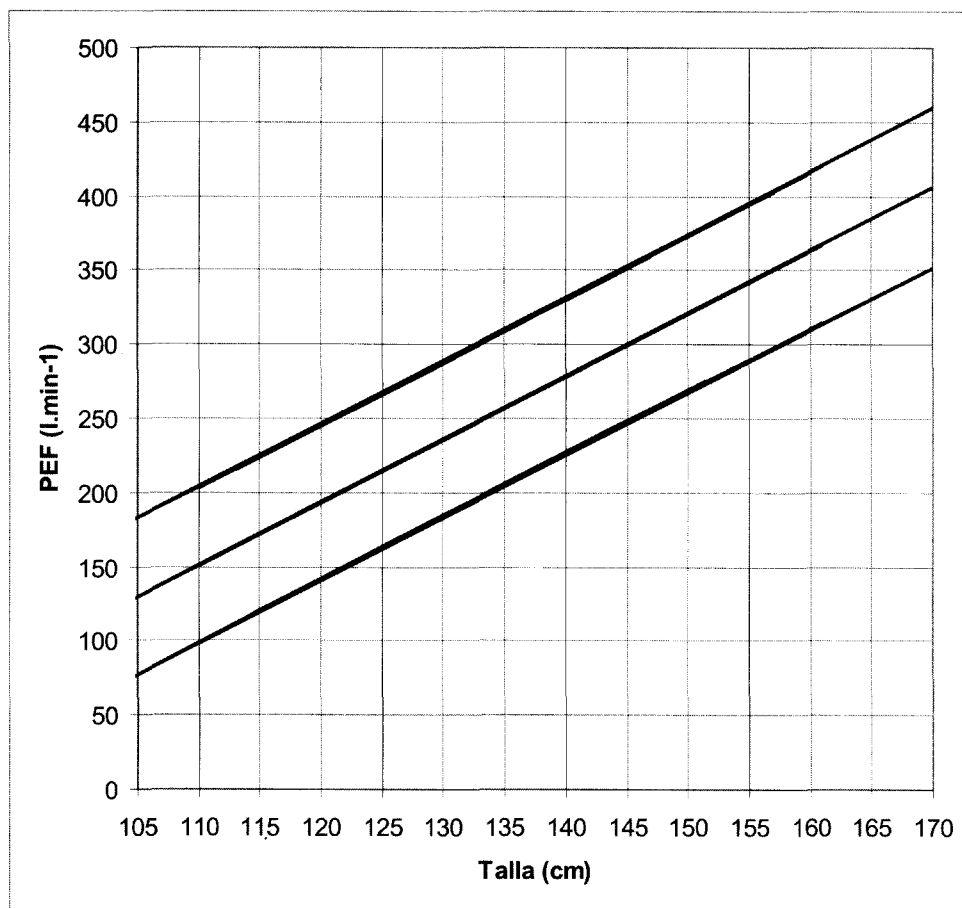
alveolar alcanzada por los primeros, se contrarresta con el mayor diámetro de las vías aéreas de las segundas (16). En nuestro estudio, los sujetos menores de 14 años de sexo masculino y femenino tuvieron valores similares de FEP ( $243.9 \pm 72.9$ ;  $243.6 \pm 74.7$ ;  $p=0.98$ ), mientras que los sujetos de sexo masculino mayores de esta edad tuvieron un FEP mayor



que las de sexo femenino ( $410 \pm 79.8$ ;  $353 \pm 80.5$ ;  $p=0.02$ ), lo que confirma la importancia de estos dos factores en los valores de FEP observados en nuestros pacientes.

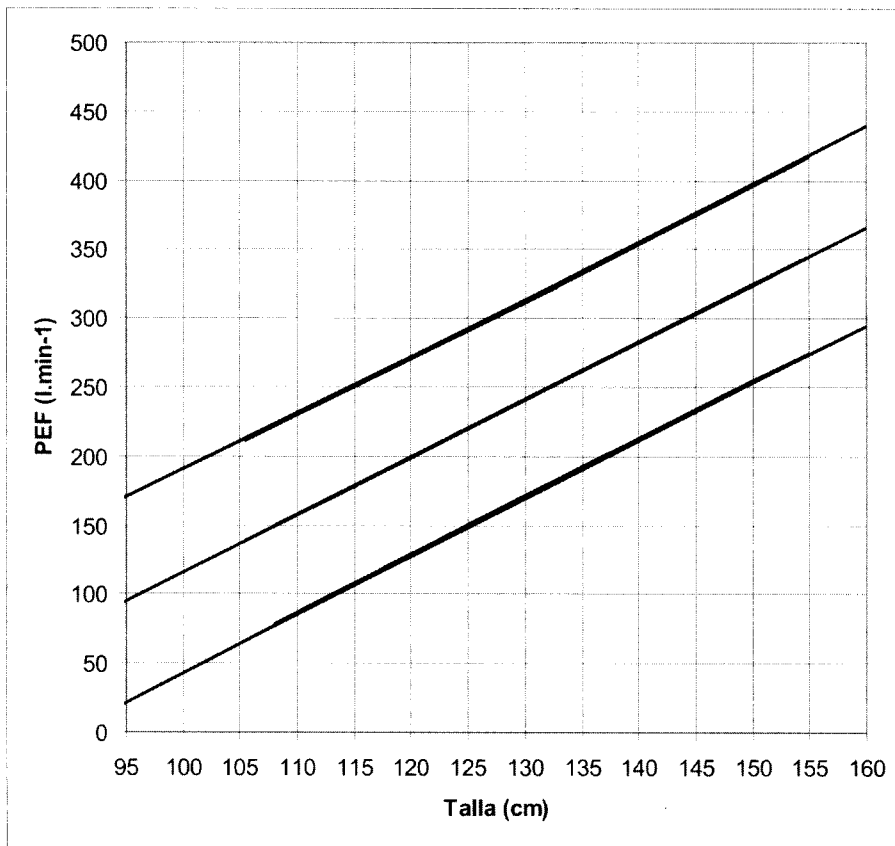
En 1970 Godfrey S. y colaboradores(14), publicaron ecuaciones de regresión lineales de valores de FEP para sujetos sanos de ambos sexos con rangos de edad y talla similares a los de nuestro estudio; utilizaron la talla como principal variable predictora; realizaron las mediciones con medidor de flujo pico; y aunque no especificaron la posición en que se realizaron las mediciones, se pueden comparar con las ecuaciones derivadas de nuestro estudio. Al comparar los gráficos derivados de nuestras ecuaciones con las de Godfrey, encontramos que el FEP se comportó de manera similar para sujetos de ambos sexos: para los sujetos con tallas más bajas los valores de FEP pulmonar fueron similares, e incluso mayores en nuestro estudio para las niñas; sin embargo; a medida que aumentó la talla, los valores de FEP fueron progresivamente menores en los pacientes de nuestro estudio, siendo esta diferencia más grande entre mayor

fue la talla (Gráficos 1 y 2). Para los dos sexos, el valor promedio de FEP calculado con nuestras ecuaciones de predicción fue significativamente menor que el calculado con las ecuaciones de predicción de Godfrey ( $p < 0.05$ ). La diferencia hallada es poco probable que sea debida a una distinta técnica o metodología empleada entre los estudios, ya que esta diferencia no fue uniforme a través de todo el rango de talla. De la misma manera, es poco probable que las diferencias observadas sean debidas al efecto del aprendizaje que resulta de la realización repetidas de la maniobra de espiración forzada (17), debido a que no es lógico que este efecto ocurra sólo en los sujetos de tallas menores, y no en los de tallas mayores. Tampoco es probable que la diferencia observada haya sido debida a una selección de pacientes menos estricta que el estudio comparativo, y se hayan incluido algunos pacientes con algún grado de obstrucción de la vía aérea, ya que a los sujetos que tuvieron valores bajos de FEP se les reinterrogó, se les realizó un examen físico y se les repitió la maniobra para asegurarse que no padecieran alguna sintomatología respiratoria no detectada previamente.



**Gráfico 3.** Nomograma relacionando el FEP y la talla, con dos desviaciones Standard (DS), en niños y adolescentes de sexo masculino.

En varios estudios se han reportado diferencias raciales en varios índices de función pulmonar (18,19). Los principales factores que explican estas diferencias comprenden los relacionados con la forma y tamaño del tórax, especialmente las diferentes proporciones corporales descritas en sujetos de diferentes orígenes étnicos (20), determinando diferencias en el tamaño de la cavidad torácica, y por tanto en el diámetro de las vías aéreas y en el número de alvéolos (21). Por otra parte, se ha descrito que la fuerza de los músculos respiratorios, está afectada por factores tales como el ejercicio, nutrición y el estado de salud en general (22,23). Por tanto, es concebible considerar que las diferencias encontradas en los valores de FEP de nuestros sujetos y los utiliza-



**Gráfico 4.** Nomograma relacionando el FEP y la talla, con dos Desviaciones Standard (DS), en niños y adolescentes de sexo femenino.

dos por Godfrey, sean debidas a diferencias en la dimensión de las vías aéreas y a diferencias en factores que afectan la fuerza de los músculos respiratorios, tales como los mencionados factores nutricionales y del estado general de salud, siendo mayor el diámetro de las vías aéreas de nuestros pacientes, y mejor el estado nutricional y general de salud en los pacientes del estudio comparativo. Este hecho podría indicar que la dimensión de las vías aéreas sería un factor determinante del FEP más importante en sujetos de tallas menores, mientras que la fuerza de los músculos respiratorios sería un factor más importante para los sujetos de mayor talla. Esta teoría explicaría el hallazgo de que en los sujetos de tallas menores encontramos valores de FEP similares, e incluso mayores en nuestro estudio para las niñas (en las cuales se ha descrito que tienen vías aéreas de mayor diámetro respecto a niños de la misma talla), y valores de FEP progresivamente menores en nuestros sujetos comparados con los de Godfrey, a medida que aumentó la talla.

La principal limitación del estudio es que el muestreo de los sujetos se realizó por conveniencia, existiendo la posibilidad de que no sean representativos de la población general. Sin embargo, el hecho de

que estos sujetos tengan acceso a los servicios de salud, y que sean llevados a Consulta Externa de Pediatría a control de Crecimiento y Desarrollo, hace probable que tengan un mejor estado de salud y un mejor estado nutricional que otros sujetos que no incluimos en el estudio. Este hecho podría haber sobre-estimado los valores de FEP que hallamos en nuestro estudio respecto a los valores de la población general, lo que aumentaría aún más la diferencia entre nuestros hallazgos con los del estudio comparativo. En ausencia de otros estudios en nuestro medio, nuestros hallazgos deben considerarse exploratorios, y requieren ser tomados en cuenta en otras investigaciones sobre el tema.

En conclusión, consideramos que diferentes mecanismos parecen ser los principales determinantes de los valo-

res de FEP en niños de diferentes tallas, y por tanto de distintas edades, siendo el diámetro de las vías más importante en los niños menores, y la fuerza de los músculos respiratorios de mayor importancia en los mayores. Se requieren estudios adicionales sobre el tema en nuestro medio.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Ricardo Aristizábal y al Dr. Guillermo Ortiz por su colaboración con la revisión del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stocks J, Quanjer P.H. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS workshop on lung volume measurements. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1995; 8: 492-506.
2. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. Medical Section of the American Lung Association. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-18.
3. Quanjer PhD, Stocks J, Polgar G, et al. Compilation of refer-

- ence values for lung function measurements in children. *Eur Respir J* 1989; 2(Suppl.4): 184s-261s.
4. Taussig LM, Chernick V, Wood R, et al. Standardization of lung function testing in children. Proceedings and recommendations of the GAP Conference Committee, Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 1980; 97:668-76.
  5. Kano S, Burton DL, Lanteri CJ, et al. Determination of peak expiratory flow. *Eur Respir J* 1993; 6:1347-52.
  6. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, et al. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Part of the European Respiratory Society. Official ERS Statement. *Eur Respir J* 1997; 10: Suppl.24, 2s-8s.
  7. Oldham PD. Percent of predicted as the limit of normal in pulmonary function testing: a statistically valid approach. *Thorax* 1979; 34: 569-70.
  8. Miller MR, Pincock AC. Predicted values: how should we use them? *Thorax* 1988; 43: 265-67.
  9. Quanjer PhH. Predicted values: how should we use them (Letter). *Thorax* 1988; 43: 663-64.
  10. Sobol BJ, Weinheimer B. Assessment of ventilatory abnormality in the asymptomatic subject: an exercise in futility. *Thorax* 1966; 21: 445-49.
  11. Leung SS, Lau JT, Xu YY, et al. Secular changes in standing height, sitting height and sexual maturation of Chinese. The Hong Kong Growth study. *Ann Hum Biol* 1996; 23: 297-306.
  12. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilation flows; 1993 update. Report Working Party "Standardization of Lung Function Tests", European Coal and Steel Community, and European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl.16):5-40.
  13. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
  14. Godfrey S, Kamburoff PL, Nairn JL. Spirometry, lung volumes and airway resistance in normal children ages 5 to 18 years. *Br J Dis Chest*, 1970; 64, 15-24.
  15. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Applied regression analysis and other multivariate methods. Second edition. Boston: PWS-Kent Publishing Company; 1987.
  16. Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *Br Med J* 1989; 298: 1068-70.
  17. Enright PL, Sherrill DL, Lebowitz MD. Ambulatory monitoring of peak expiratory flow: reproducibility and quality control. *Chest* 1995; 107: 657-61.
  18. Wang X, Dockery DW, Wypij D, et al. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 75-88.
  19. Greenough A, Hird MF, Everett L, et al. Importance of using lung function regression equations appropriate for ethnic origin. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11: 207-11.
  20. Hsu KHK, Jenkins DE, Hsi BP, et al. Ventilatory functions of normal children and young adults - Mexican-American, white, and black. I Spirometry. *J Pediatr* 1979; 95: 14-23.
  21. Donnelly PM, Yang TS, Peat JK, et al. What factors explain racial differences in lung volumes? *Eur Respir J* 1991; 4: 829-38.
  22. Mary SM, Karlberg EM, Johan PE, et al. Lung function reference values in chinese children and adolescents in Hong Kong. Spirometric values and comparison with other populations. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 424-29.
  23. Primhak R, Coates FS. Malnutrition and peak expiratory flow rate. *Eur Respir J* 1988; 1: 801-03.

## Validación de la definición de síndrome de dificultad respiratoria aguda en pacientes pediátricos

Carlos Rodríguez Martínez, MD; María Claudia Guzmán, MD<sup>\*</sup>; Juan Manuel Castillo, MD<sup>\*\*\*</sup>; Mónica Patricia Sossa,<sup>\*\*\*\*</sup> Paulina Ojeda, MD.<sup>\*\*\*\*\*</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Es importante contar con una definición precisa del síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA) en pacientes pediátricos, para así determinar su verdadera incidencia, los factores asociados con su desarrollo, plantear estrategias preventivas e iniciar un manejo temprano que mejoren el pronóstico de la enfermedad.

**Objetivo.** El objetivo del presente estudio fue validar la definición de SDRA de la American Thoracic Society y la European Society of Intensive Care Medicine (ATS-ESICM) en pacientes pediátricos.

**Diseño.** Estudio de pruebas diagnósticas.

**Materiales y métodos.** Todos los pacientes que fallecieron en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica del Hospital Santa Clara entre enero de 1996 y diciembre de 2002, y se les realizó autopsia, se incluyeron en el estudio. Se registró para cada paciente el menor valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax, la presencia de edema pulmonar cardiogénico y el diagnóstico patológico de SDRA como patrón de oro. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y likelihood ratio de la definición de SDRA de la ATS-ESICM. Se estableció el mejor punto de corte de la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  para discriminar a los pacientes con y sin SDRA determinando la mayor área bajo la curva COR.

**Resultados.** Se incluyeron 34 pacientes en el estudio. La definición de SDRA de la ATS-ESICM tuvo una sensibilidad del 80.7%, una especificidad del 71.4%, un valor predictivo positivo del 91.3%, un valor predictivo negativo del 50% y un likelihood ratio de 2.82 al compararla con el diagnóstico patológico de SDRA. El mejor punto de corte del valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  para discriminar a los pacientes con y sin SDRA que cumplieran los otros 2 criterios de la definición de la ATS-ESICM fue de 150.

**Conclusiones.** Aunque la definición de SDRA de la ATS-ESICM parece discriminar de manera adecuada a los pacientes pediátricos con y sin SDRA, la dirección de los sesgos de nuestro estudio sugiere que la definición tiene solo una aceptable capacidad de detectar a los pacientes con SDRA. Se requieren estudios posteriores sobre el tema en pacientes pediátricos para confirmar nuestros hallazgos.

**Palabras clave:** Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Validación. Pediatría.

### ABSTRACT

**Introduction.** It is important to account with a definition of ARDS validated in pediatric patients to allow to assess its true incidence, factors associated with its development, and to indentify patients at early stages of their clinical course to begin supportive treatment.

**Objective.** The objective of the present study was to validate the ARDS definition of American Thoracic Society and the European Society of Intensive Care Medicine (ATS-ESICM) in pediatric patients.

**Design.** A study of a diagnostic test.

**Material and methods.** All the patients that die out in the Pediatric Intensive Care Unit in Santa Clara Hospital among January of 1996 and December of 2002, and was carried out them autopsy, were included in the study. It was registered for each patient the minor  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  value, presence of bilateral pulmonary infiltrates, evidence of left heart failure, and autopsy reports of the patients as a "gold standard" for the detection of the presence ARDS. We compared the clinical diagnosis or ARDS with the autopsy diagnosis or ARDS by three criteria: sensitivity; specificity, with their 95% confidence intervals; and likelihood ratio (LR). The best cutoff threshold value of  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  to discriminate patients with and without diagnosis or ARDS, was indentified by the value giving the best combination of sensitivity and specificity and the best area under the ROC curve.

**Results.** We included 34 patients in the study. The definition of SDRA of the ATS-ESICM had a sensibility of 80.7%, a specificity of 71.4%, a positive predictive value of 91.3%, a negative predictive value of 50% and a likelihood ratio of 2.82 comparing it with the pathological diagnosis of SDRA. The best cutoff point of  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  value to discriminate patients with and without ARDS was 150.

**Conclusions.** The definition of ARDS of the ATS-ESICM seems to discriminate in an acceptable way pediatric patients with and without SDRA although, the direction bias of our study suggests that the definition has an acceptable capacity to detect patients with SDRA. Subsequent studies are required in pediatric patients to confirm our finds.

**Key words:** Acute respiratory distress syndrome. Validation. Pediatrics.

\* Neumólogo Pediatra Hospital Santa Clara - Organización Sánitas Internacional.

\*\* Médico Pediatra. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica Hospital Santa Clara.

\*\*\* Neumólogo Pediatra Fundación Valle de Lilly.

\*\*\*\* Residente de primer año de Medicina Interna Universidad El Bosque - Hospital Santa Clara.

\*\*\*\*\* Médico patólogo. Jefe Departamento Patología - Hospital Santa Clara.

**Correspondencia a:** Dra. María Claudia Guzmán. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. Hospital Santa Clara Cra. 15 No. 1-59 sur. Fax 3283106. E-mail [mcguzmandi@yahoo.com.mx](mailto:mcguzmandi@yahoo.com.mx)

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) es una entidad clínicamente definida que describe la severidad del daño alveolar producido por daño pulmonar directo o indirecto (1). Los eventos desencadenantes más frecuentes comprenden el shock de cualquier etiología, sepsis, neumonía viral o bacteriana, casi ahogamiento, neumonitis aspirativa, y trauma (2). En 1967 se describió por primera vez el síndrome como una entidad clínica definida por Ashbaugh y cols (3), quienes reportaron un grupo de 12 pacientes con alteración en la oxigenación, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, y disminución en la distensibilidad pulmonar. En una Conferencia Consenso de SDRA en 1992, la American Thoracic Society y la European Society of Intensive Care Medicine (ATS-ESICM) (4) decidieron que el síndrome debería volver a denominarse de dificultad respiratoria "aguda" (en lugar de síndrome de dificultad respiratoria del "adulto") debido al reconocimiento del hecho de que podía ocurrir en pacientes de cualquier edad (5). El SDRA se caracteriza clínicamente por un inicio agudo, hipoxemia severa, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y edema pulmonar no cardiogénico (6).

En los últimos años se han propuesto nuevas definiciones de SDRA que potencialmente identifican de una manera más temprana a los pacientes con daño pulmonar agudo (6). El consenso de la ATS-ESICM estandarizó la definición de SDRA y definió la diferencia entre el daño pulmonar agudo y el SDRA con base en el grado de alteración de la oxigenación (4). La definición de SDRA se estandarizó como la presencia de infiltrados bilaterales de comienzo agudo en la radiografía de tórax; hipoxemia severa ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ), independiente del nivel de presión positiva al final de la espiración (PEEP); y una presión pulmonar en cuña menor  $18 \text{ cm H}_2\text{O}$  o, en ausencia de un catéter de arteria pulmonar, ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda (4). Aunque esta definición ha sido útil en estudios epidemiológicos, han surgido algunos problemas con su implementación. En primer lugar, se ha argumentado que esta definición no refleja la verdadera severidad del daño pulmonar debido a que para la valoración del grado de hipoxemia no se tiene en cuenta el nivel de PEEP aplicado al paciente (7). Adicionalmente, a pesar de que hay algún grado de evidencia de que el SDRA en los pacientes pediátricos es diferente al de los adultos (8,9), esta definición no ha sido validada para su uso en pacientes pediátricos. Es importante contar con una definición validada de SDRA en pacientes pediátricos, para de esta manera identificar a los pacientes en los estadios iniciales del curso clínico del síndrome, e iniciar de manera temprana el tratamiento de soporte.

El objetivo del presente estudio fue validar la definición de SDRA de la ATS-ESICM en pacientes pediátricos críticamente enfermos admitidos a una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCIP) en Bogotá. Un objetivo secundario del estudio fue establecer el mejor punto de corte del valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  para discriminar a los pacientes con y sin el diagnóstico de SDRA.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron a los pacientes que ingresaron a la UCIP del Hospital Santa Clara, fallecieron, y se les realizó autopsia, entre enero de 1996 y diciembre de 2002.

La recolección de la información clínica y radiológica se realizó mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes por uno de los investigadores. Los datos clínicos recolectados incluyeron la edad, sexo, antecedente de enfermedad pulmonar crónica del recién nacido, días de ventilación mecánica, días de estancia en la UCIP, factores de riesgo conocidos para la presencia de SDRA, la presencia de sepsis y la presencia de desnutrición. Se incluyeron además los criterios especificados en la definición de SDRA de la ATS-ESICM (Valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  independientemente del nivel de PEEP, infiltrados pulmonares bilaterales y ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda) (4). El valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  que se utilizó en los análisis fue el menor valor registrado en la historia clínica mientras el paciente recibió ventilación mecánica. La presencia o no de infiltrados pulmonares bilaterales y la presencia o no de hipertensión auricular izquierda se determinó mediante la revisión del reporte de la interpretación de las radiografías de tórax realizadas mientras el paciente estuvo ventilado mecánicamente. Esta interpretación de las radiografías de tórax fue realizada en todos los casos por el mismo radiólogo, el cual tiene una amplia experiencia en la lectura e interpretación de radiografías de tórax de pacientes con patologías respiratorias. Se definió la presencia de SDRA clínico como la presencia de un valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ , la presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, y la ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda.

Los hallazgos patológicos de daño alveolar difuso, edema intersticial e intraalveolar, y membrana hialina se consideraron como el patrón de oro para la presencia de SDRA. El médico patólogo que realizó las

autopsias y reportó los hallazgos histológicos a nivel pulmonar tiene varios años de experiencia en el análisis histológico de las muestras de tejido pulmonar. El investigador que recolectó la información clínica y radiológica no conoció al momento de la recolección de los datos los hallazgos de la patología pulmonar; sin embargo, el médico patólogo si tuvo conocimiento de la sospecha clínica de SDRA en el momento en el que realizó las autopsias y analizó el tejido pulmonar de cada uno de los pacientes.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 10.0 (Chicago, Illinois, USA). Las diferencias entre las variables categóricas de acuerdo a la presencia o no de SDRA se analizaron mediante las pruebas de chi cuadrado o el test exacto de Fisher, según fuera oportuno. Las diferencias entre las variables continuas de acuerdo a la presencia o no de SDRA se analizaron mediante las pruebas t de student para muestras independientes o la U de Mann-Whitney, según fuera oportuno. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, likelihood ratio y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) del diagnóstico clínico de SDRA comparado con el diagnóstico patológico. El mejor punto de corte del valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  para discriminar a los pacientes con y sin SDRA se determinó mediante la mejor combinación de sensibilidad, especificidad y la mayor área bajo la curva de características operativas para el receptor (COR). Las curvas COR se obtuvieron al graficar la frecuencia de verdaderos positivos (sensibilidad) y la frecuencia de falsos positivos (1-especificidad) a lo largo de los ejes vertical y horizontal, respectivamente. Se calcularon las áreas bajo la curva y los errores standard. Todos los test estadísticos fueron de dos colas y llevados a un nivel de significancia de 0.05.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Santa Clara.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio, en la UCIP del Hospital Santa Clara fallecieron y se les realizó autopsia a 34 pacientes. Del total de pacientes, 20 (58.8%) fueron de sexo masculino, y los restantes 14 (41.2%) fueron de sexo femenino. La mediana (rango intercuartílico) de la edad fue 4 meses (rango, 2.75-10.0), y de los 34 pacientes, el 82.3% fueron menores de un año, el 2.9% tenían entre 12 y 24 meses, y el 14.8% restante fueron pacientes mayores de 24 meses. Tomando como referencia los hallazgos patológicos, se hizo diagnóstico de SDRA en 26 (76.5%) de

los 34 pacientes incluidos en el estudio. En la Tabla 1 se resumen las principales características de los pacientes, estratificados de acuerdo al diagnóstico patológico de SDRA. Una proporción significativamente mayor de los pacientes con diagnóstico patológico de SDRA fueron de sexo masculino ( $p=0.04$ ). La  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de los pacientes con diagnóstico patológico de SDRA fue menor que la de los pacientes sin este diagnóstico, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 1).

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, likelihood ratio y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) del diagnóstico clínico de SDRA (valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ , presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, y ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda) comparado con el diagnóstico patológico. El 80.7% de los pacientes con diagnóstico patológico de SDRA fueron correctamente identificados como tal con esta definición de SDRA clínico (sensibilidad); y los pacientes con SDRA clínico según esta definición, tuvieron una probabilidad del 91.3% de tener diagnóstico patológico de SDRA (valor predictivo positivo). Sin embargo, la especificidad (71.4%) y el valor predictivo negativo (50.0%) de esta definición de SDRA fueron menores que la sensibilidad y que el valor predictivo positivo. (Tabla 2).

Para establecer el mejor punto de corte del valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  para discriminar a los pacientes con y sin SDRA se determinó la mejor combinación de sensibilidad, especificidad y la mayor área bajo la curva COR del valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  en los pacientes con infiltrados pulmonares y ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda. El mejor punto de corte fue un valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 150$ , con una sensibilidad de 95% y especificidad de 66.6%, y un área bajo la curva COR de 0.81 (ES, 0.17) (Figura 1).

Posteriormente se calculó nuevamente la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, likelihood ratio y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) del diagnóstico clínico de SDRA (basado en el mejor punto de corte hallado del valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , es decir, definido como valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ , presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, y ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda) comparado con el diagnóstico patológico. Con esta definición de SDRA aumentaron la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y el likelihood ratio que se habían calculado con la primera definición (Tabla 2).

**Tabla 1.** Características de los pacientes incluidos en el estudio, estratificados de acuerdo al diagnóstico patológico de SDRA.

	Pacientes con SDRA (n=26)	Pacientes sin SDRA (n=8)	Valor de p
Edad (meses)	5.5 (2.7-10.2) *	3.5 (2.2-4.7)	0.22
Sexo			
Masculino	18 (69%)	2 (25%)	0.04
Femenino	8 (31%)	6 (75%)	
Estancia en UCIP	2.0 (1.0-6.0) *	1.0 (1.0-6.5)	0.59
Días de ventilación mecánica	1.0 (1.0-5.25) *	1.0 (1.0-6.5)	0.98
Antecedente de EPCRN †	4 (15%)	2 (25%)	0.60
Factores de riesgo para SDRA	20 (77%)	5 (62%)	0.64
Sepsis	25 (96%)	6 (75%)	0.13
Desnutrición	15 (57%)	4 (50%)	0.70
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	54.5 (45.0 - 78.2) *	88.0 (50.0 - 191.0)	0.14

\* Mediana (Rango intercuartílico)

† EPCRN: Enfermedad pulmonar crónica del recién nacido.

## DISCUSIÓN

El SDRA se caracteriza clínicamente por un inicio agudo, hipoxemia severa, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y edema pulmonar no cardiogénico (6). Desde su descripción como una entidad clínica definida en la década de los 60 (3), se han propuesto varias definiciones (10-14), en un intento de mejorar la sensibilidad y la especificidad, para detectar tempranamente casos de verdadero SDRA, y excluir a los pacientes que no tienen daño pulmonar agudo (14). De estas definiciones, una de las más aceptadas y utilizadas tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos, es la propuesta en 1992 en la Conferencia Consenso Americana-Europea de SDRA (ATS-ESICM) (4), a pesar de los problemas que algunos autores han reportado con su utilización e implementación (2,7,15). Se ha descrito que el SDRA en respuesta a infecciones virales es mucho más común en pacientes pediátricos que en adultos (8), con hallazgos histológicos diferentes y con un mejor pronóstico que el SDRA desencadenado por otras causas más frecuentes en adultos (9,16,17). Estos hechos sugieren que, al menos en algunos casos, el SDRA de los pacientes pediátricos es diferente al de los pacientes adultos, e indican la necesidad de disponer de una definición validada en los primeros.

Para calcular la sensibilidad y la especificidad de una prueba, es necesario conocer quien tiene "realmente" la enfermedad mediante una fuente distinta a la prueba que se está usando (18), denominada el patrón de oro. Aunque otros autores han validado la definición de SDRA de la ATS-ESICM en adultos (14), el patrón de oro que han utilizado han sido otras definiciones más estrictas que la de la ATS-ESICM (14,15). Sin embargo, aunque el uso de otra prueba que ya ha sido utilizada es un método válido para validar una prueba (18), estas definiciones más estrictas no carecen de muchos de los problemas reportados con la definición de la ATS-

ESICM. Por ejemplo, ni el Lung Injury Severity Score (LISS) (13), ni la definición estricta de SDRA propuesta por Moss M y cols (14) incluyen los marcadores bioquímicos de inflamación que otros autores refieren que son tan importantes para reconocer que realmente se trata de un SDRA y no de otra patología con características clínicas y radiológicas similares (15,19). Además se ha descrito una alta variabilidad interobservador en la interpretación de los criterios radiológicos de SDRA (20), la cual es una limitación que se presenta también al aplicar las definiciones más estrictas. Por estos motivos decidimos considerar los hallazgos histológicos de daño alveolar difuso, edema intersticial e intraalveolar, y membrana hialina como el "patrón de oro" para la presencia de SDRA. Tomando estos hallazgos histológicos como patrón de oro para la presencia de SDRA, encontramos que la definición de SDRA de la ATS-ESICM tiene una adecuada sensibilidad (80.7%), pero una especificidad menor (71.4%). Es decir, esta definición tendría una adecuada utilidad para identificar correctamente a los pacientes pediátricos con diagnóstico de SDRA, y una menor utilidad para identificar correctamente a los pacientes que no tienen la patología. Esta sensibilidad y especificidad de la definición es menor a la reportada en la literatura en pacientes adultos (14). Sin embargo, hay que tener en cuenta que se puede estar co-

metiendo un sesgo de espectro (21), debido a que en el estudio estamos incluyendo sólo a pacientes que

mejor punto de corte fue un valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de 150. Es decir que los pacientes que cumplieron los otros

dos requisitos de la definición de SDRA de la ATS-ESCI, el nivel de hipoxemia que mejor identificó a la presencia de SDRA fue un valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ . Definiendo clínicamente la presencia de SDRA como la presencia de infiltrados bilaterales, ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda, y un valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ , aumentó la especificidad, los valores

**Tabla 2.** Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y likelihood ratio de dos definiciones de SDRA.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP*	VPN†	Likelihood ratio
		(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)
SDRA clínico ‡	80.7 (60-92)	71.4 (30-95)	91.3 (70-98)	50.0 (20-78)	2.82
SDRA clínico §	80.7 (60-92)	85.7 (42-99)	95.4 (75-99)	54.5 (25-82)	5.65

\* VPP: Valor predictivo positivo.

† VPN: Valor predictivo negativo.

‡ SDRA definido como presencia de infiltrados bilaterales, ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda y un valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ .

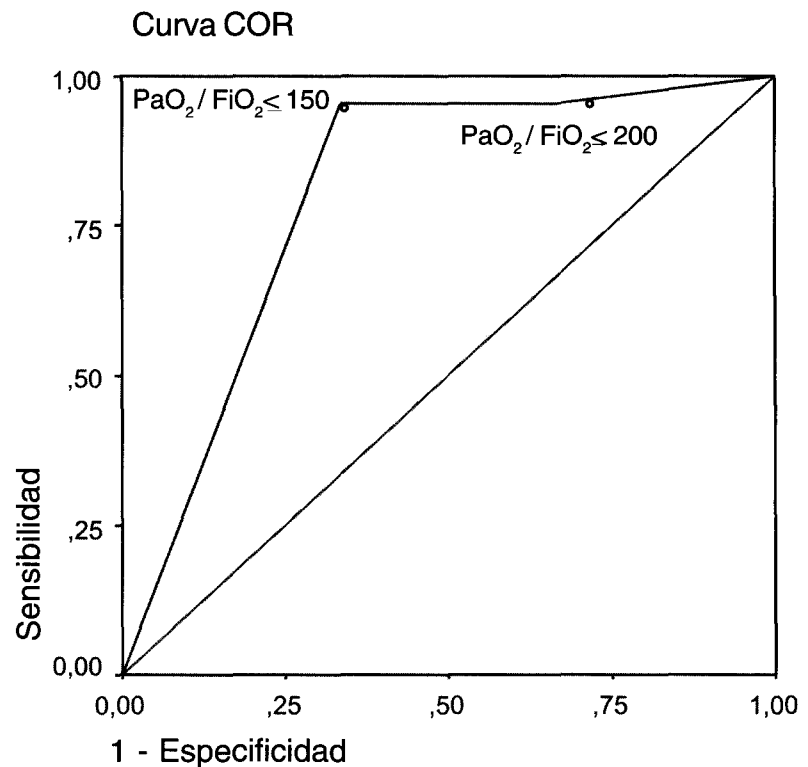
§ SDRA definido como presencia de infiltrados bilaterales, ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda y un valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ .

fallecieron. Este hecho hace probable que nuestros pacientes sean una subpoblación de pacientes con patologías más severas y posiblemente SDRA de mayor severidad que el promedio de pacientes pediátricos que presentan la entidad. La dirección de este sesgo podría haber sobreestimado la sensibilidad y subestimado la especificidad de la definición de la ATS-ESCI (Debido a que en pacientes con patología más severa aumenta la probabilidad de hacer el diagnóstico, aumentando la sensibilidad y disminuyendo la especificidad) (21).

La definición de SDRA de la ATS-ESCI tuvo un valor predictivo positivo alto (91.3%); es decir, los pacientes con SDRA clínico según esta definición, tuvieron una alta probabilidad de tener diagnóstico patológico de SDRA; sin embargo, este valor predictivo positivo alto pudo haber sido debido en parte a la alta prevalencia de SDRA en nuestra población (76.5%), y para su aplicación en otro contexto, es necesario tener en cuenta la prevalencia de la entidad en la población que se esté estudiando (18).

Al determinar el mejor punto de corte del valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  para discriminar a los pacientes con y sin SDRA, encontramos que en nuestros pacientes con infiltrados pulmonares de comienzo agudo y ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda, este me-

predictivos positivo y negativo y el likelihood ratio respecto a los calculados con la definición de la ATS-ESCI, mientras que la sensibilidad permaneció sin cambios (Tabla 2). Nuestros hallazgos son similares a los de Meade Mo y cols, quienes encontraron que el aumento del punto de corte del valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$



**Figura 1.** Curva de características operativas para el receptor (COR) del nivel de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  en pacientes con infiltrados pulmonares y ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda. El mejor punto de corte fue un valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ , con una sensibilidad de 95% y especificidad de 66.6%, y un área bajo la curva COR de 0.81 (ES, 0.17).



aumentó muy levemente la sensibilidad, y disminuyó en forma más significativa la especificidad (22); sin embargo son diferentes a los hallazgos de Moss M y cols, quienes crearon el modified Lung Injury Score (14), el cual tiene los mismos criterios que la definición de SDRA de la ATS-ESICM, excepto un menor nivel de hipoxemia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 100 y 174). Al comparar el modified Lung Injury Score con la definición de SDRA de la ATS-ESICM, encontraron que las dos definiciones de SDRA tuvieron la misma sensibilidad y especificidad respecto a otra definición de SDRA más estricta (14). Aunque una definición clínica de SDRA que incluya un valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$  parece discriminar mejor a los pacientes pediátricos con y sin SDRA que la definición de la ATS-ESICM, hay que tener en cuenta que este menor valor del grado de hipoxemia del paciente también puede ser debido a la mayor severidad del SDRA que suponemos tuvieron nuestros pacientes.

Las limitaciones de nuestro estudio comprenden la mencionada falta de inclusión de pacientes con SDRA de menor severidad, lo que puede haber sobreestimado la severidad y subestimado la especificidad de la definición de la ATS-ESICM. Además esta mayor severidad de los pacientes incluidos en nuestro estudio, podría haber determinado el menor punto de corte del valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  respecto a la definición de la ATS-ESICM que hallamos. Otra limitación de nuestro estudio fue que el investigador que determinó la presencia de SDRA clínico no conoció el diagnóstico patológico, pero quien hizo el diagnóstico patológico de SDRA, si conoció el diagnóstico o por lo menos la sospecha clínica de SDRA. Este hecho podría haber sobreestimado la incidencia de SDRA, y por tanto el valor predictivo positivo de la definición de la ATS-ESICM.

En conclusión, aunque la definición de SDRA de la ATS-ESICM parece discriminar de manera adecuada a los pacientes pediátricos con y sin SDRA, la dirección de los sesgos de nuestro estudio sugiere que la definición tiene solo una aceptable capacidad de detectar a los pacientes con SDRA. Se requieren estudios posteriores sobre el tema en pacientes pediátricos para confirmar nuestros hallazgos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Paulson TE, Spear RM, Peterson BM. New concepts in the treatment of children with acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 163-75.
- Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: Time for a reevaluation. *Crit Care Med* 2000; 28:232-35.
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319-23.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
- Goh AY, Chan PW, Lum LC, Roziah M. Incidence of acute respiratory distress syndrome: a comparison of two definitions. *Arch Dis Child* 1998; 79: 256-59.
- Knaus WA, Sun X, Hakim RB, Wagner DP. Evaluation of definitions for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 311-7.
- Villar J, Perez-Mendez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med* 1999; 5: 930-35.
- Hammer J. Acute lung injury. Pathophysiology, assessment and current therapy. *Paediatric Respiratory Reviews* 2001; 2:124-30.
- Walker TA, Khurana S, Tilden SJ. Viral Respiratory infections. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41: 1365-81.
- Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, et al. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome: Physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 419-26.
- Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al. Adult respiratory distress syndrome: Risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98: 593-97.
- Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982; 144: 124-30.
- Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-23.
- Moss M, Goodman PL, Heining M, et al. Establishing the relative accuracy of three new definitions of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1629-37.
- Abraham E. Toward new definitions of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 237-8.
- Hammer J, Numa A, Newth CJ. Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 176-83.

17. Tasker RC, Grdon I, Kiff K. Time course of severe respiratory syncytial virus infection in mechanically ventilated infants. *Acta Paediatr* 2000; 89: 938-41.
18. Gordis L. *Epidemiology*. Second edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000.
19. Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 304-12.
20. Rubenfield GD, Caldwell ME, Granton J, Hudson LD, Matthay M. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest* 1999; 116: 1347-53.
21. Knott nerus JA, Van Weel C, Muris JWN. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ* 2002; 324: 477 - 80.
22. Meade MO, Guyatt GO, Cook RJ, et al. Agreement between alternative classifications of acute respiratory distress syndrome. *Am J Crit Care Med* 2001; 163: 490 -93.

# Criptococosis pulmonar: revisión de 20 años de experiencia Hospital Santa Clara E.S.E.

Andrés De Vivero, MD<sup>\*</sup>; Mónica Patricia Sossa, MD<sup>\*\*</sup>; Paulina Ojeda, MD<sup>\*\*\*</sup>; Jorge Carrillo, MD<sup>\*\*\*\*</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La criptococosis es una patología infecciosa causada de manera frecuente por el *Criptococo neoformans*. En los pacientes inmunosuprimidos se comporta como un infección endémica. Tiene diferentes presentaciones y el diagnóstico de enfermedad pulmonar denota la naturaleza sistémica de la infección.

**Objetivo.** El objetivo del presente estudio fue el de caracterizar y describir la experiencia de la Criptococosis pulmonar en nuestra institución.

**Diseño.** Serie de casos.

**Materiales y métodos.** Se revisaron los registros de patología de los últimos 20 años, para encontrar pacientes a quienes se les hizo diagnóstico de criptococosis a partir de tejido y/o secreción pulmonar, con compromiso o no de otros órganos.

Se encontraron 12 pacientes, siete de los cuales tenían registro en una historia clínica. Se analizaron variables demográficas, clínicas y paraclínicas (imágenes radiológicas y reportes de laboratorio).

**Resultados.** Los datos clínicos, radiológicos y patológicos se documentaron en siete pacientes de los que cinco fueron hombres y 2 mujeres. El promedio para la edad fue de  $34 \pm 5$  años. Seis de los casos presentaban infección por VIH y solo uno de estos se encontraba en tratamiento con terapia antiretroviral (HAART). Se encontraron diferentes patrones imagenológicos y el hallazgo común en la patología fue la presencia de abundantes *Criptococos* intracelulares.

**Conclusiones.** La infección por *criptococo* es una micosis endémica en pacientes con algún grado de inmunosupresión y su incidencia y prevalencia aumentan con el mismo. El diagnóstico de enfermedad pulmonar puede notar la naturaleza sistémica de la infección, explicable por diseminación hematogena. No existen datos clínicos o del examen físico que permitan sospechar la enfermedad, a excepción del aislamiento del hongo en otros órganos concomitante con síntomas respiratorios. A pesar del tratamiento, la mortalidad es alta.

**Palabras clave:** Criptococosis pulmonar, factores de riesgo.

## ABSTRACT

**Introduction.** Cryptococosis is an infectious disease frequently caused by *Cryptococcus neoformans*. In immunosuppressed patients its an endemic infection. It has different clinical presentations and the lung compromise indicate the systemic nature of the disease.

**Objective.** The objective of this study was to characterize and describe our hospital experience in pulmonary cryptococosis.

**Design.** Case series.

**Materials and methods.** The latest 20 years pathological registers were reviewed, to find patients with pulmonary cryptococosis. The diagnosis was made on tissue or pulmonary secretion, and other organs or not could be compromised.

12 patients were found, 7 of them had a complete chart. We analyze demographic, clinical and paraclinical variables (Chest X ray or laboratory reports).

**Results:** Clinical, radiological and pathological data were documented in 7 patients. 5 male and 2 female. The average age was  $34 \pm 5$  years. Six of them had HIV coinfection, and just one was on HAART. We found different image patterns and the most common pathological finding was the presence of multiple tissue and intracellular cryptococcus.

**Conclusions.** *Cryptococcus* infection its an endemic micosis in some grade immunosupressed patients, and its incidence and prevalence with it. The pulmonary presence of the (hongo) shows the systemic nature of the infection driven from the haemathological spread. There are no clinical data or physical findings that suggests the disease except for finding cryptococcus in other organs at the time of respiratory symptoms. Despite and adequate treatment, mortality still being high.

**Key words:** Pulmonary cryptococosis, risk factors.

\* Internista. Residente segundo año de Neumología. Universidad El Bosque - Hospital Santa Clara.

\*\* Residente de primer año de Medicina Interna Universidad El Bosque - Hospital Santa Clara.

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

\*\*\*\* Médico Radiólogo. Hospital Santa Clara. Profesor Asistente Universidad El Bosque.

Correspondencia a: Dr. Andrés De Vivero. Oficina de Postgrados Universidad El Bosque.

Hospital Santa Clara - Cra. 15 No. 1-59 sur. Fax 3283106. E-mail andevir@yahoo.com

## INTRODUCCIÓN

La Criptococosis es una patología infecciosa causada de manera frecuente por el *Criptococo neoformans*, un hongo que se reproduce por germinación.

Esta infección la mayoría de las veces se presenta de manera endémica y como una complicación común de la infección por VIH, pero gracias al uso de la terapia antiretroviral y el uso de fluconazol en la candidiasis orofaríngea su incidencia ha disminuido de manera importante.

El mecanismo por el cual los humanos adquieren la infección aún no está claramente establecido pero se sabe que la inmunosupresión, el uso de terapias prolongadas con glucocorticoides y los trasplantes de órganos sólidos constituyen factores de riesgo independientes para su presentación (1).

La enfermedad tiene diferentes manifestaciones clínicas según el sitio de localización, siendo la más frecuente la del sistema nervioso central.

Otra localización es la enfermedad pulmonar que puede ser asintomática hasta en el 30% de los pacientes (1). Otros pacientes suelen presentar síntomas como tos, dolor torácico, expectoración, pérdida de peso, fiebre y hemoptisis. Esta infección tiene una tendencia a la resolución espontánea.

Con el ánimo de describir la experiencia de esta patología en nuestra institución, se realizó una búsqueda retrospectiva basada en los reportes de patología (biopsia por cualquier método, autopsia, lavado bronquial y BAL) de los últimos 20 años, con la que se encontraron 12 pacientes cuyo diagnóstico de criptococosis fue realizado en tejido y/o secreción pulmonar, con compromiso o no de otros órganos. Se describen las características clínicas, imagenológicas y de patología de los mismos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo basado en los reportes de patología (biopsia por cualquier método, autopsia, lavado bronquial y BAL) de los últimos 20 años.

Se encontraron 12 pacientes cuyo diagnóstico de criptococosis fue realizado en tejido y/o secreción pulmonar, con compromiso o no de otros órganos.

En siete pacientes se encontró registro de historia clínica y se analizaron variables demográficas, clínicas y paraclínicas (imágenes y reportes de laboratorio).

Dentro de las variables demográficas se incluyeron edad, sexo, antecedentes patológicos y comorbilidad. Las variables clínicas incluyeron tiempo de evolución, síntomas al ingreso y hallazgos importantes al examen físico.

En todos los casos se obtuvo descripción histopatológica de pulmón y otros órganos comprometidos, en algunos se incluyó además el resultado del BAL o esputo. Las láminas histológicas y las imágenes radiológicas fueron revisadas nuevamente para la recolección de los datos. Para el análisis de los laboratorios se utilizó valor máximo, mínimo y promedio de los mismos durante la hospitalización. En términos de presentación clínica se diferenció según el tiempo de evolución de la enfermedad actual en aguda menor de 15 días, subaguda 15 días a dos meses y crónica mayor de dos meses.

En los pacientes con diagnóstico de SIDA en quienes no se encontró datos en la historia clínica de recuento de CD4 éste fue calculado.

En los cinco casos en los que no se encontró soporte de la histórica clínica se obtuvo descripción histopatológica e imagenológica.

## REPORTE DE CASO

**Caso 1:** paciente de sexo femenino de 36 años de edad con antecedentes de LES quien consultó en octubre del 96 por cuadro de dos meses de evolución de dolor torácico, tos seca, fiebre y adenopatía cervical izquierda dolorosa; es manejada con antibióticos, con mejoría parcial del cuadro. Un mes más tarde por progresión de los síntomas consulta nuevamente. Se toma radiografía de tórax que evidencia opacidad del lóbulo superior izquierdo (Figura 1). Ecografía torácica sugiere empiema. TAC de tórax posterior documenta absceso pulmonar vs. neumonía necrotizante de la misma localización. Se realiza punción torácica dirigida por ecografía cuyo estudio histopatológico revela criptococosis. Se inicia manejo con Anfotericina B. Por persistencia de los síntomas respiratorios es llevada a toracotomía para extracción de la masa pulmonar cuyo informe patológico revela Criptococoma pulmonar. (Figuras 2A y 2B).



Figura 1A.

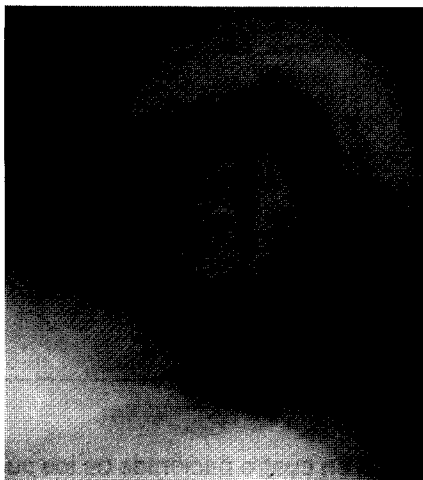


Figura 1B. Opacidad parenquimatosa de bordes bien definidos en el lóbulo superior izquierdo.

Días después presenta cefalea y vómito intenso asociados a aparición de lesiones en piel y en cuero cabelludo. Resonancia magnética nuclear muestra múltiples lesiones intraparenquimatosas bilaterales encapsuladas. Estudio de líquido cefalorraquídeo reporta látex para criptococo positivo a títulos altos. Pruebas serológicas descartan infección por retrovirus. Por crecimiento de lesión cervical izquierda y lesiones cutáneas se decide biopsia de las mismas compatibles con criptococosis. La paciente recibe tratamiento con Anfotericina B por 21 días y posteriormente con Fluconazol 400 mg /día por seis meses.

Las radiografías de control se encontraron dentro de límites normales y la evolución clínica fue satisfactoria hasta la resolución total del cuadro.

## RESULTADOS

Los datos clínicos, radiológicos y patológicos se documentaron en siete pacientes y son presentados

en las Tablas 1 y 2. De los siete pacientes cinco fueron hombres y dos mujeres. El promedio de edad fue de  $34 \pm 5$  años. Seis de los casos presentaban infección por VIH y solo uno de estos se encontraba en tratamiento con terapia antiretroviral (HAART).

La duración de la enfermedad fue variable: dos pacientes presentaron un cuadro agudo, uno subagudo y el resto crónico.

**Signos y síntomas:** diversos síntomas fueron presentados por los pacientes (Tabla 1) siendo los más frecuentes en su orden: cefalea, fiebre, y tos en cuatro pacientes respectivamente. Tres presentaron expectoración mucopurulenta y disnea. Dos pacientes presentaron diarrea y pérdida de peso.

A pesar de ser la fiebre el síntoma predominante, sólo se documentó al ingreso en un paciente. La alteración de los signos vitales indicando enfermedad severa e inestabilidad hemodinámica se presentó en tres pacientes (hipotensión, taquicardia y taquipnea). Uno de ellos además presentaba alteración del Glasgow.

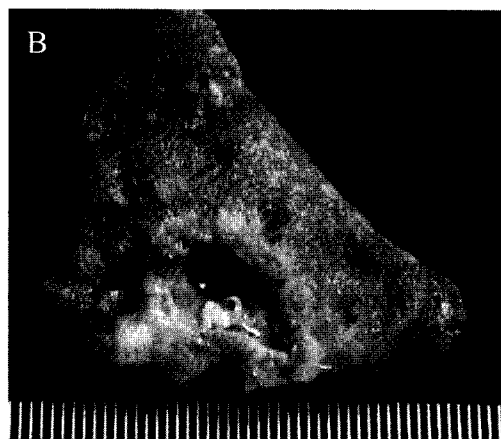


Figura 2a y 2b. Cavitación en la pieza macróscopica y su correlación con el TAC.

Los signos más evidentes fueron: confusión, somnolencia y rigidez nuca (que se presentó en un caso).

**Tabla 1.** Principales características sociodemográficas y clínicas en pacientes con *Criptococosis pulmonar*.

PACIENTE N	EDAD/SEXO	FACTORES DE RIESGO	SIGNOS Y SÍNTOMAS	COMPROMISO	COINFECCIÓN
1	33/M	VIH Farmacodependencia	Cefalea, fiebre, tos, expectoración	Pulmón, Tejidos blandos, meninges.	S. Kaposi
2	36/F	Lupus Eritematoso	Cefalea, fiebre, tos, dolor torácico	Pulmón, piel, ganglios, meninges	
3	43/F	VIH Tuberculosis	Tos, fiebre, expectoración, dolor torácico, disnea, pérdida peso	Pulmón, ganglios.	
4	37/M	VIH Bisexualidad	Fiebre, diarrea, vomito, dolor abdominal	Pulmón	P. carinni
5	32/M	VIH Promiscuidad	Cefalea, relajación esfínteres, rigidez nucal	Pulmón, piel, cerebro	
6	24/M	VIH Homosexualidad	Tos, expectoración, disnea, pérdida peso	Pulmón	
7	33/M	VIH Promiscuidad	Cefalea, adinamia, Pérdida peso, visión borrosa	Pulmón	

En total sólo dos pacientes ingresaron con Glasgow menor de 15.

El siguiente hallazgo físico fue la presencia de lesiones cutáneas (no especificadas) que se presentaron en tres pacientes. Se palparon adenopatías cervicales en dos de los casos, y hepatomegalia en uno. No se documentó linfadenopatía generalizada en ningún paciente y solo uno presentaba crecimiento ganglionar inguinal.

En cuanto a los hallazgos respiratorios sólo dos de los pacientes presentaban ruidos respiratorios normales, el resto presentaba por lo menos uno de los siguientes: roncus, estertores, disminución de los ruidos respiratorios y broncofonia.

**Laboratorios:** a todos los pacientes se les tomó cuadro hemático, electrolitos y glicemia al ingreso o durante la hospitalización. Tres pacientes presentaron leucocitosis y dos leucopenia. Para los demás el recuento de leucocitos fue normal. El recuento de linfocitos CD4 (medido o calculado) se encontró entre 100 y 200 en todos, excepto en uno (254). Un paciente se presentó con trombocitopenia. El parcial de ori-

na fue normal en cuatro pacientes de los cuales uno mostró levaduras. En general no se practicó análisis de esputo para búsqueda del criptotoco. El gram de esputo no fue representativo en ninguno de los casos en los que se tomó y el BK fue negativo en los dos pacientes. Solo se solicitó LDH en uno de los casos la cual estaba severamente elevada (905). Ningún paciente tuvo alteraciones del sodio y dos de los siete presentaron hipocalcemia en el curso de la hospitalización probablemente relacionada con el tratamiento. La función renal se encontró alterada en uno de los pacientes (BUN y Creatinina elevados). Solo dos de los siete pacientes presentaron hipoxemia severa y moderada, los restantes no tuvieron alteración en la oxigenación al ingreso. Se evidenció desequilibrio ácido-base en cinco de los pacientes y el trastorno más frecuente fue la alcalosis respiratoria (3 de 5). Ninguno presentó acidosis respiratoria. Solo dos pacientes fueron llevados a broncoscopia y sus hallazgos fueron despreciables. Se encontró criptococo en el líquido cefalorraquídeo de tres pacientes y un hemocultivo fue positivo para el mismo.

**Infecciones concomitantes:** se encontró candidiasis oral en tres de los pacientes, uno de ellos

tuvo inicialmente neumonía por *P.carinii* (BAL) razón por la que se inició tratamiento con Timetropim sulfa y esteroides. A pesar del tratamiento el paciente falleció y su autopsia reveló coinfección con criptococo. Un paciente presentó sepsis por gram negativos documentada con hemocultivo y otro absceso de tejidos blandos.

En un caso el criptococo se asoció a compromiso pulmonar por Sarcoma de Kaposi.

**Imagenología:** se tomó radiografía y tomografía de tórax a todos los pacientes. El hallazgo más fre-

cuenta en las radiografías para todo el grupo de pacientes fue la presencia de vidrio esmerilado difuso o en parche (Ver Tablas 2 y 3). Uno de los pacientes con vidrio esmerilado presentó coinfección con *P. carinii*.

Otros patrones radiológicos encontrados corresponden a masa, consolidación e infiltrados reticulonodulares difusos. El paciente que se presentó con criptococosis y sarcoma de Kaposi tenía en la radiografía predominio de líneas septales y engrosamiento de paredes bronquiales. Su TAC corroboró este hallazgo con marcado engrosamiento liso de septos interlobulillares y áreas de consolidación en parche.

**Tabla 2.** Principales hallazgos imaginológicos y de patología en pacientes con Criptococosis pulmonar.

PACIENTE N	HALLAZGOS RADIOLÓGICOS	HALLAZGOS EN LA TAC	HALLAZGOS EN LA PATOLOGÍA
1	Líneas septales y engrosamiento de paredes bronquiales.	Markado engrosamiento liso de septos interlobulillares y áreas de consolidación en parche	Exudado intralaveolar, Hemorragia alveolar, edema intersticial, abundantes criptococos alveolares.
2	Masa lóbulo superior izquierdo	Masa Lóbulo superior izquierdo	Exudado intralaveolar, edema intersticial, abundantes criptococos alveolares.
3	Opacidades nodulares mal definidas	Nódulos pulmonares cavitados	Exudado intralaveolar, edema intersticial, abundantes criptococos alveolares.
4	Vidrio esmerilado + Consolidación	Vidrio esmerilado en parches	Exudado intralaveolar, edema intersticial, abundantes criptococos alveolares.
5	Vidrio esmerilado	Vidrio esmerilado en parches	Hemorragia alveolar, edema intersticial, abundantes criptococos alveolares.
6	Infiltrado reticulonodular difuso	Vidrio esmerilado	Exudado intralaveolar, edema intersticial, abundantes criptococos alveolares.
7	Líneas A y B de Kerley		Hemorragia alveolar. Abundantes criptococos alveolares.

**Tabla 3.** Principales hallazgos imaginológicos y de patología en pacientes con *Criptococosis pulmonar* sin registro de datos clínicos.

PACIENTE N	HALLAZGOS RADIOLÓGICOS	HALLAZGOS EN LA TAC	HALLAZGOS EN LA PATOLOGÍA
8	Nódulo subpleural cavitado.	Nódulo subpleural cavitado.	Biopsia mediastinal: Destrucción y abundantes criptococos.
9	Opacidad parenquimatosa mixta con nódulo mal definido. Infiltrados de ocupación alveolar bibasal.	NR	Exudado intralaveolar, moderados criptococos alveolares.
10	Engrosamiento de paredes bronquiales.	Nódulos centro lobulillar mal definido. Vidrio esmerilado.	Exudado intralaveolar, abundantes criptococos alveolares.
11	Bronquiectasias e imágenes quísticas de pared gruesa.	Bronquiectasias, bronquiolectasias, nódulo cavitado múltiple subpleural	Exudado intralaveolar, abundantes criptococos alveolares.
12	Vidrio esmerilado	Vidrio esmerilado en parches	Exudado intralaveolar, edema intersticial, abundantes criptococos alveolares.

Al observar las TAC (cortes de alta resolución) se observó mayor prevalencia de vidrio esmerilado. Uno de los pacientes cuya radiografía mostró opacidades nodulares mal definidas tenía una TAC con nódulos cavitados múltiples subpleurales (Figura 4).

**Hallazgos patológicos:** la presencia de vidrio esmerilado por imágenes y la consolidación se correlacionaron con hemorragia alveolar en dos pacientes (Figura 5). El hallazgo patológico más frecuente fue el exudado intraalveolar y la presencia de abundantes criptococos alveolares los que se presentaron en todos los pacientes (Figura 6). Todos los casos presentaron macrófagos intralaveolares; solo en uno se documentó criptococo intracelular. Ningún paciente presentó vasculitis o granulomas bien formados aunque uno de ellos tenía presencia de células gigantes multinucleadas (Figura 7). La fibrosis perilesional fue un hallazgo infrecuente. En un paciente se observó criptococos intersticiales (Figura 8).

## TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

En solo un paciente se sospecho clínicamente y por imágenes *criptococosis pulmonar*. En los otros pacientes en los que se llegó al diagnóstico *antemortem*, hallazgos al examen físico o síntomas no pulmonares hicieron sospechar la presencia de *criptococo*. El diagnóstico fue tardío en algunos pacientes.

Cuatro presentaron diagnóstico antes de morir, de estos, tres recibieron tratamiento con Anfotericina B y uno con fluconazol.

Solo un paciente tratado con Anfotericina tuvo evolución favorable. La máxima duración de la terapia en los pacientes diagnosticados fue de tres días ya que al momento del diagnóstico el compromiso clínico era severo y a pesar de la instauración de la terapia fallecieron.



## DISCUSIÓN

Como se mencionó anteriormente se revisaron todos los reportes de patología, citología y autopsias de los últimos 20 años, buscando la presencia de criptococo en muestras pulmonares. Este método de búsqueda asegura conocer todos los casos realmente diagnosticados de criptococosis pulmonar. Sin embargo, al momento de estudiar las historias, algunas de ellas por su antigüedad no se encuentran. Este diseño entonces tiene el problema de déficit de información de los estudios retrospectivos. Aún más, de la historias encontradas a veces es difícil extraer la información total debido al inadecuado diligenciamiento de las mismas. Por estas razones fue necesario excluir de la revisión completa cinco pacientes de la serie, dada la imposibilidad para acceder a sus historias clínicas. Lo que si es cierto es que todos los casos diagnosticados de criptococosis pulmonar en el hospital entre 1985 y el 2003 fueron susceptibles de ser captados por este método de búsqueda.



**Figura 3.** Múltiples criptococos. Tinción de musicarmin 10x.

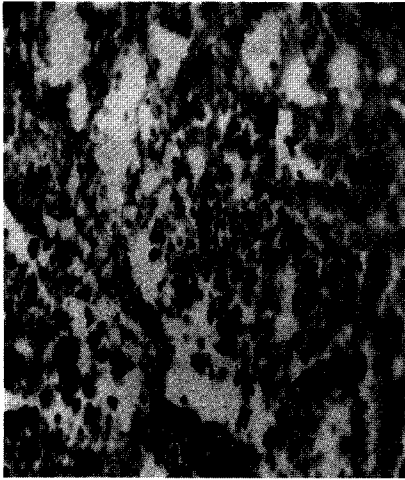
Es importante resaltar que todos los pacientes mostrados en esta serie tenían algún grado de inmunosupresión. La mayoría estuvo relacionado con VIH-SIDA, usualmente en estados avanzados de la enfermedad dadas las características de la población atendida en nuestra institución (bajos recursos, indigentes, pobre estado educativo entre otros.). Este es un punto a resaltar ya que podría explicar la alta mortalidad. Algunas series reportan mortalidad entre el 20 y 30% (2) en contraste con lo hallado en la nuestra donde casi todos los pacientes fallecieron. Sin embargo, la duración del tratamiento antes de la muerte fue muy corta (menor de cuatro días) y la enfermedad estaba diseminada en la mayoría. Otro reportes de la literatura mundial sugieren importante asociación entre la presencia de criptococosis y SIDA (1). Sin embargo, no todos los casos se relacionaron con SIDA, algunas series de la literatura mencionan casos de criptococosis en relación con inmunosupresión por trasplantes, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria o linfopenia idiopática entre otros (2). En nues-

tra serie se reporta un caso muy severo asociado a LES y toma de esteroides.



**Figura 4.** Radiografía y TAC que muestran múltiples nódulos cavitados de localización subpleural.

Es fácil darse cuenta la poca cantidad de pacientes (12) con diagnóstico de Criptococosis pulmonar encontrada en un largo período de tiempo (20 años) en un hospital de referencia para enfermedad pulmonar como es el Hospital Santa Clara de Bogotá. Es posible que la gran mayoría de pacientes con criptococo consulten por síntomas neurológicos y la enfermedad se detecte en SNC, sin diagnosticarse la enfermedad pulmonar. Fisiopatológicamente, la puerta de entrada para el criptococo es el pulmón y su principal ruta es



**Figura 5.** Hemorragia alveolar asociada a *Criptococosis* pulmonar H.EJOX.



**Figura 6.** *Criptococos* intraalveolares H.EJOX.

la inhalación. Se ha descrito que se pueden formar focos asintomáticos controlados por el sistema inmune, a partir de los cuales (con similitud a la tuberculosis) la enfermedad puede diseminarse por vía hematogena y comprometer otros órganos. Tradicionalmente la enfermedad pulmonar puede ser asintomática hasta en el 30% de los pacientes (1). Otros pacientes suelen presentar síntomas como tos, dolor torácico, expectoración, pérdida de peso, fiebre y hemoptisis. Estos mismos síntomas fueron encontrados en la anterior serie a excepción de la hemoptisis. Otros menos frecuentes influyen obstrucción de la vena cava superior, disnea, diaforesis y urticaria. Algunos de estos también se describen en nuestra serie. Es llamativa la presencia de adenomegalias cervicales observada en dos de nuestros pacientes, similares hallazgos a los de otros reportes (1). Al igual que algunas otras series, la mayoría de nuestros pacientes aquejaban síntomas respiratorios al momento del diagnóstico (2). Como es plausible desde el punto de vista fisiopatológico y dada la posibilidad de diseminación hematogena de la enfermedad, en la gran

mayoría de los casos se encontró compromiso de múltiples órganos incluida la piel, el hígado, el pulmón y el SNC. Reportes de centros médicos terciarios en los Estados Unidos resaltan una gran incidencia de compromiso pulmonar en pacientes con criptococosis (86%) como lo describen Asan y Vera en su escrito (4). La mayoría de sus pacientes fueron también sintomáticos al momento del diagnóstico.



**Figura 7.** Células gigantes multinucleadas H.EJOX.



**Figura 8.** *Criptococos* intersticiales.

Por las dificultades anteriormente descritas en cuanto a la recolección de los datos en forma retrospectiva, no se obtuvo recuento medido de CD4 en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, al calcular dicho recuento basados en fórmulas estandarizadas notamos como la infección por criptococo se presenta con mucha mayor frecuencia en pacientes con CD4 menores de 200. Esto se ha demostrado previamente en otros artículos (3).

El diagnóstico de los pacientes fue hecho por métodos invasivos o autopsia en la mayoría de los casos y sólo se sospecho clínica o radiológicamente en dos pacientes. Esto se puede explicar por la coexistencia de otras patologías más evidentes en el pulmón que

desvían el diagnóstico (como es el ejemplo de *P. Carinii* y *S. Kapossi*), por la mayor frecuencia de otras infecciones en SIDA (razón por la cual la sospecha diagnóstica de micosis es menor) y por la inexperiencia en el manejo del SIDA que se tenía en la década de los 80. El diagnóstico antemortem (según lo relata la literatura mundial) se hace por serodiagnóstico o muestras tisulares invasivas en la mayoría de los casos (1). En nuestra serie el diagnóstico se hizo en su mayoría por autopsia, biopsia o BAL. Los hallazgos endoscópicos fueron irrelevantes. Solo se halló en hemocultivos en uno de los pacientes, a diferencia de otras series que relatan altos valores de sensibilidad de los hemocultivos para criptococo (1).

Desde el punto de vista radiológico se describen tres patrones en pacientes inmunocompetentes: Masas solitarias o múltiples, consolidación del espacio aéreo en parches segmentaria o lobar y cambios intersticiales nodulares o reticulares (5). Estos patrones parecen no diferir en pacientes inmunocomprometidos, dado que fueron estos casi los mismos hallazgos que se encontraron en la presente serie. En nuestra serie se resalta un caso que se presentó con nódulos periféricos cavitados, y fue mayor la presencia de vidrio esmerilado (aunque ésta se asoció a coinfección por *P. carinii*). La presencia de líneas pleuroseptales y engrosamiento de septos interlobulillares en uno de los casos podría explicarse por la presencia de sarcoma de Kapossi pulmonar. Sin embargo, otros artículos mencionan mayor compromiso intersticial y presencia de adenopatías en pacientes con SIDA (5). Derek y cols. sugieren asociación entre meningitis criptocócica y masas pulmonares o radiografía normal, así como entre síntomas respiratorios y la presencia de consolidación. Por otro lado, Muller y cols. encontraron como hallazgo tomográfico más frecuente (en una serie de 11 pacientes) la presencia de nódulos únicos o múltiples (90%), algunos de ellos con signo de halo (6). También encontraron áreas de vidrio esmerilado que se correlacionaron patológicamente con ocupación alveolar por macrófagos. En nuestra serie se resalta la presencia de hemorragia alveolar y su correlación con la presencia de vidrio esmerilado. Otros hallazgos histopatológicos de nuestra serie incluyen la presencia de macrófagos con o sin hongos fagocitados, infiltrado inflamatorio mononuclear y edema intersticial,

y áreas de fibrosis escasa. No se encontraron verdaderos granulomas como en otras series (1) pero sí células gigantes multinucleadas en pocos casos.

## CONCLUSIÓN

La infección por criptococo es una micosis endémica en pacientes con algún grado de inmunosupresión y su incidencia y prevalencia aumentan en concordancia con el grado de inmunosupresión (como lo demuestra el bajo recuento de CD4 de nuestros pacientes). Así mismo al momento del diagnóstico de enfermedad pulmonar puede notarse la naturaleza sistémica de la infección, explicable por diseminación hematogena. No existen datos clínicos o del examen físico que permitan sospechar la enfermedad, a excepción del aislamiento del hongo en otros órganos concomitante con síntomas respiratorios. A pesar del tratamiento, si la infección se encuentra diseminada ocurre una alta mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mitchel T. G. , Perfect J. R. Cryptococcosis in the Era of Aids 100 years after the Discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin. Microbiol. Reviews. Oct 1995 p 515 a 548.
2. Regis A, Vilchez, William Irish, et al. The Clinical Epidemiology of Pulmonary Cryptococcosis in Non-AIDS Patients at a Tertiary Care Medical Center. Medicine Vol. 80, No. 5.
3. Neil French, Katherine Gray, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. AIDS 2002, 16:pg 1031a 1038.
4. Hassan F, Vera S, et al. Pulmonary cryptococcosis in non immunocompromised patients. Chest, Diciembre 2003.
5. Roebuck DJ, Fisher DA. Cryptococcosis in HIV negative patients: findings on chest radiography. Thorax 1998 ; 53 554-557.
6. Muller N. Et al. Pulmonary Cryptococcosis: CT and Pathologic Findings. Journal of Computer Assisted Tomography. 26(3):330-334.

# Uso de los colgajos musculares en la enfermedad pleuropulmonar infecciosa complicada

Antonio L. Visbal, MD\*; Marcel Quintero, MD\*\*; Juan C. Garzón MD\*\*\*; Carlos Garavito, MD\*\*\*\*; Felipe Castañeda, MD\*\*\*\*\*; Carlos Rodríguez, MD\*\*\*\*\*

## RESUMEN

**Objetivo:** describir los resultados de la aplicación de los colgajos musculares en el tratamiento de las enfermedades pleuropulmonares infecciosas complicadas.

**Materiales y métodos:** de agosto 1 del 2002 a julio 31 del 2003, 70 pacientes han requerido tratamiento quirúrgico para el manejo de enfermedades pleuropulmonares infecciosas complicadas en el Hospital Santa Clara, Bogotá, D.C. Durante su evolución, 10 pacientes han requerido rotación intratorácica de colgajos musculares y han sido seguidos prospectivamente.

**Resultados:** la muestra está compuesta de ocho pacientes hombres y dos mujeres; edad media de 57 años (35 a 79 años). Dos pacientes fueron intervenidos previamente en otra institución y llegaron con una Ventana de Eloesser sobreinfectada. En nueve de 10 pacientes había presencia de pus en la cavidad torácica al momento de rotar el colgajo. La indicación para el colgajo muscular terapéutico fue cierre de fístulas broncopleurales en cuatro pacientes, cierre fístula parenquimatosas pulmonares múltiples y manejo del espacio pleural infectado en dos pacientes y cierre de fístula esofágica en un paciente. En tres pacientes se realizó cubrimiento del muñón bronquial profiláctico. El serrato fue rotado en cinco pacientes, el serrato con la mitad superior del dorsal en tres, y el serrato con dorsal y el octavo intercostal en un paciente respectivamente; y se requirieron ocho procedimientos promedio para el control de la infección (rango 1 a 22 procedimientos por paciente). El tiempo de hospitalización medio fue 25 días (14 a 60), todos los pacientes requirieron ventilación mecánica en el postoperatorio. La mortalidad fue del 20% (2 de 10 pacientes). Al seguimiento dos pacientes han fallecido, uno de ellos con el tórax abierto sin control de la infección. Seis pacientes (60%) han evolucionado satisfactoriamente, sin evidencia de fístula o infección al seguimiento.

**Conclusión:** los colgajos musculares son un método efectivo en el manejo de enfermedades pleuropulmonares infecciosas complicadas. Su uso se recomienda en pacientes con empiema en los que se requiere resección pulmonar mayor por compromiso del parénquima pulmonar.

## ABSTRACT

**Objective:** to describe the results of applying muscle flaps in the treatment of complex infectious pleuropulmonary diseases.

**Materials and methods:** From August 1, 2002 to July 31, 2003, 70 patients required surgical treatment for the management of complex infectious pleuropulmonary diseases at the Hospital Santa Clara, in Bogota D.C. Them of these patients have required intra-thoracic rotation of muscle flaps and have been prospectively followed.

**Results:** this sample is composed of 8 man and 2 women, mean age 57 years (range 35 –79). Two patients had previously been treated in other institution and arrived with an infected Eloesser Window. Nine of 10 patients had pus in their thoracic cavities at the moment of surgical intervention. The indication for muscle flap use were: broncopleural fistula closure in 4 patients, management of residual infected pleural space with multiple parenchymatous fistulas in 2 patients, and management of esophageal fistula in 1 patient. Three patients had prophylactic covertures of the bronchial stump. Serratus was rotated in 5 patients, serratus and superior half of the dorsalis mayor in 3, serratus plus dorsalis, and 8<sup>th</sup> intercostals muscle in 1 patient each. A mean of 8 surgical procedures were required for infection control (range 1 to 22 procedures per patient). Mean hospital stay was 25 days (14 to 60), mechanical ventilatory support was required in all patients. At last follow-up, 2 patients are dead; one of them with an open thorax and with active infection. Six patients (60%) have a satisfactory evolution without evidence of fistula or infection.

**Conclusion:** muscle flaps are an effective method for the management of complex infectious pleuropulmonary diseases; and are recommended when mayor pulmonary resection is required for the treatment of empyema.

\* Médico Cirujano de Tórax - Jefe de Cirugía Hospital Santa Clara - Bogotá.

\*\* Fellow Cirugía Tórax - Hospital Santa Clara - Bogotá.

\*\*\* Fellow Cirugía Tórax - Hospital Santa Clara - Bogotá.

\*\*\*\* Fellow Cirugía Tórax - Hospital Santa Clara - Bogotá.

\*\*\*\*\* Médico Cirujano de Tórax - Hospital Santa Clara y Hospital Militar Central - Bogotá.

\*\*\*\*\* Médico Cirujano de Tórax - Hospital Santa Clara - Bogotá.

Departamento de Cirugía Hospital Santa Clara, ESE.

## INTRODUCCIÓN

El empiema, definido como presencia de pus en la cavidad pleural, es una enfermedad mortal si no se trata tempranamente y de forma agresiva con antibióticos parenterales, drenaje adecuado de la cavidad, remoción de los tejidos necróticos y obliteración de la cavidad pleural. Diferentes métodos para obliterar el espacio pleural residual han sido descritos, desde la toracoplastia (1), hasta la rotación de los colgajos musculares pediculados de vecindad (2). Los colgajos musculares pediculados se han descrito en el manejo de enfermedades pleuropulmonares complicadas como la aspergilosis pulmonar (3), la fístula broncopleurales (8), el empiema asociado con la fístula broncopleurales postneumectomía (5), e infección esternoclavicular complicada (6). Se recomiendan para la cobertura profiláctica del bronquio en pacientes sometidos a terapia neoadyuvante, luego de una resección pulmonar mayor para evitar la fístula broncopleurales (7).

El objetivo del presente trabajo es describir los resultados de la aplicación de la transposición intratorácica de los colgajos musculares pediculados por vecindad en el tratamiento de las enfermedades pleuropulmonares infecciosas complicadas en un centro nacional de referencia para el tratamiento de las enfermedades torácicas y la tuberculosis.

## MATERIALES Y MÉTODOS

De agosto 1 del 2002 a julio 31 del 2003, 70 pacientes han requerido tratamiento quirúrgico para el manejo de enfermedades pleuropulmonares infecciosas complicadas en el Hospital Santa Clara, Bogotá, D.C. Durante el mismo período, 10 pacientes han requerido rotación intra-torácica de colgajos musculares y han sido seguidos prospectivamente. La muestra se dividió en siete pacientes terapéuticos, dado por la presencia de fístula broncopleurales, parenquimatosas o esofágicas al momento de la cirugía, y tres profilácticos, en los cuales fue necesario practicar una resección pulmonar mayor por procesos infecciosos y ante el riesgo a desarrollar una fístula broncopleurales se decidió rotar el colgajo en el primer procedimiento quirúrgico.

En los pacientes del grupo terapéutico se usó la técnica descrita por Pairolero y asociados (2). En breve, una vez diagnosticada la presencia de fístula broncopleurales por clínica y broncoscopia, se practica una toracotomía por la incisión previa, se drena el pus de la cavidad torácica, se desbrida el tejido necrótico, se remodela el muñón bronquial. El colgajo muscu-

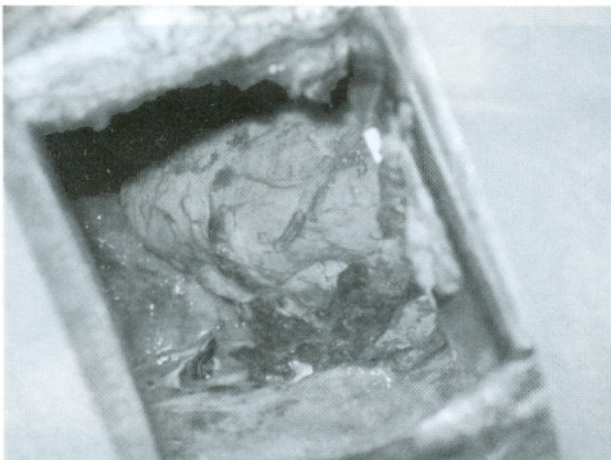
lar se construye basado en el pedículo torácico largo para el serrato, o el toraco-dorsal para el dorsal ancho (ambos músculos se pueden rotar según la disponibilidad y necesidad), y se introduce a la cavidad torácica por una minitoracotomía accesoria en el segundo o tercer espacio intercostal, resecando una porción costal para permitir la entrada del músculo a la cavidad sin compresión del pedículo (Figura 1). El muñón bronquial y las fístulas parenquimatosas se cubren con el músculo (Figura 2). El tórax se deja abierto y empacado con compresas en ácido hipocloroso en una dilución 1/1000. Luego de múltiples lavados y desbridamientos torácicos, una vez la cavidad se encuentra macroscópicamente limpia con tejido de granulación y cultivos pleurales negativos, se procede a cerrar el tórax llenando la cavidad con solución de antibióticos diluidos en suero fisiológico y cerrando la pared torácica por planos, según lo descrito por Claggett (8). En el paciente con fístula esofágica se drena la cavidad por una toracotomía bilateral y se cubre el defecto esofágico, previo cierre primario, envolviendo el área afectada con un colgajo de intercostal desarrollado a expensas del octavo paquete intercostal izquierdo según lo descrito por Alexander y asociados (9).



**Figura 1.** Obsérvese el flap pediculado ingresando a la cavidad torácica por una minitoracotomía en el segundo espacio intercostal.

En los siete pacientes del grupo terapéutico había presencia de pus en la cavidad pleural. En dos pacientes con empiema y fístula broncopleurales postresección pulmonar se remodeló el muñón bronquial y se rotó el serrato: el primero de ellos fue un paciente masculino de 75 años, con una fístula broncopleurales de un centímetro (cm) y empiema posterior a una neumectomía derecha, a los 19 días de una resección completa de un carcinoma escamo-celular del pulmón IIIA N2 patológico con bordes de sección negativos; el segundo paciente presentó un empiema con fístula broncopleurales de 0.6 cm a los siete días

de una bilobectomía inferior derecha por un absceso pulmonar cavitado. En otros dos pacientes la indicación fue un empiema recurrente con fístula broncopleurales de 0.5 y 0.6 cm luego de una decorticación y lobectomía inferior derecha por empiema. Ambos pacientes fueron remitidos a nuestra institución con drenaje activo de pus a través de una «Ventana de Eloesser» localizada en la cara anterior del tórax y colapso parcial del pulmón. En ambos se rotaron el serrato y la porción superior del dorsal. En otros dos pacientes, se usaron colgajos musculares para controlar el espacio pleural persistente y la presencia de fístulas del parénquima pulmonar (alvéolo-pleurales) luego de una decorticación por empiema. A uno de ellos se le había practicado una lobectomía inferior derecha 55 años previos al episodio actual. El último paciente del grupo terapéutico presentó un empiema secundario a filtración esofágica en una fundoplicatura Belsey Mark IV; y fue llevado a toracotomía bilateral, lavado de la cavidad, drenaje del empiema, sutura primaria de la fístula y rotación de un colgajo de intercostal para cubrir el área de la filtración.



**Figura 2.** Colgajo muscular de serrato mayor colocado en la cavidad torácica cubriendo el muñón bronquial, observándose el pedículo vascular.

En el grupo de pacientes profilácticos el colgajo se rota inmediatamente terminada la resección pulmonar y se cierra el tórax o se deja abierto para cierre posterior de acuerdo al grado de contaminación de la cavidad torácica. A tres pacientes se les realizó cubrimiento del muñón bronquial profiláctico luego de resección pulmonar mayor. En dos de los pacientes por empiema y neumonía necrotizante, requiriendo una neumonectomía extrapleurales izquierda y una lobectomía inferior izquierda con decorticación. En el tercero se practicó una lobectomía inferior izquierda,

por bronquiectasias saculares, encontrándose infección activa y presencia de pus en todo el árbol traqueo-bronquial.

A todos los pacientes se les practicó una valoración por el grupo de soporte nutricional del Hospital Santa Clara y se manejaron con nutrición parenteral y enteral hiperproteica e hipercalórica en el perioperatorio. En todos los pacientes se colocó catéter peridural torácico para analgesia antes de la incisión y tubo de doble luz para intubación selectiva. La morbilidad se definió como cualquier complicación desarrollada durante la hospitalización. La mortalidad se definió como cualquier muerte ocurrida en los treinta primeros días postoperatorios o cualquier momento durante la misma hospitalización. El seguimiento se hizo prospectivo hasta el último control disponible al 15 de septiembre del 2002 o la muerte del paciente. El costo de la hospitalización de cada paciente fue obtenido del sistema contable del hospital.

## RESULTADOS

La muestra está compuesta de ocho pacientes hombres y dos mujeres; edad media de 52 años (rango 35 a 79 años). En nueve de 10 pacientes había presencia de pus en la cavidad pleural al momento de la rotación de los colgajos. Los síntomas más frecuentes fueron tos y fiebre mayor a 38 grados (en nueve de 10 pacientes), disnea (en cinco pacientes), dolor pleurítico (en cinco pacientes) y esputo hemoptoico (en cuatro pacientes). Seis pacientes desarrollaron fístula aérea persistente de moderado a alto flujo evidenciada por burbujeo en el sistema de drenaje, en un paciente se demostró caída del nivel hidroaéreo en la radiografía del tórax y en otro un neumotórax a tensión. Las comorbilidades incluyeron desnutrición crónica de moderada a severa (ocho pacientes), tabaquismo de más de 20 paquetes años (seis pacientes), tuberculosis activa (cuatro pacientes), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (cuatro pacientes), fármaco dependencia con pulmón de bazuco (dos pacientes), cáncer pulmonar (un paciente), endocarditis infecciosa (un paciente) y leucoencefalopatía postinfecciosa e inmunodeficiencia primaria en un paciente. Dos de los 10 pacientes eran oxígeno dependientes antes del ingreso al hospital.

Los colgajos musculares pediculados se rotaron por empiema con fístula broncopleurales post-resección pulmonar mayor en dos pacientes; empiema persistente con fístula broncopleurales posterior decorticación con lobectomía inferior derecha por empiema en dos pacientes; falta de expansión pulmonar con fístulas parenquimatosas-pleurales posterior a decorticación

pulmonar por empiema en dos pacientes; empiema con fístula esofágica posterior a un procedimiento anti-reflujo en un paciente; y uso profiláctico en tres pacientes (Tabla 1). El serrato fue rotado en cinco pacientes, el serrato con la mitad superior del dorsal en tres, y el serrato con dorsal y el octavo intercostal en un paciente respectivamente. El número de procedimientos para el control de la infección varió de 1 a 22 por paciente durante la misma hospitalización, con ocho procedimientos promedio (11 procedimientos promedio en el grupo terapéutico (rango 1 a 22) y dos en el profiláctico). El tórax fue cerrado en la misma hospitalización en siete de diez pacientes. El tiempo de hospitalización promedio luego del uso de los colgajos fue 25 días (rango siete a 60); de 43 días en el grupo terapéutico (rango 15 a 45 días) y 16 en profiláctico (rango siete a 15 días). Todos los pacientes requirieron un promedio de 10 días de cuidados intensivos (UCI) (rango tres a 30) y ventilación mecánica 8 días (rango 0.5 a 30 días) en el postoperatorio. El tiempo de estancia promedio en UCI en el grupo terapéutico fue 11 días (rango cuatro a 30); y en el grupo profiláctico 4.5 días (rango tres a seis). En el grupo terapéutico el tiempo de ventilación mecánica promedio fue de 10 días (rango tres a 30 días); y en el grupo profiláctico tres días (rango 0.5 a cuatro días). Nueve pacientes requirieron soporte inotrópico en el postoperatorio. Siete pacientes presentaron complicaciones: fibrilación auricular en cuatro pacientes, neumonía en tres, atelectasia en dos, infección herida quirúrgica en dos, síndrome dificultad respiratoria en un paciente y fibrilación ventricular en un paciente. No hubo mortalidad intra-operatoria y dos pacientes fallecieron durante los treinta primeros días o en la misma hospitalización (mortalidad operatoria del 20%).

En detalle, en los dos pacientes con empiema y fístula broncopleurales post resección pulmonar se remodeló el muñón bronquial y se rotó el serrato, requiriéndose 10 y 4 procedimientos de lavados torácicos con desbridamiento y cambios de vendaje con ácido hipocloroso para controlar el empiema y lograr el cierre de la cavidad torácica en la misma hospitalización, respectivamente. En los otros dos pacientes (remitidos con una Ventana de Eloesser anterior sobre infectada y colapso parcial del pulmón) la indicación fue empiema recurrente con fístula broncopleurales posterior a una decorticación con lobectomía inferior derecha; y se rotaron el serrato y la porción superior del dorsal, requiriéndose 20 y 22 lavados torácicos con desbridamiento y cambios de vendajes torácicos con ácido hipocloroso, sin poderse cerrar la cavidad torácica por evidencia macroscópica de pus. En uno de ellos se descartó, y en el otro se comprobó, la presencia de fístula broncopleurales por broncoscopia. En el primero, el cierre torácico fue posible a los dos meses de la rotación del colgajo muscular. En el segundo, se comprobó una tuberculosis activa, requiriendo manejo ambulatorio con cuidados de la herida durante 10 me-

ses, y tres hospitalizaciones más durante el mismo período. Debido al desarrollo de bronquiectasias sobre infectadas y pobre control de la fístula broncopleurales en el remanente pulmonar se decidió completar la neumonectomía derecha por vía tras-mediastinal, falleciendo a los cinco días postoperatorios por una nueva fístula broncopleurales en la carina. Uno de los pacientes en que se usó colgajos musculares para controlar el espacio pleural residual persistente y la presencia de fístulas parenquimatosas (alvéolo-pleural) posterior a decorticación por empiema, había sido sometido a una lobectomía inferior derecha hacía 55 años. En él, a pesar de presentar EPOC severo, fue posible cerrar el tórax y controlar el empiema luego de tres cambios de vendajes y lavados torácicos. Como complicación, desarrolló una infección de la herida quirúrgica por pseudomonas, manejado con antibióticos y medidas locales con mejoría. El otro paciente presentaba un pulmón de bazuco y nunca se pudo controlar las fístulas, se complicó con un síndrome de dificultad respiratoria del adulto, falleciendo a los treinta días de rotados los colgajos. El paciente tratado por la filtración esofágica desarrolló una fibrilación ventricular en el piso a los quince días de haberse rotado el colgajo, que no respondió a las maniobras de resucitación y falleció. La necropsia demostró ambas cavidades torácicas limpias, control de la infección, y cicatrización del área comprometida del esófago sin evidencia de filtración. En los tres pacientes con cubrimiento profiláctico del muñón bronquial posterior a resección pulmonar mayor se logró el control de la infección dándoseles de alta con el tórax cerrado.

El costo promedio de hospitalización de los nueve pacientes con empiema fue \$37,312.752,00 pesos colombianos y varió entre \$21,551.262,00 a \$61,263.836,00. El costo de hospitalización del paciente con bronquiectasias sobre infectadas con cobertura profiláctica del muñón bronquial fue de \$2,500,323,00. El costo promedio de hospitalización en el grupo profiláctico fue de \$15,000.000,00 (rango \$2,500.323,00 a \$22,500.000,00) y en el terapéutico \$45,550.000,00 (rango \$32,202,000,00 a \$61,263.836,00).

El seguimiento promedio de los ocho pacientes que sobrevivieron la primera hospitalización fue de cinco meses (rango uno a 12 meses), seis pacientes permanecen vivos con el tórax cerrado y sin evidencia de infección (tres del grupo terapéutico y tres del grupo profiláctico). Dos pacientes en el grupo terapéutico han fallecido a los dos y 10 meses de haberse rotado el colgajo muscular respectivamente. La causa de muerte en el primero fue progresión del cáncer pulmonar; el tórax se hallaba cerrado sin evidencia de infección en la cavidad torácica o fístula broncopleurales. En segundo no se logró controlar la infección de la cavidad torácica, como se describió anteriormente (Tabla 2).

**Tabla 1.** Distribución según características demográficas, indicación, tipo colgajo y evolución.

Sexo	Edad	Indicación	Colgajo Muscular	Intención	Número Cirugías	Días UCI	Días VM	Días Hosp. Post Rotación Colgajo	Total Hosp.	Complicaciones
M	79	Empiema PosNtx+ FBP 19 días POP	Serrato	Terapéutico	10	8	6	22	22	Afib
M	38	Empiema Post BiLobtx + FBP 7 días POP	Serrato	Terapéutico	4	4	3	15	25	-
F*	35	Empiema Persistente, FBO post Lobect Inf Der, Tórax Abierto	Serrato + Dorsal Superior	Terapéutico	20	14	10	35	45	Neumonía
M*	43	Empiema Persistente, FBO post Lobect Inf Der, Tórax Abierto	Serrato + Dorsal Superior	Terapéutico	22	10	12	45	45	Atelectasis, Afib, Infección herida quirúrgica
M	72	Empiema, Falta Expansión, Múltiples Fístulas Parenquimatosas Post Decorticación, Manejo Espacio Pleural Persistente	Serrato + Dorsal	Terapéutico	3	10	9	25	35	Infección herida Pseudomonas
M*	55	Empiema, Falta Expansión, Múltiples Fístulas Parenquimatosas Post Decorticación, Manejo Espacio Pleural Persistente	Serrato + Dorsal Superior	Terapéutico	20	30	30	45	60	SDRA, Muerte
F	75	Empiema, Fístula Esofágica	Toracotomía Bilateral + Intercostal	Terapéutico	1	5	6	15	28	Afib, Fib Ventricular, Neumonía, Muerte
M	65	Empiema, Neumonía Necrotizante, Hemoptisis	Neumonectomía Extrapleural Izq + Serrato + Tórax Empaquetado + Clagget	Profiláctico	2	6	4	15	20	-
M	45	Empiema Recurrente, Neumonía Necrotizante	Lobectomía Inf Izq + Decorticación + Serrato + Tórax Empaquetado + Clagget	Profiláctico	2	5	4	25	45	Atelectasias, Afib, Neumonía, Falla Cardíaca,
M	10	Bronquiectasias infectadas	Lobectomía Inf Izq + Serrato	Profiláctico	1	3	0,5	7	15	-

\* Pacientes no cerrados durante la misma hospitalización.

Afib: Fibrilación auricular

PosNtx: Posneumo

BiLobtx: Bilobectomía

FBO: Fibrobroncoscopia óptica



Tabla 2. Resultados del seguimiento.

Sexo	Edad	Indicación	Colgajo Muscular	Intención	Seguimiento	Resultados
M	79	Empiema Posttx+ FBP 19 días PostQx	Serrato	Terapéutico	2 meses	Muerto 60 días sin evidencia de infección, Tórax Cerrado
M	38	FBP Post Lobectomía	Serrato	Terapéutico	8 meses	Vivo, sin evidencia infección, Tórax Cerrado
M	72	Falta Expansión post Decorticación Manejo Espacio Pleural Persistente	Serrato + Dorsal	Terapéutico	3 meses	Vivo, sin evidencia infección, Tórax Cerrado
F	35	Empiema + Lobect Inf Der + Colgajo + Clagget	Serrato + Dorsal Superior	Terapéutico	12 Meses	Vivo, sin evidencia de infección. Tórax Cerrado 2 meses primera cirugía
M	43	FBP post Lobtx EP	Serrato + Dorsal Superior	Terapéutico	10 meses	Muerto Completar Neumonectomía a 10 meses Tórax abierto, FBP no controlada,
M	65	Absceso Pulmonar Multiple+Empiema + Hemoptisis	Neumonectomía Extrapleural Izquierda + Serrato + Tórax Abierto Empaquetado + Clagget	Profiláctico	6 meses	Vivo, sin Evidencia infección, Tórax Cerrado
M	45	Empiema Recurrente	Lobectomía Inferior Izquierda + Decorticación + Serrato	Profiláctico	1 mes	Vivo, sin evidencia infección, Tórax Cerrado
M	10	Profiláctico, Pus en Todo Parénquima Pulmonar	Lobectomía Inf Izq + Serrato	Profiláctico	1 mes	Vivo, sin evidencia infección, Tórax Cerrado

## DISCUSIÓN

El manejo del empiema torácico continua siendo un problema complejo que requiere la versatilidad de los cirujanos torácicos. La mortalidad es elevada y la presencia de una fístula broncopleural complica el cuadro clínico perpetuando la infección y poniendo en riesgo la vida del paciente por la neumonía por aspiración. La presente serie es el resultado preliminar de la rotación intratorácica de los colgajos musculares pediculados en las infecciones pleuropulmonares complicadas en nuestra institución en un período de 12 meses. El hecho que uno de los pacientes había sido sometido a una lobectomía inferior derecha 55 años previos a su ingreso, y dos habían recibido tratamiento previo en otra institución, y llegaron con empiema activo, ventana de Eloesser y colapso del parénquima pulmonar, refleja el grado de complejidad de los pacientes remitidos a nuestra institución con procesos sépticos de origen torácico. En general, la rotación de colgajos musculares pediculados intratorácicos permitió controlar la infección pleuropulmonar y cerrar la cavidad torácica en ocho de 10 pacientes.

Diferentes técnicas quirúrgicas se han descrito para el manejo del empiema torácico y las fístulas broncopleurales. La Ventana de Eloesser, descrita en 1935 para los pacientes con empiema tuberculoso (10), es una alternativa de manejo en los pacientes

crónicamente debilitados que no se consideran candidatos para la transposición intratorácica de colgajos musculares. Dicho procedimiento, consiste en realizar una incisión en U invertida fijando la pleura parietal con la piel y una resección de uno a tres arcos costales para el drenaje libre de la cavidad torácica. En una serie a 78 pacientes, con edad promedio 59 años, se les practicó una ventana de Eloesser para el tratamiento de empiema

paraneumónico (45%); post-resección pulmonar (29%), tuberculosos (9%) – y otros derrames pleurales crónicos no infecciosos (17%); en un período de 26 años. La estancia promedio post-operatoria fue de 16 días y la mortalidad del 5%. Sin embargo, al seguimiento a largo plazo la mayoría de los pacientes permanecieron con el tórax abierto (11). En general, ante la presencia de una fístula broncopleural crónica post-resección pulmonar, la ventana de Eloesser se recomienda como un procedimiento intermedio, para el control de la infección y mejorar nutricionalmente el paciente, mientras se intenta un procedimiento definitivo con cierre de la fístula y obliteración del espacio pleural.

La transposición intratorácica de colgajos musculares fue descrita Samuel Robinson en 1916, rotando el dorsal ancho para el cierre de un espacio pleural abierto previamente para el drenaje de un empiema no

tuberculoso (12). La transposición de colgajos musculares pediculados intratorácicos ha sido popularizada por Pairolero y colegas. En un primer reporte, 31 pacientes fueron sometidos a 45 transposiciones musculares. La mediana de edad fue de 58 años (rango 16-80); 28 de los pacientes presentaban infecciones mortales, 11 fueron tratados para empiema post-neumonectomía, 11 para fístula broncopleurales, cuatro para infecciones del corazón y grandes vasos, tres para refuerzo de anastomosis traqueales y dos para perforaciones esofágicas. En 12 pacientes (39%) fue necesario practicarse múltiples trasposiciones musculares. La mortalidad fue del 12.9% (4/31), siete pacientes presentaron falla respiratoria y cinco requirieron traqueostomía en el postoperatorio. El período de hospitalización luego de rotado el colgajo muscular varió entre 10 y 66 días (2). En los pacientes con empiema post-neumonectomía, se requirieron tres procedimientos para el cierre del tórax por paciente (rango dos a siete); el tórax fue cerrado en nueve de 11 pacientes (seis en la misma hospitalización); y la mortalidad fue del 10% al seguimiento de 17.3 meses (rango tres a 72 meses). En general las infecciones intratorácicas fueron exitosamente tratadas en el 79% de los casos. En una segunda serie de 100 pacientes del mismo grupo, de los cuales 43 fístulas broncopleurales y 23 empiemas postneumonectomía, la morbilidad fue del 45%, la mortalidad del grupo terapéutico del 16.4%. La mortalidad en el grupo profiláctico del 14.8%. La hospitalización varió entre uno y 212 días, y posterior al cierre del tórax la mediana fue de 14 días (4 a 135 días) (4). En una serie de 96 pacientes en 13 años con fístula broncopleurales postneumonectomía el 67% fallecieron en el seguimiento y la mortalidad operatoria fue del 31% (13). De interés, en el 90% de los casos la fístula se desarrolló en los primeros 60 días. En 49 pacientes tratados con cirugía, remodelación del muñón y tórax abierto 20 fallecieron (41%) y a 21 (43%) se les dió de alta con control de la fístula. Treinta y seis pacientes con fístulas menores de 0.5 cm fueron tratados inicialmente con broncoscopia y sellante de fibrina o hueso esponjoso decalcificado. De éstos, cinco pacientes (14%) fallecieron, en 11 (31%) la fístula cicatrizó y sólo cuatro (11%) salieron del hospital con el tórax cerrado. Adicionalmente, 12 pacientes en los que falló el tratamiento endoscópico fueron tratados quirúrgicamente, con dos muertes adicionales. La comparación de las series anteriormente descritas da soporte a lo aconsejado por el grupo de la Clínica Mayo: "la transposición de músculos bien vascularizados tempranamente al momento del drenaje abierto protege al muñón bronquial de isquemia adicional y necrosis" (5).

Es importante resaltar las comorbilidades asociadas en nuestros pacientes; con desnutrición crónica de moderada a severa en el 80% de pacientes, taba-

quismo pesado en el 60%, tuberculosis en tratamiento en el 40%, EPOC en el 40%, oxígeno dependencia en el 20%, y fármaco dependencia en el 20% de los casos. A pesar de lo anterior nuestros indicadores se comparan favorablemente con lo reportado en la literatura: ocho procedimientos por paciente, 25 días promedio de hospitalización luego de cerrado el tórax y el 70% de los tórax cerrados en la misma hospitalización. Fue posible el cierre la fístula broncopleurales post-resección pulmonar en tres de cuatro pacientes, y el cierre de la cavidad torácica en siete de nueve pacientes con empiema. Es importante resaltar que la totalidad de nuestros pacientes requirieron manejo en cuidados intensivos postoperatorios, con ventilación mecánica y soporte inotrópico. En todos los pacientes se usó catéter peridural para el manejo analgésico, soporte nutricional y rehabilitación pulmonar y física temprana. Ninguno de los pacientes presentó complicaciones relacionadas con la movilización del colgajo. La morbilidad operatoria del 70% fue relacionada principalmente con complicaciones respiratorias y problemas del ritmo cardíaco. La mortalidad operatoria del 20% en el presente reporte está de acuerdo con lo reportado en la literatura. La tasa de mortalidad en pacientes con empiema y fístula broncopleurales posterior a resección pulmonar (incluyendo segmentectomía, lobectomía, bilobectomía y neumonectomía) varía según las series, desde un 16.6% (4) 19.5% (14), 23% (15), 31% (13) hasta un 71% (16), dependiendo del tamaño de la resección pulmonar asociada. Es posible que nuestra mortalidad se deba a las comorbilidades asociadas a los pacientes y el estado séptico al momento de la intervención, con pus en la cavidad torácica en nueve de 10 pacientes.

El uso del omento se ha descrito en el manejo profiláctico de los muñones bronquiales a riesgo, la desventaja de esta técnica radica en agregar una laparotomía y manipulación intraabdominal. En un reporte reciente, a 85 pacientes se les rotó el omento dentro del tórax; tres presentaron complicaciones relacionadas con la movilización del omento, y la mortalidad reportada fue del 4.7%. En este reporte en 29 de 32 pacientes se obtuvo control de infecciones torácicas (17). A pesar de los resultados anteriores, en nuestro grupo no usamos el omento debido al estado de desnutrición de los pacientes y la necesidad de comunicar el tórax infectado con el abdomen.

La cobertura profiláctica del muñón bronquial con colgajos musculares pediculados se ha descrito en pacientes sometidos a terapia neoadyuvante como una forma de prevenir la fístula broncopleurales (5). Este concepto fue extrapolado en nuestra institución para la cobertura profiláctica de los muñones bronquiales

posterior a la resección pulmonar mayor ante la presencia de pus en la cavidad pleural o en el árbol traqueo-bronquial, con resultados satisfactorios en los tres pacientes reportados (una neumonectomía y dos lobectomías). A pesar de la desventaja estética de la escápula alada como consecuencia de la rotación del serrato, el uso profiláctico de los colgajos permitió una resolución rápida del proceso séptico, reduciendo el tiempo de hospitalización luego de la rotación del colgajo de 43 días promedio en el grupo terapéutico a 16 días promedio en el grupo profiláctico y disminuyendo considerablemente los costos de hospitalización.

El costo de hospitalización en general en este grupo de pacientes es elevado, y fue cuatro veces mayor en el grupo de pacientes terapéuticos comparado con el profiláctico, y diez veces mayor en los pacientes con empiema pleural comparados con el paciente sin empiema en la presente serie. En la encrucijada económica actual del sistema de nacional de salud, la rotación de colgajos musculares pediculados intratorácicos para la protección de la sutura bronquial en pacientes con infecciones pleuropulmonares complicadas que requieren resección pulmonar mayor, parecería estar justificada.

## CONCLUSIÓN

La rotación de colgajos musculares pediculados son un método efectivo en el manejo de enfermedades pleuropulmonares infecciosas complicadas, control de empiema con fístula broncopleural. Su uso profiláctico se recomienda en pacientes con empiema pleural en los que se requiere resección pulmonar mayor o cuando el compromiso infeccioso del parénquima pulmonar pone en riesgo el muñón bronquial.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alexander J. The Collaps Therapy of Tuberculosis. Springfield, IL, Charles C. Thomás, 1937.
- Pairolero, Arnold, Piehler, McGoon. Intrathoracic Transposition of Extrathoracic Skeletal Muscle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:809-17.
- Colwell AS, Mentzer SJ, Vargas SO, Orgill DP. The role of muscle flaps in pulmonary aspergillosis. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111(3):1147-50.
- Arnold PG, Pairolero PC. Intrathoracic Muscle Flaps: An account of their use in the management of 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1990;211:656-660.
- Pairolero PC, Arndt PG, Trastek VF, et al. Postpneumonectomy Empyema: The role of intrathoracic muscle transposition. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:958-68.
- Harold M. Burkhart, MD, Claude Deschamps, MD, Mark S. Allen, MD, Francis C. Nichols, III, MD, Daniel L. Miller, MD, Peter C. Pairolero, MD Surgical management of sternoclavicular joint infections *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:945-949
- Greason KL, Miller DL, Clay RP, Deschamps C, Johnson CH, Allen MS, Trastek VF, Pairolero PC. Management of the irradiated bronchus after lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jul;76(1):180-5.
- Clagget OT, Geraci JE. A procedure for the management of postpneumonectomy empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963;45:141-147.
- Alexander PV, Hollands M, O'Rourke IC, Tait N. Inter-costal pedicle flap for thoracic oesophageal perforations. *Aust N Z J Surg*. 1997; 67: 133-5.
- Eloesser L. An operation for tuberculous empyema. *Surg Gynecol Obstet* 1935;60:1096-7.
- Hourani VH, Lancaster RT, Mansour KA, Miller JI. Twenty-six years of experience with the modified eloesser flap. *Ann Thorac Surg*. 2003 Aug;76(2):401-6. *Ann Thorac Surg*. 2003 Aug;76(2):401-6.
- Robinson S, *Surg Gynecol Obstet* 1916;22:557-71.
- Hollaus PH, Lax F, El-nashef BB, Hauck HH, Lucciarinin P, Pridum NS. Natural History of Bronchopleural Fistula after Pneumonectomy: A review of 96 Cases. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1391-7.
- Hankins JR, Miller JE, Safuh A, Satterfiel JR, McLaughlin JS. Bronchopleural fistula: thirteen years' experience with 77 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:755-62.
- Malave G, Foster ED, Wilson JA, Munro DD. Bronchopleural Fistula – present day study of an old problem: a review of 52 cases. *Ann Thorac Surg* 1971;11:1-10.
- Asamura H, Narugke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemáse K. Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factor, management and outcom. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1456-64.
- Shrager JB, Wain JC, Wright CD, Donahue DM, Vlahakes GJ, Moncure AC, Grillo HC, Mathisen DJ. Omentum is highly effective in the management of complex cardiothoracic surgical problems *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:526-532.

## Neoplasias pulmonares broncogénicas

Francisco Cuervo Millán, MD\*; Jorge Carrillo Bayona, MD\*\*.

Si bien las campañas y las leyes actuales han llegado a disminuir de manera importante el consumo de cigarrillo, la incidencia de cáncer pulmonar sigue siendo elevada, situación que pone al tabaquismo en el rango de problema de salud pública.

Es así como el número de fumadores de sexo masculino ha disminuido y en la misma forma el número de fumadores femeninos se ha venido incrementando, así las cifras se han compensado para definir un mismo rango de incidencia.

De otro lado la poca efectividad de las campañas contra el tabaco, así como la de los programas para dejar de fumar, además de no ser fácilmente aceptadas por los pacientes, resultan ser medidas de prevención poco prácticas y efectivas, no queriendo decir con esto que se deban abandonar, si no por el contrario, tomar acciones con el fin de fortificarlas y hacerlas de mayor cubrimiento poblacional.

El siguiente capítulo tiene como fin dar una información global de las neoplasias pulmonares, tanto primarias como metastásicas, (en ningún momento tiene como fin llegar a profundizar en cada una de ellas) siendo importante la patología, la epidemiología, así como la aproximación diagnóstica y terapéutica con el fin de llegar a un rápido diagnóstico y tratamiento, lo cual tiene influencia directa sobre la sobrevida del paciente.

### EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer pulmonar continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en el mundo, en Estados Unidos ocupa la primera posición (1); constituyendo el 16% de todas las neoplasias, con una mortalidad aproximada del 28% entre todas las enfermedades neoplásicas, y un 6% de todas las muertes sin importar su causa (2). Para el año 2000 la Organización Mundial de la Salud presentó un estimado de 2'000.000 de casos nuevos de cáncer pulmonar lo que

constituye un alto costo para los sistemas de salud (2).

La incidencia fue un 50% mayor en los hombres de raza negra que en los hombres de raza blanca, sin embargo, en las mujeres, tanto de raza negra como en las mujeres blancas la incidencia fue igual (3). Entre los diferentes grupos étnicos se evidenció una gran variedad con bajas tasas de incidencias en hispanicos, coreanos, japoneses, chinos y filipinos, así como incidencias moderadamente altas en vietnamitas, blancos no hispanicos, esquimales y hawaianos (3).

Si bien se ha evidenciado una disminución en la incidencia de cáncer pulmonar entre las personas jóvenes, ésta ha sido directamente relacionada a la disminución del consumo de cigarrillo en estos grupos de edades, siendo considerado éste como el principal factor de riesgo (1-6). Casi un 3% de los tumores pulmonares afectan a personas menores de 40 años (4).

Aún cuando el cáncer pulmonar afecta más a los hombres que a las mujeres, durante los últimos años se ha observado una tendencia a la disminución de la incidencia en los hombres, en las mujeres la incidencia ha venido tomando un curso contrario, situación ésta que se encuentra relacionada de manera directa con los hábitos de fumar entre estos grupos, no teniendo en cuenta ésta la relación con la edad y la raza (4).

Se ha descrito una relación inversamente proporcional entre el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar y el nivel socioeconómico, esta relación se ha encontrado aún después de tener en cuenta factores de riesgo tan importantes como el hábito de fumar (4,6).

Los adelantos en medicina han llevado a aumentar la expectativa de vida derivada de las diferentes patologías, no se puede decir lo mismo de la mortalidad derivada del cáncer pulmonar. Sigue siendo este tipo

\* Medicina Interna – Neumología.

Hospital Santa Clara E.S.E. – Clínica de Marly – Clínica Palermo.

\*\* Radiología- Hospital Santa Clara E.S.E.

de neoplasia la principal causa de mortalidad entre todas las enfermedades neoplásicas, teniendo una variación dependiente del estadio del diagnóstico, de la raza, del sexo, de la edad y sobre todo del tipo histopatológico del tumor.

La incidencia del cáncer pulmonar en nuestro país es baja, debido a las malas fuentes de información que resultan de nuestros registros, así como la inexistencia de una central de datos para este tipo de problema, sin embargo, si podemos decir que de los ingresos mensuales de un hospital como el Santa Clara, neumológico por naturaleza, se encuentra entre un 1% y un 2%, no teniendo acceso completo a una base de datos para definir la influencia de la raza, el género, la edad, así como tampoco la tasa de mortalidad. Claro está que se trata de un hospital de referencia de enfermedades neumológicas, estas cifras podrían magnificar las tasas de incidencia de esta enfermedad.

## FACTORES DE RIESGO

### Consumo de tabaco

La relación causal establecida entre el consumo de tabaco y el desarrollo de cáncer pulmonar fue establecida entre las décadas de los 50s y 60s en los estudios realizados por Doll y Hill, así como por Levin y cols. (6).

Se ha atribuido relación de causalidad en cerca del 90% de las muertes por cáncer pulmonar (1), mientras que sólo el 85% de los cánceres pulmonares tienen relación directa con el consumo de tabaco (4).

Si bien la relación entre el consumo del tabaco y el desarrollo del cáncer pulmonar es mundialmente aceptada, no se conoce de manera exacta cual de todas las sustancias encontradas en el humo del cigarrillo es la relacionada con esta tipo de patología (4).

Una gran variedad de estudios han mostrado una relación, no solo entre el consumo, sino con el número de cigarrillos consumidos por día así como por el inicio y tiempo de consumo (4), teniendo como base la siguiente fórmula:

### Nº Cajetillas/Día \* Años de Consumo

Llegando a un valor de 20 paq/día como factor de

incremento del riesgo para el desarrollo del cáncer pulmonar. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que implica mayor riesgo el tiempo de la exposición que la cantidad de la exposición (4).

Otro de los puntos controversiales en cuanto al humo de cigarrillo es el riesgo relativo que se ha postulado a los "fumadores pasivos", estudios realizados por Matsukura y cols. en 1984 han demostrado peso suficiente para tener en cuenta este tipo de riesgo, que si bien no es tan alto como el del fumador activo, si es epidemiológicamente importante (7).

**Tabla 1. Factores de Riesgo Relacionados con el Cáncer Pulmonar.**

<b>Consumo de Tabaco</b>	Nº de Cigarrillos Tiempo de la Exposición Edad de Inicio de la Exposición
<b>Exposición Ambiental y Ocupacional</b>	Medio Ambiente Carcinógenos Conocidos (Arsénico, Asbesto, Bysether, Cromo, Níquel) Carcinógenos Probables (Berilio, Cadmio, Formaldehído, Acetaldehído, Sílice, otros)
<b>Infecciones Virales</b>	
<b>Enfermedades Pulmonares</b>	EPOC Fibrosis Pulmonares
<b>Factores Dietarios</b>	Ácidos Grasos Saturados Baja Ingesta de Antioxidantes
<b>Factores Genéticos</b>	Heredados Mutaciones

Otro punto importante es la disminución del riesgo relativo asociada a la discontinuación del hábito del tabaco que SA ha visto en algunos estudios, pero sin llegar a la normalización del riesgo (4). Teniendo como excepción aquellos pacientes en los que la exposición fue menor a 20 años, en los que el riesgo relativo puede llegar a normalizarse (2).

### Exposición ambiental y ocupacional

Si bien el cigarrillo ha sido identificado como el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer pulmonar, el menor porcentaje de pacientes que han desarrollado esta patología sin tener el antecedente de consumo de tabaco ha hecho ver la influencia de otro tipo de exposiciones en el desarrollo de esta enfermedad.

- **Asbesto:** La asociación entre el asbesto y el desarrollo de cáncer pulmonar ha sido bien documentada no sólo en aquellos pacientes que tienen

relación directa sino también en aquellos con relación indirecta con las fibras de asbesto (1-6).

- **Aluminio:** En algunos estudios se ha demostrado que posterior a una exposición de 21 años o más los trabajadores de la industria de aluminio van a tener un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar (2).

- **Arsénico:** Se limita a trabajadores que estuvieron expuestos a altos niveles de arsénico, con un aumento del riesgo relativo del 3.7, tuvo mayor importancia en décadas pasadas, en las que se utilizó en el tratamiento de la sífilis, de poca importancia en la actualidad (1-6).

- **Sílice:** Tiene una importancia mayor en aquellos pacientes que tienen una silicosis pulmonar definida, con un aumento del riesgo relativo de 6, sin embargo la exposición conlleva un aumento del riesgo relativo menor pero con importancia estadística (1,4,5).

- **Otros:** Han sido relacionado como factores de riesgo en el desarrollo del cáncer pulmonar una diversidad de sustancias entre las cuales mencionaremos las siguientes: Radón, arsénico, cromo, níquel, Bysether, hidrocarburos aromáticos, cadmio, berilio, gas mostaza y otros, las cuales aunque tienen valor epidemiológico son de menor importancia en la clínica.

### Infecciones virales

Si bien no se ha encontrado una relación causal directa si han sido detectados inclusiones celulares similares a las encontradas en las infecciones virales en algunos tipos de cáncer pulmonar (4).

### Enfermedades pulmonares

Diferentes enfermedades pulmonares han sido relacionadas de una u otra forma al aumento del riesgo relativo para desarrollar cáncer pulmonar, sin embargo, a pesar que en algunas se ha podido encontrar relación de causalidad, como es en el EPOC, la Fibrosis Pulmonar, en otras han sido hallazgos fortuitos (1-6).

### Factores dietarios

Si bien los factores dietarios predominan como factores de prevención se ha encontrado que las dietas ricas en grasas, colesterol y alcohol aumentan el ries-

go relativo para desarrollar cáncer pulmonar, sin embargo este aumento puede estar relacionado a la baja ingesta de antioxidantes, los cuales tienen un efecto protector (1-6).

### Factores genéticos

En los años 40, en el estudio realizado por Tokuhatu y cols, se encontró que los parientes fumadores de los pacientes con cáncer tenían un aumento de dos veces el riesgo relativo de desarrollar cáncer pulmonar, en tanto que los familiares no fumadores de los pacientes fumadores tenían un aumento de cuatro veces el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar (6,8). En otros estudios se ha encontrado que la interacción entre el hábito de fumar y la historia familiar de cáncer pulmonar incrementa entre 30 – 47 veces el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar (2, 4). De otro lado las mutaciones genéticas ligadas a las familias de oncogenes también han sido relacionadas de manera positiva con el desarrollo del cáncer pulmonar. Es así que las mutaciones específicas ligadas a las familias de los Gen *Ras* (*KRas*, *NRas* y *HRas*) han sido observadas hasta en un 95% de los adenocarcinomas pulmonares (9). De igual forma las mutaciones en los Genes de la Familia ERBB se encuentran ligadas, hasta en un 30% a los adenocarcinomas (9). Si revisamos la literatura encontramos que muchas otras mutaciones han sido relacionadas con cáncer pulmonar, tanto de célula pequeña. Como de no célula pequeña, es así como las mutaciones como el PTEN Gen, FHIT Gen también han sido relacionados de manera positiva con el aumento del riesgo relativo de desarrollar cáncer pulmonar (9). De todo lo anterior podemos llegar a concluir, que si bien hay mutaciones puntuales definidas, parece ser más un problema de las mutaciones multifactoriales las que nos llevan a tener un aumento del riesgo relativo, que con otros factores van a jugar un papel preponderante en el desarrollo del cáncer pulmonar (6).

De igual forma teniendo en cuenta la revisión previa y el gran soporte que encontramos en la literatura, podemos decir que si bien el cigarrillo es un factor de riesgo de alta importancia no es el único, siendo el cáncer pulmonar una enfermedad multifactorial que tiene como factor de riesgo central, más no único, el hábito de fumar.

### FISIOPATOLOGÍA

Así como los factores de riesgo son variados, de igual forma la fisiopatología del cáncer pulmonar se rige por diferentes factores.

**Tabla 2. Factores Genéticos Relacionados con la Fisiopatología del Cáncer Pulmonar.**

<b>FACTORES GENETICOS IMPLICADOS EN LA FISIOPATOLOGIA DEL CANCER PULMONAR</b>
Actividad de la Telomerasa
Anormalidades en la Mutilación
Inestabilidad Microsatélite
Receptores Transmembrana y sus Ligandos
Familia <i>RAS</i>
Familia <i>MYC</i>
Genes Supresores de Tumor y Apoptosis
<i>PTEN</i> , <i>FHIT</i> , <i>TGF-β</i> y Retinoides y Carotenoides
Familia <i>BCL2</i> y Apoptosis
Respuesta del Huésped y Progresión del Tumor
Angiogénesis del Tumor
Factores que Influencian las Metástasis

Como dijimos anteriormente por ser este un libro de medicina interna general vamos a revisar de manera superficial los diferentes eventos que se han relacionado con el desarrollo del cáncer pulmonar, sin llegar a profundizar mucho en ellos.

### Actividad de la telomerasa

Dado que la ausencia de actividad de ésta lleva a la célula a una fase muerte celular programada, la hiperactividad que se observa durante la aparición del cáncer pulmonar conlleva a un aumento de la proliferación celular y por ende a un crecimiento tumoral (9).

### Anormalidades en la mutilación

Dado que la mutilación es un proceso que ayuda a mantener la estabilidad del DNA, las anomalías de la mutilación llevan a un aumento del número de mutaciones relacionadas con el cáncer pulmonar (9-11).

### Inestabilidad microsatélite

Las áreas de repetición microsatélites son zonas de pequeñas secuencias de DNA que se repiten de manera frecuente, la inestabilidad en este tipo de áreas conlleva a un aumento del número de mutaciones, facilitando de esta forma la aparición de mutaciones relacionadas al desarrollo del cáncer pulmonar (9-11).

### Receptores transmembrana y sus ligandos

Son receptores que están relacionados en la embriogénesis del pulmón ayudando a la migración

celular para una adecuada formación del pulmón, éstos se encuentran activos durante embriogénesis, así como durante la cicatrización que se encuentra posterior a la injuria pulmonar, si bien pueden tener una función normal, la sobreexpresión de algunos ha sido relacionada hasta un 20 a 60 % de los diferentes tipos histológicos de cáncer pulmonar (9-11).

### Familia *RAS*

Los genes de la familia *RAS* corresponden a la familia de oncogenes más importante en el desarrollo del cáncer pulmonar encontrándose en cerca del 15 al 20% de los adenocarcinomas y entre un 20 a 30% de todos los tumores de no célula pequeña (9,15). Si bien podemos encontrar cualquiera de los tres miembros de la familia (*KRAS*, *HRAS* y *NRAS*), las mutaciones del *KRAS* engloban el 90% de los adenocarcinomas (9,11,15). De otro lado en las poblaciones asiáticas las mutaciones en el *HRAS* y *NRAS* se encuentran de manera más frecuente (12). Si bien de gran importancia en la fisiopatología del cáncer pulmonar, no parece haber correlación entre este tipo de mutaciones y la respuesta adecuada o inadecuada a los diferentes tipos de terapia, ni a la supervivencia de cada uno de los tumores en los que se encuentran (11,15).

### Familia *MYC*

Ha sido relacionado de manera frecuente con los tumores de célula pequeña, siendo los dos miembros más importantes de esta familia los *MYCN* y *MYCL* (9,13,15). Se estima que la amplificación o desregulación de este tipo de oncogén se encuentra en cerca del 18 al 31% de los tumores de célula pequeña y en solo un 8 a 12% de los tumores de no célula pequeña (11,13,15). Usualmente se encuentran asociados a las líneas celulares que han sido afectadas por metástasis, y no en los tumores primarios (9,13,15). De igual forma este tipo de mutación se encuentra más en aquellos pacientes que de una u otra forma han recibido quimioterapia y en algunos pacientes con subtipos de tumores mal diferenciados, lo que se correlaciona de manera directa con la evolución adversa de los tumores en los que se encuentra este tipo de proto-oncogen (9,11,13,15).

### Otras familias de oncogenes

Si bien algunos reportes han relacionados otras familias de oncogenes con la aparición de cáncer pulmonar, como son *MYB*, *JUN* y *FOS* la significancia

biológica de estos genes no ha sido del todo bien determinada y se encuentran aún en investigación (9,11,13,15).

### Genes supresores de tumor y apoptosis

Si bien estos genes tienen como función inicial la coordinación del crecimiento de los diferentes tipos celulares, permitiendo de esta manera mantener a los diferentes tipos celulares en los diferentes ciclos vitales de la célula, su mutación o disrregulación pueden llevar a la no supresión del crecimiento tumoral y por ende a facilitar el crecimiento tumoral. De estos mencionaremos los más importantes a continuación:

- **Vía de la p53:** mantiene la integridad del genoma en la fase de daño del DNA. Funciona regulando la fase de transición G1/S o apoptosis (9,11,14,15). De esta forma podemos entender que la pérdida de la función del p53 nos lleva a una vida prolongada de las células con daño en el DNA facilitando así la evolución a células cancerosas (9,11,14,15). Las mutaciones de la proteína p53 se correlacionan con el consumo de tabaco (11). Algunos estudios han evidenciado pérdida de la función del p53 en cerca del 40 al 70% de los tumores de célula pequeña y en cerca del 40 al 60% en los tumores de no célula pequeña (9,14,15). Cerca del 15 al 25% de los cánceres pulmonares desarrollan anticuerpos contra la proteína p53, sugiriendo la posibilidad que la mutación de la proteína p53 puede llevar a una respuesta inmune humoral (9,14,15).

- **Vía de la p16INK4A-Cyclin D1-CDK4-RB:** es la vía central para controlar la fase de transición de la G1/S del ciclo celular (9,11,15). Al igual que con la anterior, la inactivación de esta vía es frecuente en los tumores pulmonares encontrándose en aproximadamente el 90% de los tumores de célula pequeña y en solo un 15 a 30% de los tumores de célula no pequeña (9,11,15). De igual forma su presencia en los tumores de célula no pequeña es un signo de mal pronóstico (9,11,15). Si bien todos pertenecen a la misma vía, éstas se pueden subdividir en diferentes partes, cada una con sus funciones específicas. El Gen del retinoblastoma o RB Gen que se halla en el cromosoma 13q14, da rasgos de mal pronóstico (9,11,14,15). La Cyclin D1 y CDK4 se encargan de inhibir la actividad del RB gen, de esta forma su sobreexpresión está ligada al crecimiento del cáncer pulmonar (9,11,14,15). El gen p16INK4A regula la función del gen RB por inhibición de la CDK4 y CDK6, por ende su inhibición conlleva a un aumento del crecimiento tumoral (9,11,14,15). Si bien la inhibición del gen RB y del p16INK4A concomitantes son raras, la

sobreexpresión del CyclinD1 y CDK4 si pueden coexistir con cualquiera de los dos aumentando así su acción sobre el crecimiento del tumor (9,11,15).

### PTEN, FHIT, TGF- $\beta$ y retinoides y carotenoides

- **El Gen PTEN:** dado que su función inicial es la supresión del crecimiento tumoral, la mutación de este gen ha sido encontrada en con relativa frecuencia en algunos tumores primarios del pulmón (9).

- **El Gen FHIT:** al igual que el anterior es un gen que promueve el control del crecimiento tumoral, sin embargo, entre un 40 a 80% de los tumores de células pulmonares se encuentran anomalías a nivel de mRNA lo que conlleva a una inadecuada función tumoral y por ende facilita el crecimiento tumoral (9).

- **Vía del TGF-  $\beta$ :** esta familia regula la proliferación de algunos tipos celulares (9). Las mutaciones a nivel de este gen han sido ampliamente relacionadas con el cáncer de colon, sin embargo, su relación con el Cáncer Pulmonar no ha sido relacionada de manera frecuente (9).

- **Retinoides y carotenoides:** tienen una función importante en la regulación de la morfogénesis pulmonar durante el desarrollo fetal, es por eso que las anomalías que se desarrollen en esta vía van a estar relacionadas con el desarrollo de grupos celulares anormales, incluyendo células cancerosas pulmonares (9).

### Familia BCL2 y apoptosis

La expresión de las proteínas BCL2 se puede correlacionar con la diferenciación neuroendocrina del cáncer pulmonar (9,15). La expresión de la proteína BCL2 ha sido observada en cerca del 75 al 95% de los tumores de célula pequeña, tumores que son más quimiosensibles, dada la respuesta mediada por la apoptosis (9,15).

### Respuesta del huésped y progresión del tumor

- **Complejo mayor de histocompatibilidad:** el complejo mayor de histocompatibilidad Clase I está, down-regulation en todos los tipos de cáncer incluyendo el pulmonar (9).

- **Fas y ligando fas:** La vía fas y su ligando juegan



un papel importante en la inducción de la vía de la apoptosis, este mecanismo está sobre expresado en la células de defensa en los pacientes con tumores de cualquier tipo lo que facilita el mayor crecimiento tumoral (9).

### Angiogénesis tumoral

El factor de crecimiento endotelial es el factor más importante en la angiogénesis tumoral, teniendo una baja expresión en los tumores de no célula pequeña, los cuales cursan con una baja vascularización (9). Sin embargo, otros tipos de factores como el factor de crecimiento del fibroblasto se encuentra con una alta incidencia en los tumores de no célula pequeña, encontrándose hasta en un 70% (9). El factor de crecimiento celular derivado de las plaquetas se correlaciona con mal pronóstico (9). El factor tisular se relaciona con una baja densidad de microvasos, así como con un mal pronóstico en los tumores de no célula pequeña (9).

### Factores que tienen influencia en la formación de metástasis

La formación de metástasis de cada uno de los tumores, depende tanto de los factores del huésped, como había sido expuesto anteriormente, como de los factores propios de cada tumor. Dado que para la invasión de otros tejidos, los tumores requieren de la invasión de los vasos, y del transporte celular a través de ellos, las moléculas de adhesión juegan un papel importante en la fisiopatología de los tumores.

- **E-Caderinas:** ha sido relacionada con la diferenciación tumoral, incrementando las metástasis linfáticas y se asocia a un mal pronóstico en los tumores de no célula pequeña (9).

- **Integrinas:** su expresión ha sido asociada a mal pronóstico en los pacientes con adenocarcinomas (9).

- **CD44:** la expresión del CD44v6 ha sido correlacionada con pronóstico adverso en los pacientes con estadio I de los tumores de célula no pequeña (9).

- **Colágeno tipo IV:** baja expresión en los tumores de mala diferenciación (9).

## PATOLOGÍA

Dentro de los tumores pulmonares debemos tener en cuenta que al igual que los demás tejidos no todos son malignos.

**Tabla 3. Clasificación Histológica de los Carcinomas Pulmonares.**

1. Lesiones Preinvasivas: <ol style="list-style-type: none"> <li>Displasia escamosa/carcinoma <i>in situ</i>.</li> <li>Hiperplasia Adenomatosa Atípica.</li> <li>Hiperplasia Celular Difusa Idiopática del tipo Neuroendocrino.</li> </ol>
2. Carcinoma Escamocelular: <ol style="list-style-type: none"> <li>Papilar.</li> <li>Células Claras.</li> <li>De Célula Pequeña.</li> <li>Basaloide.</li> </ol>
3. Carcinoma de Células Pequeñas: <ol style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma Combinado de Célula Pequeña.</li> </ol>
4. Adenocarcinoma: <ol style="list-style-type: none"> <li>Adenocarcinoma Acinar.</li> <li>Adenocarcinoma Papilar.</li> <li>Carcinoma Bronquioloalveolar:           <ol style="list-style-type: none"> <li>No Mucinoso.</li> <li>Mucinoso.</li> <li>Mixto Mucinoso y no Mucinoso</li> <li>Indeterminado.</li> </ol> </li> <li>Adenocarcinoma Sólido con Mucina.</li> <li>Adenocarcinoma con Subtipos Mixtos:           <ol style="list-style-type: none"> <li>Adenocarcinoma fetal bien diferenciado.</li> <li>Adenocarcinoma mucinoso ("coloide").</li> <li>Cistadenocarcinoma mucinoso.</li> <li>Adenocarcinoma en Anillo de Sello.</li> <li>Adenocarcinoma de Células Clara.</li> </ol> </li> </ol>
5. Carcinoma de Célula Grande: <ol style="list-style-type: none"> <li>Variantes.</li> <li>Carcinoma Neuroendocrino de Célula Grande.           <ol style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma Combinado Neuroendocrino de Célula Grande.</li> </ol> </li> <li>Carcinoma Basaloide.</li> <li>Carcinoma Linfoepitelioma-Like.</li> <li>Carcinoma de Células Claras.</li> <li>Carcinoma de Célula Grande con Fenotipo Rabdoide.</li> </ol>
6. Carcinoma Adenoescamoso.
7. Carcinomas con Elementos Pleomórficos, Sarcomatoides o Sarcomatosos: <ol style="list-style-type: none"> <li>Carcinomas con Carcinomas con Células en Aguja y/o Gigantes.           <ol style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma Pleomórfico.</li> <li>Carcinoma de Células en Aguja.</li> <li>Carcinoma de Células Gigantes.</li> </ol> </li> <li>Carcinosarcoma.</li> <li>Blastoma Pulmonar.</li> <li>Otros.</li> </ol>
8. Tumores Carcinoides: <ol style="list-style-type: none"> <li>Carcinoide Típico.</li> <li>Carcinoide Atípico.</li> </ol>
9. Carcinoma del Tipo de Glándula Salivar: <ol style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma Adenoide Quístico.</li> <li>Carcinoma Mucoepidermoide.</li> <li>Otros.</li> </ol>
10. Carcinomas no Clasificados.

World Health Organization/International Association for the Study of Lung Cancer; Histologic Typing of Lung and Plural Tumors; Berlin, Germany 1999, con permiso (16).

Sin embargo, si son ellos a los que más nos vamos a dedicar durante este capítulo, de otro lado los tumores de pleura y de mediastino serán tratados en otros capítulos.

### Lesiones preinvasivas

Es de gran importancia el diagnóstico en etapas tempranas del cáncer pulmonar basado en el screening en los pacientes de alto riesgo (17, 20).

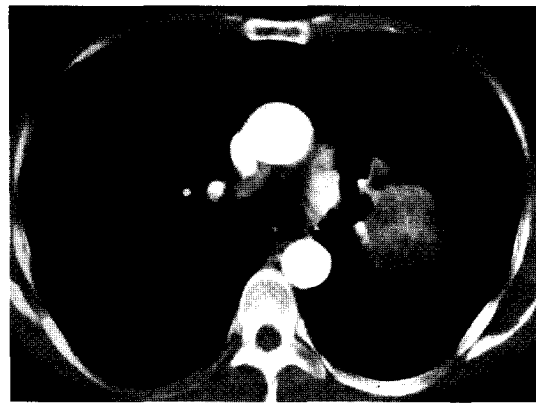
- **Displasia escamosa y carcinoma *In Situ*:** la displasia escamosa se puede dividir en leve, moderada o severa dependiendo tanto del grado de la atipia, así como del grosor de la atipia con respecto al epitelio bronquial (18), la displasia está graduada dependiendo del grado agrandamiento nucleolar, del hiperchromatismo y del pleomorfismo celular, sin embargo, una vez halladas, las mitosis a través de todo el epitelio bronquial, podemos hablar de carcinoma *in situ* (17).

- **Hiperplasia adenomatosa atípica:** es una proliferación broncoalveolar que se encuentra como un hallazgo incidental en las biopsias pulmonares por cáncer pulmonar (18), su incidencia varía entre un 5.7 a 21.4% dependiendo de los criterios diagnósticos usados (18). Si bien en la gran mayoría de los casos se encuentran como lesiones de pequeño tamaño, también, son múltiples de manera frecuente (18).

-**Hiperplasia celular difusa idiopática del tipo neuroendocrino:** es una patología rara que se puede presentar como una enfermedad pulmonar intersticial con obstrucción de la vía aérea, que usualmente se relaciona con fibrosis bronquial (18), su presencia puede correlacionarse con el desarrollo posterior de tumores carcinoides, parece presentarse como una respuesta inflamatoria a sustancias tóxicas como puede ser el cigarrillo y otros (17).

### Carcinoma escamocelular

En algunos países es el tipo de tumor más común (17). Corresponde a cerca del 30% de todos los cánceres pulmonares en los Estados Unidos, de los cuales las dos terceras partes se presentan como tumores centrales (17,18,22). Tiene una predominancia en hombres, aunque la incidencia en mujeres ha venido aumentando en relación directa con el consumo de cigarrillo (19). Su diagnóstico diferencial se puede hacer con los tumores de célula grande con los cuales presenta algunas similitudes histológicas (17, 22).

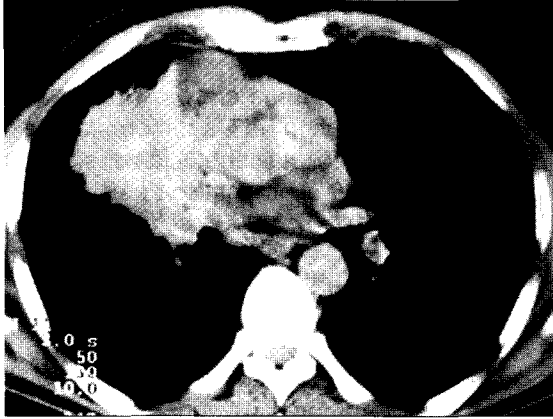


**Figuras 1 y 2.** Carcinoma escamocelular Apical Izquierdo. Nótese las diferentes densidades en la TAC dadas por necrosis tumoral.

### Carcinoma de célula pequeña

Corresponde a cerca del 20% de todos los tumores pulmonares, siendo la gran mayoría encontrados como masas parahiliares, teniendo compromiso peribronquial y de la submucosa bronquial (18), sin embargo, con poca invasividad a la luz bronquial, por lo que los cuadros de obstrucción son poco frecuentes, sin embargo, los cuadros de atelectasia, se pueden presentar por compresión extrínseca de la luz bronquial (3,17,18,19,22). Está considerado como un subtipo de los tumores de origen neuroendocrino caracterizándose por un crecimiento rápido, desarrollo temprano de metástasis, además de una respuesta inicial adecuada a la radio y quimioterapia, sin embargo, tiene una alta tasa de recaída, siendo la gran mayoría dentro de los tres primeros años, aun con tipos diferentes de tumores, posteriores al tratamiento con una sobrevivida a los cinco años no mayor del 10 al 20% (17), teniendo peor pronóstico los del subtipo combinado (18). Es importante anotar que en las recaídas éstas pueden presentarse como el mismo tipo de tu-

mor, sin embargo, en la gran mayoría de los casos se presentan como otros tipos de tumor, especialmente tumores de célula grande (3,17,18, 22).



**Figura 3.** Carcinoma de célula pequeña parahiliar derecho.

Dentro de las características clínicas de este tipo de tumor se encuentran la gran proporción de síndromes paraneoplásicos asociados a éstos, como son el de Eaton-Lambert (17), secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing y otros (23). Dentro de la sintomatología general se pueden presentar síntomas constitucionales (23).

- **Cáncer de células pequeñas combinado:** su frecuencia es bajo aportando menos del 10% de los casos, se comporta de manera más agresiva que la variedad pura, y tiene una mayor incidencia de síndromes paraneoplásicos, mortalidad mayor a más corto plazo (18, 23).

Como diagnósticos diferenciales se pueden presentar los siguientes tumores: Carcinomas escamocelulares, adenocarcinomas, y con una mención especial con el Linfoma no Hodgkin (17).

### Adenocarcinoma

Los adenocarcinomas aportan el 30% de todos los cánceres a nivel pulmonar (18), de los cuales entre un 5 a 24% son del subtipo bronquioloalveolar (17). La gran mayoría de los adenocarcinomas contienen hallazgos histológicos compatibles con más de uno de los subtipos (18), la cavitación es rara, y al igual que su localización, en la gran mayoría se encuentran periféricos, son hallazgos que no dan puntos importantes en el diagnóstico diferencial con el carcinoma escamocelular (17). Dentro de los subtipos histológicos, el bronquioloalveolar es el menos común,

correspondiendo a menos del 3% de todos los tumores malignos de pulmón, de estos, el 50% pueden estar asociados a cicatrices o ha tejido pericatricial (18). Cuando se encuentra compromiso pleural, este se caracteriza por lesiones nodulares en la pleura (18,19).



**Figura 4.** Adenocarcinoma basal derecho.

Los hallazgos clínicos no difieren de un síndrome constitucional, con fiebre, astenia, adinamia, sin embargo, dado su componente tumoral tiene una mayor incidencia de complicaciones trombóticas, que los otros tipos de tumor (17-19).

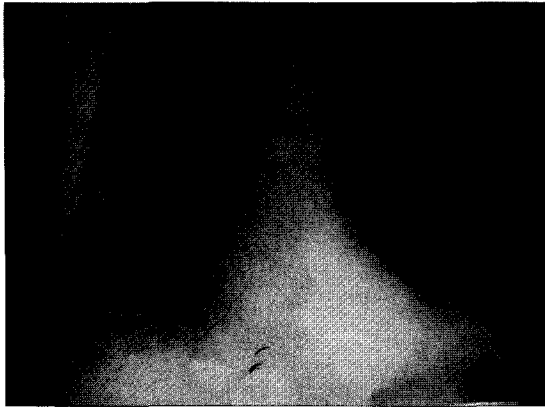


**Figura 5.** Adenocarcinoma de hemitórax izquierdo con compromiso pleural y derrame pleural asociado.

Su pronóstico está directamente relacionado al estadio en el que se encuentre, situación que será revisada más adelante, teniendo sobrevivias tan disímiles en los estadios I del 90% a los cinco años hasta del 55% en los estadios IIIB en adelante (17-19).

Dentro de los diagnósticos diferenciales debemos contar con el carcinoma escamocelular, tumores de célula pequeña, tumores de tipo de glándula salivar, y cuando se encuentra compromiso pleural, es impor-

tante el uso de las coloraciones de inmunohistoquímica para poderlos diferenciar del mesotelioma, que puede tener similitudes macroscópicas importantes (17).



**Figuras 6 y 7.** Rx tórax con infiltrados alveolares en base de hemitórax derecho. TAC de tórax con infiltrados alveolares parahiliares derechos. La patología fue compatible con adenoma bronquioloalveolar.

### Carcinomas de célula grande

Corresponden al 9% de todos los tumores pulmonares, se localizan en su gran mayoría en la periferia, sin embargo, hay algunos centrales (17,18).

Como se mencionó en la Tabla 3, tienen diferentes subtipos histológicos, sin embargo, dado su gran componente histológico que se puede confundir con otros tipos histológicos, usualmente se considera un diagnóstico de exclusión (17-19,22).

- **Carcinoma neuroendocrino de célula grande:** tiene los siguientes criterios histológicos: morfología neuroendocrina, hallazgos citológicos de cáncer de no célula pequeña, alta tasa de mitosis, necrosis frecuente y al menos una coloración inmunohistoquímica positiva (18). Su aparición es usual

entre la cuarta y novena década de la vida, se encuentra relacionado a un alto consumo de cigarrillos, y tienen un mal pronóstico. Tanto la respuesta a la quimioterapia, como la relación entre los marcadores positivos y su pronóstico son situaciones que no han sido ampliamente estudiadas (17,18,19,22).

- **Carcinoma de células claras:** si bien ha sido descrito como un subtipo de los tumores de células grandes, no se ha visto una correlación directa, con el hallazgo histológico y el pronóstico de estos pacientes (19).

### Carcinoma adenoescamoso

Son tumores raros, que aportan sólo entre el 0.6 y 2.3% de todos los tumores pulmonares, no hay claridad sobre pronóstico, ni sobrevida, ya que hay pocos estudios y todos dan resultados disímiles (17,18,22). Se presenta más comúnmente como masa periférica, usualmente asociado a lesión central (19).

### Carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos

Los carcinomas pleomórficos, suelen presentarse como lesiones periféricas, con invasión a la pared del tórax y que se asocian con mal pronóstico (18,19,24).

### Sarcoma de Kaposi

Es un tipo inusual de tumor vascular, descrito en 1872, se han descrito cuatro variantes independientes las cuales son:

- Variante clásica.
- Variante endémica africana.
- Sarcoma de Kaposi en pacientes con inmunosupresión inducida.
- Sarcoma de Kaposi endémico (24).

Usualmente descrito en la zona mediterránea, con una gran incidencia entre los judíos e italianos, ha venido tomando gran importancia dada su aumento en la incidencia en los pacientes con SIDA, en los que la incidencia ha sido tan alta como del 20 a 25%, teniendo una relación importante con las personas homosexuales (24). Es en estos pacientes en los que se ha encontrado una relación directa con el Eipstein

Barr. Su compromiso es bien variado, yendo desde un compromiso intersticial con líneas B de Kerley, hasta el compromiso pleuropulmonar, con derrames pleurales hasta en un 35 a 60%, compromiso ganglionar mediastinal en un 20% de los pacientes (24).

### **Carcinoma del tipo glándula salivar**

- **Carcinoma adenoide quístico:** es el tumor más común de los tumores traqueobronquiales de origen glandular, con una incidencia del 20 al 35% de todos los tumores de tráquea (19). Su incidencia es igual en hombres que en mujeres, y no tiene predominancia por ningún tipo de edad (19). Dada su ubicación puede ser confundido en sus etapas iniciales con asma, dado que su sintomatología de sibilancias y estridor es frecuente, sin embargo al presentar hemoptisis puede llegarse rápidamente al diagnóstico. A la broncoscopia se encuentra una masa endobronquial exofítica, con poca invasión a los bronquios subyacentes, tiende a ser su diseminación por contigüidad, sin embargo, y en muy baja incidencia puede dar las metástasis distales, las cuales son en su mayoría el parénquima pulmonar, aunque las metástasis extratorácicas han sido descritas (19). Si se logra su resección adecuada pueden llegar a tener excelente sobrevida, con una baja tasa de recaídas, sin embargo, en los que no son resecables, tanto la quimioterapia, como la broncoscopia invasiva son alternativas terapéuticas adecuadas y con aceptables tasas de sobrevida.

- **Carcinoma mucoepidermoide:** son tumores raros que ocupan sólo el 0.2 al 0.3% de todos los tumores malignos pulmonares (19). Al igual que el anterior los pacientes pueden presentarse asintomáticos, y en algunas oportunidades presentarse con síntomas obstructivos, y no ser estudiados si no hasta los episodios de hemoptisis. Tienen un excelente pronóstico, y su tratamiento es quirúrgico (19).

## **CLÍNICA**

Por ser enfermedades sistémicas, los tumores malignos del pulmón pueden presentar una sintomatología variable, siendo el síndrome constitucional uno de los hallazgos clínicos más relevantes, pero de poca especificidad para el diagnóstico.

La pérdida de peso, no voluntaria, asociada a un antecedente importante de cigarrillo puede hacer pensar en la presencia de enfermedades neoplásicas,

variadas, si embargo, es el cáncer pulmonar el más directamente relacionado con este tipo de antecedente.

De otro lado un número importante de pacientes pueden presentarse con sintomatología variada, relacionada a síndromes paraneoplásicos, o enfermedad metastásica, siendo previamente sanos.

A continuación mencionaremos los síntomas más comúnmente relacionados con la presencia de cáncer pulmonar.

### **Tos**

Es el síntoma más común el cual se encuentra entre el 35 y el 70% de los casos (25), pero su incidencia aumenta en aquellos pacientes con antecedente de consumos de cigarrillo hasta en un 99% de los casos (26). La tos puede acompañarse de otros síntomas o de hallazgos radiológicos importantes (25).

### **Disnea**

Se describe en cerca del 60% de los pacientes, teniendo como característica el inicio progresivo, usualmente asociado a la diseminación intratorácica (25). Puede tener causas variadas como son procesos obstructivos, atelectasias, derrame pleural, diseminación linfagítica, derrame pleural, embolia tumoral, tromboembolismo y otros (26).

### **Dolor torácico**

Se encuentra entre el 20 a 45% de los casos de cáncer pulmonar usualmente en relación con invasión a estructuras dolorosas intratorácicas (25,27). Este puede ser intermitente o continuo dependiendo de los sitios de invasión o de origen del tumor (26). Los dolores torácicos de características pleuríticas se encuentran en relación con el compromiso pleural y su derrame pleural asociado (25).

## **DIAGNÓSTICO**

Si bien tanto los antecedentes como la clínica referida por el paciente tienen una gran importancia en la sospecha de esta patología, son las pruebas paraclínicas, tanto no invasivas como las invasivas, las que nos llevan a la confirmación y obtención de especímenes patológicos que nos llevarán a un diagnóstico específico del tipo de cáncer pulmonar que tienen nuestro paciente.

De otro lado son estas también las que nos llevan a la estadificación de la enfermedad, la cual es de suma importancia para definir tanto el tipo de tratamiento como el pronóstico de la enfermedad.

A continuación enumeraremos y realizaremos una aproximación a cada uno de los métodos diagnósticos que tenemos a nuestra disposición en la actualidad.

### Citología de esputo

Es el método diagnóstico más antiguo en el estudio de las neoplasias pulmonares, el cual data de 1940, época en la que el Dr. Papanicolaou describió la técnica. Si bien en un principio sencilla, con el transcurrir del tiempo se le han venido adicionando otras técnicas que han renovado su uso y aumentado su utilidad en el diagnóstico de esta patología, teniendo gran importancia en aquellos tumores en los que se encuentra compromiso de la mucosa (27).

La citología de esputo se ha relacionado con una alta sensibilidad en el diagnóstico de las neoplasias pulmonares (22), teniendo tasas tan altas, mayores al 80% en estadios 0 y 1 (27).

En la realización del examen se ha encontrado que en aquellos pacientes en los que las muestras se toman por inducción se encuentra una mayor tasa de diagnóstico que en aquellos en los que las muestras son obtenidas de manera espontánea (22), de igual forma se ha observado que las muestras obtenidas en el segundo intento son de mejor calidad (27), y su preservación hasta el estudio sigue siendo llevada a cabo de acuerdo a las indicaciones hechas por Saccomanno en 1963 (Etanol al 50%, Polietilenglicol-1450 al 2%), siendo esta solución un excelente medio de conservación de la morfología celular (22,27). Posteriormente las muestras deben ser fijadas con Etanol al 95% y posteriormente coloreadas con la técnica de Papanicolaou y posteriormente estudiadas con las coloraciones que el patólogo requiera (22).

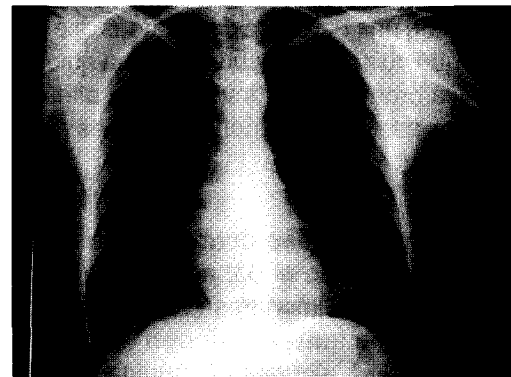
Si bien las fases iniciales de este estudio nos pueden indicar la diferenciación entre malignidad y benignidad, otros tipos de métodos adosados a estas técnicas deben ser realizados, para la diferenciación definitiva del tipo histológico del tumor. Dentro de estos estudios podemos contar con el estudio de la mutación anormal, el estudio de la sobreexpresión de la hnRNP A2/B1 y otras técnicas descritas, que no solo aumentan la especificidad, sino la sensibilidad de la técnica (27).

Es importante anotar, que si bien este examen puede dar un buen rendimiento diagnóstico, solo se considera como complementario con las imágenes diagnósticas, y como screening en aquellos pacientes con alto riesgo (22,27).

### Radiografía de Tórax

Su utilidad puede ser considerada de manera directa o indirecta, es decir depende de si se observa directamente la lesión o si por el contrario encontramos hallazgos radiológicos que nos hagan pensar en la presencia de una masa pulmonar, es por esto que las manifestaciones se relacionan tanto con el tamaño de la lesión, así como por los cambios que éstas puedan producir en el parénquima pulmonar (4).

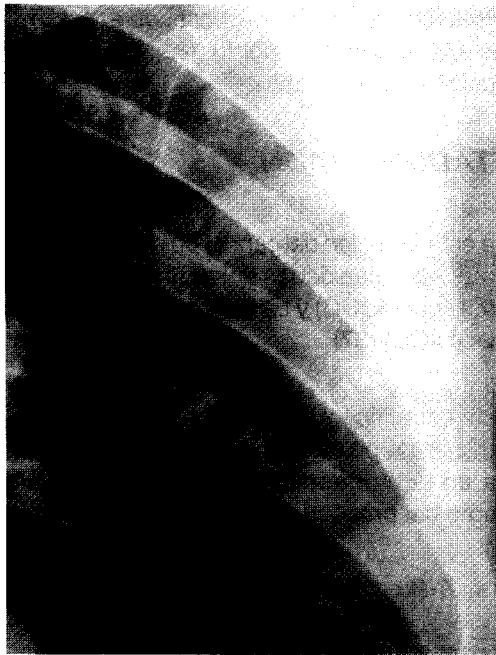
Dentro de las manifestaciones radiológicas más comunes tenemos las neumonías postobstructivas, atelectasias lobares o segmentarias, nódulo pulmonar solitario, engrosamiento de las paredes bronquiales, masa pulmonar, alteración en la morfología del hilio, compromiso pleural (engrosamiento, derrames), ensanchamiento mediastinal (3,4,23,25,28).



**Figura 8.** Masa pulmonar basal izquierda.

Si bien la radiografía de tórax es altamente sensible en la identificación de estas alteraciones, es mucho menos específica, ya que estas alteraciones pueden encontrarse asociadas a otras patologías, es por eso que su relación con la clínica y los antecedentes del paciente son de suma importancia en la interpretación de estos hallazgos.

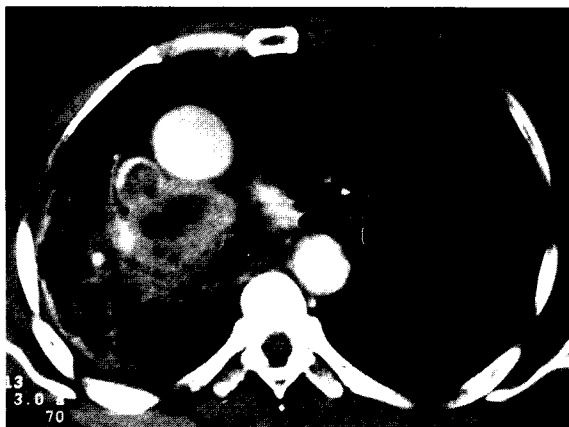
De otro lado, es este el método de entrada en el estudio de lesiones pulmonares sospechosas, pero no el final, es por eso que las otras técnicas imagenológicas han venido adquiriendo una mayor importancia en el estudio de las neoplasias pulmonares.



**Figura 9.** Enfermedad pulmonar metastásica.

### Tomografía axial computarizada

Tiene una importancia vital en la diferenciación inicial de lesiones benignas versus lesiones malignas, así como en la estadificación posterior al diagnóstico (4).



**Figura 10.** Carcinoma escamocelular asociado a pérdida de volumen y compromiso pleural.

Tiene una gran importancia en el estudio de las características de las lesiones nodulares, en los que estudios han demostrado que ciertos tipos morfológicos han sido relacionados en un mayor porcentaje con benignidad (calcificación central, calcificación laminada, patrón de roseta de maíz) así como su tamaño, menores de 3 cms (4,28), así como las malignas se relacionan en un mayor porcentaje con lesiones mal definidas, espiculadas, pseudocavitadas, etc.) (4,28).



**Figura 11.** Enfermedad pulmonar metastásica.

Otras técnicas han venido siendo desarrolladas en relación con la tomografía con el fin de aumentar tanto su sensibilidad como su especificidad, es el caso de los estudios hechos por Swenson SJ y cols.; en los cuales los realces en la densidad de las lesiones mayores de 20 UH, en una TAC helicoidal con cortes finos, hace tener una posibilidad cercana al 99% de que la lesión estudiada sea de origen maligno (4,29,30,31).

En los últimos años se ha venido estudiando la técnica de tomografía a bajas dosis, la cual ha demostrado una gran especificidad en el estudio de las lesiones únicas, sin embargo, los estudios siguen en curso.

### Resonancia nuclear magnética

Los estudios realizados por Kono y cols., en 1992 también demostraron que los aumentos en la intensidad de la señal en la Resonancia por encima del 62% están relacionados con las características malignas de la enfermedad (28). De igual forma ha sido importante el uso de esta técnica de imagenología en la evaluación de la estadificación de la enfermedad, así como en la detección de metástasis en otros sistemas (4).

### Tomografía con emisión de positrones

Esta técnica ha venido siendo admitida dentro de las técnicas de imágenes diagnósticas que se utilizan en el estudio de las imágenes pulmonares, teniendo en cuenta que la gran mayoría de las lesiones malignas tienen un metabolismo de la glucosa aumentado, de ahí que el uso de esta técnica con deoxiglucosa ha reportado una sensibilidad entre el 83 al 100% y una especificidad del 63 al 90% (4, 28). Sin embargo, es importante tener en cuenta que tenemos lesiones inflamatorias con altas tasas de metabolismo, así como tumores con baja tasa de metabolismo que se han convertido en los falsos positivos y negativos de esta técnica (4, 28).

### Aspiración percutánea con aguja fina

Es una técnica útil en el estudio de todas las lesiones periféricas, obteniendo muestras adecuadas para el estudio citológico, específicamente en las lesiones de nódulo pulmonar solitario (20, 22, 32).

### Toracoscopia

Es útil en aquellos pacientes que por tener lesiones pequeñas y periféricas de difícil acceso por la fibrobroncoscopia es de difícil obtención de la muestra, de igual forma nos sirve para el estudio de lesiones satélites y de la extensión del tumor (33).

### Fibrobroncoscopia

La fibrobroncoscopia tiene su gran utilidad en el diagnóstico de las neoplasias pulmonares, en aquellas lesiones centrales, en las cuales tanto la visualización directa, como la toma bajo visión directa, hacen que este procedimiento tenga un alto rendimiento diagnóstico (20,34,35).

De otro lado, se han creado técnicas para aumentar el rendimiento diagnóstico de la fibrobroncoscopia en las lesiones periféricas, como las biopsias guiadas por fluoroscopia, de lesiones tumorales peribronquiales y periféricas, en este punto es importante recalcar que el rendimiento diagnóstico aumenta con el número de biopsias tomadas, siendo este un método adicional para mejorar el rendimiento diagnóstico de esta técnica así como de la aspiración transbronquial de las cadenas ganglionares regionales las cuales pueden ser fácilmente estudiadas por esta vía (20, 34, 35).

Otra de las utilidades diagnósticas de la fibrobroncoscopia, es el estudio de las lesiones *in situ* a través del método de autofluorescencia, mediada por los cambios en la refringencia de los diferentes tejidos, dependiendo de la onda de luz, así como del ángulo de refracción, permitiendo así la identificación tanto de displasia, como de carcinoma *in situ*. La utilización de sustancias encaminadas a aumentar la respuesta además de no mejorar rendimiento, aumentan costos y complicaciones (20, 21).

Hay también en la literatura reporte del uso del ultrasonido endoscópico como guía en la toma de biopsias, el cual ha llevado a aumentar el rendimiento diagnóstico de este procedimiento, sin embargo, es difícil de conseguir en nuestro medio, por lo que no dedicaremos mayores explicaciones a esto (20,36).

Otros usos de la fibrobroncoscopia, están relacionados a la terapéutica, por lo que serán descritos en la sección de tratamiento.

## ESTADIFICACIÓN

La estadificación del cáncer pulmonar se rige desde 1997 por las guías dadas por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y La Internacional Union Against Cancer (UICC) (37).

Esta estadificación es aplicable a los cuatro tipos de tumores de pulmón más frecuentes, tienen importancia en la programación del tratamiento a seguir, así como del pronóstico (37).

Tabla 4. TNM por estadios

ESTADIO	SUBGRUPO TNM
0	Carcinoma in situ
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N2 M0
IIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0 T1 N3 M0 T2 N3 M0 T3 N3 M0 T4 N3 M0
IV	Cualquier T o N con M1

Mountain CF: Revisions in the International Staging System for Lung Cancer. Chest 111:1712, 1997, with permission.

### Tumor primario (T) (37)

- **TX:** tumor diagnosticado por citología de eo, pero no observable.

- **T0:** no hay evidencia de tumor primario.

- **Tis:** cáncer *in situ*.

- **T1:** tumor menor o igual a 3 cms, envuelto por parénquima pulmonar o pleura visceral sin evidencia endoscópica de invasión proximal.



- **T2:** mayor de 3 cms o con compromiso de el bronquio a más de 2 cms de la carina o con compromiso de la pleura visceral o con atelectasico o neumonía postobstructiva lobar.

- **T3:** tumor de cualquier tamaño que invada la pared torácica, o el diafragma o la pleura mediastinal, o el pericardio parietal. O cualquier tumor que invada el bronquio a menos de 2 cms de la carina, o con atelectasia o neumonía postobstructiva de todo el pulmón.

- **T4:** tumor de cualquier tamaño que invada mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales, o carina, con derrame pleural o pericárdico maligno, o con nódulo satélite en el hemitórax ipsilateral.

### Ganglios linfáticos regionales (37)

- **NX:** ganglios regionales no estudiados.

- **N0:** sin metástasis a ganglios regionales.

- **N1:** metástasis peribronquiales ipsilaterales, o a ganglios linfáticos ipsilaterales y compromiso de ganglios intrapulmonares por extensión directa del tumor.

- **N2:** metástasis a ganglios linfáticos ipsilaterales mediastinales o subcarinales.

- **N3:** metástasis a ganglios linfáticos contralaterales mediastinales e hiliares, a escaleno ipsilateral o contralateral o ganglios linfáticos supraclaviculares.

### Metástasis distantes (37)

- **MX:** presencia de metástasis distantes que no se han podido estudiar.

- **M0:** sin metástasis.

- **M1:** con metástasis distantes presentes.

El estadio es asignado a cada paciente al inicio de la enfermedad y no debe cambiar en transcurso de la misma (37).

## TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer pulmonar ha sufrido modificaciones a lo largo de la historia, pasando de ser tumores de muy mal pronóstico y mala sobre vida, que ahora ostentan mejoría en la sobrevida a cinco años. Aún así, siguen siendo una alta causa de mortalidad, y presentan un gran reto terapéutico que podemos dividir en dos ramas, aquellos tratamientos convencionales (Cirugía, Radio y Quimioterapia) y otros tipos de terapia (Broncoscopia Terapéutica y Terapia Génica), la primera usualmente encaminada a la paliación en la gran mayoría de los casos y la segunda en plena evolución.

A continuación trataremos de hacer una aproximación a cada una de ellas, sin embargo, no profundizaremos en cada una, ya que se puede considerar como otra revisión independiente.

### Cirugía, radioterapia y quimioterapia

La utilización y los resultados de estas terapias varían de manera importante dependiendo del tipo celular por lo que dividiremos esta sección en dos grupos:

- **Cáncer de célula no pequeña:** si bien han venido apareciendo medicamentos oncológicos que prometen mejores resultados en el tratamiento del cáncer, la resección anatómica completa sigue siendo la piedra angular en el tratamiento de ésta patología (38). Sin embargo, la efectividad de estos tratamientos está directamente relacionada al estadio en el que encontremos la enfermedad (38), que no es muy halagador en la gran mayoría de las oportunidades. Es por esto que a continuación revisaremos estas terapias de acuerdo al estadio.

**a- Cáncer oculto:** si bien han sido asociados a el mejor pronóstico, en la gran mayoría de las veces requieren resecciones amplias, debido a su localización central, sin embargo, en la actualidad algunos estudios dirigidos a resecciones limitadas (segmentectomía, lobectomías o bilobectomías) han tenido una gran acogida y han demostrados buenos resultados (38,39).

**b- Estadios I y II:** siguen sendo considerados estadios quirúrgicos, los estudios realizados con estadios con N2 pueden causar controversia con esta afirmación. De acuerdo a la literatura mundial, tanto los estadios IA como IB se correlacionan con altas tasas

de sobrevida a los cinco años, sin embargo, esto se ha relacionado de manera directa tanto con el tamaño, localización y en los últimos tiempos con el tipo celular (38,39). De ahí podemos afirmar que los de mejor pronóstico son aquellos menores de 1 cm, de localización periférica y los bronquioloalveolares en estadios tempranos (38,39). De otro lado en los estadios IIA esta correlación no ha podido ser probada de manera tan clara, ya que debido a su compromiso ganglionar concomitante, en algunas oportunidades no quedan del todo bien clasificados, o los procedimientos terapéuticos no alcanzan a tener resecciones completas (38,40). Sin embargo, cuando comparamos entre aquellos que tienen compromiso ganglionar intraparenquimatoso, del compromiso ganglionar extraparenquimatoso, si es clara la mayor tasa de sobrevida en los primeros (38,40). En los estadios IIB la aproximación terapéutica de tipo quirúrgico varía dependiendo del compromiso pleural y de la pared torácica, habiendo cambios tan dramáticos en la sobrevida hasta de un 30% a los 5 años (38,40,41). De otro lado cuando el Tumor de Pancoast es encontrado, la sobrevida depende del tratamiento escogido, siendo el tratamiento de radioterapia inicial, con posterior resección quirúrgica la que mayor aumento en la sobrevida ha demostrado (38,41,42). Si bien se han realizado estudios con otros tipos de terapia, para aquellos pacientes que se rehusan a la resección, o que bien por su patología de base tienen contraindicada la resección quirúrgica, los resultados de éstos no han sido esperanzadores (38). Sin embargo, en algunas situaciones especiales, como en los pacientes ancianos, la radioterapia, sola, ha demostrado tasas de sobrevida de hasta un 31% a los cinco años, todos ellos en estadios I (38,42). De otro lado, los estudios con algunos regímenes de quimioterapia han demostrado mejorar la sobrevida a los cinco años en un porcentaje mayor que en aquellos tratados con radioterapia de manera exclusiva (38). De otro lado en estadios IIA y IIB la terapia neoadyuvante ha demostrado aumento de la sobrevida a los cinco años, debido a que aumenta el porcentaje de resecciones exitosas, además de las recaídas en el sitio de la lesión (38,39).

**c- Estadios IIIA:** si bien, por definición, el tratamiento continúa siendo quirúrgico, la definición del estadio es esencial en el éxito de la misma (43). Es por esto que el estudio juicioso del compromiso ganglionar mediastinal es importante en la definición del estadio. Cuando se revisan los diferentes estudios, se observa una gran variabilidad en la sobrevida a cinco años posiblemente mediado por una mala estadificación inicial lo que lleva a una resección incompleta de la lesión. De otro lado, tanto la radioterapia, como la quimioterapia adyuvante no han demos-

trado un efecto importante en la sobrevida, sin embargo, en la gran mayoría de los estudios la radioterapia ha demostrado un impacto importante sobre el control local de la lesión (43,44). De igual forma la quimioterapia neoadyuvante ha demostrado un aumento de la resecabilidad del tumor y de esta forma también a aumentado la sobrevida, situación que no podido ser lograda con la radioterapia, sin embargo, la utilización de las dos, si parece tener un beneficio sobre la sobrevida (43). en algunos estudios que se ha utilizado radioterapia, como terapia única, se ha logrado demostrar mejoría de la sobrevida a los tres años cuando esta se aplica de manera intensiva (43, 45, 46).

**d- Estadio IIIB y IV:** en estos pacientes en el que el concepto de curación es poco frecuente, la efectividad de las terapias va encaminada a aumentar la sobrevida y disminuir la sintomatología para de esa forma mejorar calidad de vida, los regímenes mixtos (quimioradioterapia) han demostrado un mayor beneficio, que cada una de las terapias de manera individual (47). De otro lado, las resecciones quirúrgicas sólo van encaminadas a paliación y sólo deben ser practicadas cuando son estrictamente necesarias.

- **Cáncer de célula pequeña:** si bien ha sido definido como un buen respondedor, tanto a la radioterapia como a la quimioterapia, la mortalidad relacionada permanece cercana al 95% (48). Los regímenes de Etopósido asociado a Cisplatino seguidos de radioterapia han demostrado control de la enfermedad en el 80% de los casos con un estadio temprano, teniendo sobrevividas cercanas a el 25% a los cinco años, esta sobrevida desciende de manera dramática en la medida que el estadio es mayor (48, 49). La quimioterapia ha demostrado beneficio en aquellos pacientes con remisión completa, como terapia profiláctica de las metástasis en sistema nervioso central (48, 50).

#### Otras terapias

- **Broncoscopia:** si bien el uso de la fibrobroncoscopia como terapia curativa sólo se limita a los tumores que comprometen exclusivamente la mucosa, su uso paliativo ha venido aumentando en cantidad y efectividad (51-54). Tanto el láser, como el electrocauterio y la crioterapia han sido utilizados en pacientes con lesiones endobronquiales ayudando a la permeabilización del bronquio disminuyendo así tanto la sintomatología como las complicaciones derivadas de estas lesiones (51,55,56,57). En algunas ocasiones en las que después de la permeabilización del bronquio la pared demuestra debilidad o parte de la estenosis persiste el uso de stent ha demostrado

utilidad (51,58). De otro lado la braquiterapia, la radioterapia endobronquial y la terapia fotodinámica han demostrado utilidad en el control del tamaño tumoral (51,52,53,54,59,60,61).

- **Terapia génica:** debido a la gran importancia que tienen los genes en la fisiopatología de la enfermedad se debe considerar la terapia génica como una posibilidad, sin embargo, se encuentra en estudio y desarrollo (62).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smith B.K., Murin S, Matthay R.A. Epidemiology, Etiology and Prevention of Lung Cancer; Clinics in Chest Medicine; March 2002; Vol 23; Number 1.
2. Osann K.E., Ernster V.L., Mustacchi P. Epidemiology of Lung Cancer; Textbook of Respiratory Medicine; Murray – Nadel – Mason - Baushey; Vol 2; W.B. Saunders; 3th Edition; 2000; pag: 1395 – 1414.
3. Matthay R.A., Tanque L.T., Carter D.C.; Lung Neoplasms; Chest Medicine – Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine; George-Light-Matthay. Lippincott Williams & Wilkins; 2000; 4<sup>th</sup> Edition; pag 346 – 376.
4. Carcinoma Pulmonar; Diagnóstico de las Enfermedades del Tórax; Fraser-Colman-Müller-Parè; 4<sup>th</sup> Edition; Editorial Médica Panamericana. 2002;Vol 2; pag 1061 – 1213.
5. Postmus P.E.; Epidemiology of Lung Cancer; Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders; Fishman A. et al; Mc-Graw Hill;3<sup>th</sup> Edition; 1997; Vol 2; pag 1707 – 1717.
6. Schotthelfeld D.; Epidemiology of Lung Cancer; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; pag 305 – 321; Lippincott – Raven Publishers; 1995.
7. Matsukura S, Taminato T, Kitano N, et al. Effects of environmental tobacco smoke on urinary cotinine excretion in non smokers. Evidence for passive smoking; N. Engl J Med 1984; 311: 828 – 832.
8. Tokuhata GR, Lilienfield AM; Familial Aggregation of Lung Cancer Among Hospital Patient; Public Health Rep 1963; 78:277 – 283.
9. Sekido Y, Fong KM, Gazdar AF, Minna JD. Biology of Lung Cancer; Textbook of Respiratory Medicine; Murray – Nadel – Mason – Baushey; Vol 2; W.B. Saunders; 3th Edition; 2000; pag: 1375 -1393.
10. Mulligan-Kehoe MJ, Twomey PE, Russo A. General Concepts of Molecular Biology Related to Lung Cancer; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 5– 54.
11. Fong KM, Minna JD; Molecular Biology of Lung Cancer; Clinics in Chest Medicine; March 2002; Vol 23; Number 1.
12. Rodenhuis S.; RAS Oncogenes and Human Lung Cancer; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 73 – 82.
13. Johnson B.E.; The Role of MYC, JUN, and FOS Oncogenes in Human Lung Cancer; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 83 – 98.
14. Carbone D., Cratzke R.; RB1 y P53 Genes; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers; 1995;pag: 107 – 121.
15. Sundaresan V; Rabbitts PH; Genetics of Lung Tumors; Spencers's Pathology of the Lung; Hasleton PS; 5<sup>th</sup> Edition; Mc Graw Hill; 1996; pag: 987 – 1008.
16. World Health Organization / International Association for the Study of Lung Cancer; Histological typing of Lung and Pleural Tumors; 3<sup>th</sup> Edition; Berlin, Germany; World Health Organization, 1999.
17. Mooi WJ. Common Lung Cancer; Genetics of Lung Tumors; Spencers's Pathology of the Lung; Hasleton PS; 5<sup>th</sup> Edition; Mc Graw Hill; 1996; pag: 1009 – 1064.
18. Travis WD; Pathology of the Lung Cancer; Clinics in Chest Medicine; March 2002; Vol 23; Number 1.
19. Litzky LA. The Pathology of Non-Small Cell Lung Carcinoma; Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders; Fishman A. et al; 3<sup>th</sup> Edition; Hill; Mc-Graw 1997; Vol 2; pag: 1739 – 1758.
20. Mazzone P, Jain P, Arroliga CA, Matthay RA. Bronchoscopy and Needle Biopsy Techniques and Staging of Lung Cancer; Clinics in Chest Medicine; March 2002; Vol 23; Number 1.
21. Nakhosteen JA, Khanavkar B. Autofluorescence Bronchoscopy: The Laser Imaging Fluorescence Endoscope; Interventional Bronchoscopy; Bollinger CT; Mathur PN; Karger; 2000; Vol 30; Pag 236 – 242.
22. Travis WD, Linder J, Mackay B. Classification, Histology, Cytology and Electron Microcopy; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers.1995; pag: 361 – 394.
23. Johnson DH, Blanke CH. Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Treatment, and Natural History; Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders; Fishman A. et al; 3<sup>th</sup> Edition; Mc Graw Hill; 1997; Vol 2; pag: 1819 – 1831.
24. Koss M, Travis W, Moran C. Pulmonary Sarcomas, Blastomas, Carcinosarcomas, an Teratomas; Spencers's Pathology of the Lung; Hasleton PS; 5<sup>th</sup> Edition; Mc Graw Hill.1996; pag: 1065 – 1109.

25. Margolis ML. Non- Small Cell Lung Cancer - Clinical Aspects, Diagnosis, Staging, and Natural History; Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders; Fishman A. et al; 3Th Edition; Hill; Mc-Graw. 1997; Vol 2; pag: 1759 – 1781.
26. Midthun DE, Jett JR. Clinical Presentation of Lung Cancer; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 421 – 435.
27. Petty T, Tockman M, Palcic B. Diagnosis of Roentgenographically Occult Lung Cancer By Sputum Cytology; Clinics in Chest Medicine; March 2002; Vol 23; Number 1.
28. McLoud T; Imaging Techniques for Diagnosis and Staging of Lung Cancer; Clinics in Chest Medicine; March 2002; Vol 23; Number 1.
29. Swenson SJ, Brown LR, Colby TV, et al. Lung Nodule Enhancement at CT: Prospective Findings; Radiology, 1996; 201: 447.
30. Swenson SJ, Vigrano RW, Midthun DE, et al. Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter Study; Radiology 2000; 214:73.
31. Swenson SJ, Morin RI, Schuler BA, et al; Solitary Pulmonary Nodule: CT Evaluation of Enhancement with Iodinated Contrast Material; Radiology 1995; 193:393.
32. Unger M, Sterman D. Bronchoscopy, Transthoracic Needle Aspiration, and Related Procedures; Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders; Fishman A. et al; 3Th Edition; 1995; Mc-Graw Hill; 1997; Vol 2; pag: 589 – 606.
33. Kaiser L. Thoracoscopy; Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders; Fishman A. et al; 3Th Edition; Mc-Graw Hill; 1997. Vol 2; pag: 607 – 618.
34. Edell ES, Cortese DA. Bronchoscopic Localization and Therapy of Occult Lung Cancer; Prakash UBS; Bronchoscopy; Raven Press; 1994; pag: 199 – 226.
35. Minai OA, Dasgupta A, Mehta AC. Transbronchial Needle Aspiration of Central and Peripheral Lesions; Interventional Bronchoscopy; Bollinger CT; Mathur PN; Vol 30; Karger; 2000; Pag: 66 – 79.
36. Becker HD, Herth F. Endobronchial Ultrasound of the Airway and the Mediastinum; Interventional Bronchoscopy; Bollinger CT; Mathur PN; Karger; 2000.; Vol 30; Pag: 80 – 93.
37. Mountain CF. Staging Classification of Lung Cancer: A Critical Evaluation; Clinics in Chest Medicine; March 2002; Vol 23; Number 1.
38. Tanoue LT, Ponn RB. Therapy for Stage I and Stage II Non-Small Cell Lung Cancer; Clinics in Chest Medicine; March 2002; Vol 23; Number 1.
39. Luketich JD, Ginsberg RJ. Limited Resection Versus Lobectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 561 – 566.
40. Warren WH, Faber LP. Extended Resections for Locally Advanced Pulmonary Carcinomas; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi. Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 567 – 584.
41. Temek BK, Okunieff PG, Pass HI. Chest Wall Disease Including Superior Sulcus Tumor; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; x Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 567 – 584.
42. Wagner Henry; Radiotherapeutic Management of Stage I and II Lung Cancer; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 729 – 739.
43. Evans TL, Donahue DM, Mathisen DJ, Lynch TJ. Building a Better Therapy For Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer; Clinics in Chest Medicine; Vol 23; March 2002; Number 1.
44. Sause WT, Turrisi AT. Principles and Application of Preoperative and Standard Radiotherapy for Regionally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 697 – 710.
45. Byhardt RW; Hyperfractionation. Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 711 – 719.
46. Saunders ML. Radiotherapeutic Techniques for Lung Cancer: Accelerated Hyperfractionation; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 721 – 727.
47. Kim TE, Murren JR. Therapy for Stage IIIB and Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer; Clinics in Chest Medicine; March 2002; pag: 721 – 727; Vol 23; Number 1.
48. Johnson BE. Management of Small Cell Lung Cancer; Clinics in Chest Medicine; March 2002; Vol 23; Number 1.
49. DeVore III RF, Johnson DH. Chemotherapy of Small Cell Lung Cancer; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 825 – 835.
50. Ball DL, Matthews JP. Prophylactic Cranial Irradiation In Small Cell Lung Cancer; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 761 - 773.
51. Lee P, Kupeli E, Mehta AC. Therapeutic bronchoscopy in Lung Cancer: Laser Therapy, Electrocautery, Brachytherapy, Stents and Photodynamic Therapy; Clinics in Chest Medicine; March 2002; Vol 23; Number 1.

52. Mehta MP. Endobronchial Radiotherapy for Lung Cancer; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 741 - 750.
53. Armstrong JG, Harrison LB. Interstitial Brachytherapy for Lung Cancer; Lung Cancer – Principles and Practice; Pass-Michel-Johnson-Turrisi; x Lippincott – Raven Publishers; 1995; pag: 741 - 750.
54. Shaw EG, McDougall. Bronchoscopic Brachytherapy; Prakash UBS; Bronchoscopy; Raven Press; 1994; pag: 293 - 300.
55. Cavaliere S, Dumon JF. Laser Bronchoscopy; ; Interventional Bronchoscopy; Bollinger CT; Mathur PN; Vol 30; Karger; 2000; Pag: 108 - 119.
56. Sutedja G, Bolliger CT. Endobronchial Electrocautery and Argon Plasma Coagulation; Interventional Bronchoscopy; Bollinger CT; Mathur PN; Karger; 2000; Vol 30; Pag: 120 - 132.
57. Vergnon JM, Mathur PN; Cryotherapy for Endobronchial Disorders; Interventional Bronchoscopy; Bollinger CT; Mathur PN; Vol 30; Karger; 2000; Pag: 133 -14.
58. Freitag L; Tracheobronchial Stents. Interventional Bronchoscopy; Bollinger CT; Mathur PN; Vol 30; Karger; 2000; Pag: 171 - 186.
59. Fischer R, Huber RM. Endoluminal Brachytherapy in Central Lung Cancer; Interventional Bronchoscopy; Bollinger CT; Mathur PN; Vol 30; Karger; 2000; Pag: 146 - 158.
60. Häussinger K, Díaz-Jimenez JP, Rodriguez AN, Stanzel F, et al. Photodynamic Therapy: Palliative and Curative Aspects; Interventional Bronchoscopy; Bollinger CT; Mathur PN; Karger; 2000; Vol 30; Pag: 159 - 170.
61. Bolliger CT; Multimodality Treatment of Advance Pulmonary Malignances; Interventional Bronchoscopy; Bollinger CT; Mathur PN; Vol 30; Karger; 2000; Pag: 187 - 196.
62. Albelda SM, Wiewrodt R, Sterman DH. Gene Therapy for Lung Neoplasms; Clinics in Chest Medicine; March 2002; Vol 23; Number 1.

## Práctica médica de calidad y rentable, ¿es posible?

Alfonso Valencia C., MD\*

### ANTECEDENTES

Frederick Winston Taylor a inicios del siglo XX desarrolló la administración científica aplicada a la industria y extendida a todo el sector de servicios con rapidez, bajo el principio de la administración Tayloriana el hombre era una rueda dentro del engranaje productivo y eran los expertos con una educación apropiada y aplicando una serie de reglas los que debían determinar el trabajo; este método, autocrático y rígido estuvo en vigencia por ochenta años; a mediados de los años ochenta, y luego del resurgimiento de la economía Estadounidense y gracias al milagro japonés se adoptan modelos administrativos enfocados a satisfacer la demanda, orientados al cliente y guiando a los directivos a correr riesgos en pos del éxito empresarial. Estos modelos que partían del principio de operar sobre la base de no tener errores desde el inicio de las actividades, tenían como punto de partida la planeación y el diagnóstico institucional en aras de alcanzar el éxito mediante la integración de las áreas, la transformación de los diferentes niveles y la institución del liderazgo.

Con la entrada en boga de los modelos neoliberales en los países desarrollados se adopta en Colombia un modelo de prestación de servicios de salud que parte del supuesto falso de la competencia (no competitividad) como base del desarrollo de las instituciones prestadoras de servicios de salud.

Desde 1990 con la entrada en vigencia de la ley 10 de ese año, donde entre otras modificaciones se establece la estructura de los cargos del sector oficial y la descentralización administrativa del sector de la salud, comienza un devenir trágico de la salud frente a un modelo de competencia abierto, sin regulación real y con muchos perjudicados

A partir de la ley 100 de 1993 la regulación del estado se hace más en pro del usuario por medio de una serie de aseguradores que actúan como intermediarios y que, ante el desconocimiento de los profesionales de la salud permite a estos aseguradores

establecer unos niveles tarifarios que no se conducen con la realidad de los profesionales, por otro lado el creciente número de profesionales concentrados en los municipios más grandes más la migración de la población campesina empeoran el cuadro y obligan a los profesionales a vincularse en instituciones que cada vez reconocen menos valor por su actividad e implementan una serie de medidas de control adoptadas de modelos importados que terminan por derruir un débil modelo de atención achacándole el daño a los profesionales de la salud.

### QUÉ TANTO DE ESTO ERA EVITABLE?

Desde el momento en que se implementaron las reformas, se hizo evidente que los profesionales de la salud y en especial los médicos no estábamos preparados para afrontar el modelo, aquellos pocos que conocían el manejo y el modelo a seguir fueron rápidamente seducidos por los aseguradores dejando a los profesionales en manos de ellos mismos pero con un criterio de productividad primer mundista en un país que ansiaba serlo pero cuyas proyecciones nunca llegaron a ser reales, y cuyas estructuras de atención estaban desdibujadas frente a la realidad nacional. De otro lado la sobre regulación en forma de miles de disposiciones jurídicas pervirtió lo poco bueno que quedaba al punto que son los jueces y magistrados los que formulan y deciden sobre la atención o procedimientos que se le deben realizar a un paciente.

Con ese panorama la debacle era inevitable, la conjunción de desconocimiento, falta de espíritu solidario y el trabajo aislado nos llevaron a la situación actual a partir de la cual debemos retomar el camino de la práctica orientada al paciente y cuya atención nos permita ejercer bajo condiciones dignas y orientadas a el ser médicos.

### COSTOS DE LA NO CALIDAD

Se ha planteado por parte de los estudiosos de las áreas económicas en salud, que no puede haber cali-

\* Especialista en gerencia en servicios de salud. Subdirector científico Hospital Santa Clara.

dad sin conocer los costos, pero es más claro que la no prestación de servicios con parámetros de calidad adecuada eleva los costos finales de la prestación de los servicios.

Aquí debemos considerar varios aspectos:

- La oportunidad de los suministros e insumos necesarios para la prestación del servicio.
- La calidad de los insumos a pesar de un costo relativo mayor de los mismos.
- La suficiencia del personal para atender la demanda de los usuarios.
- La idoneidad de los profesionales, por que no invertir un poco más en aquellos mejor preparados?, hasta qué tanto pueden las instituciones arriesgar en pos del control de los costos asistenciales?
- La suficiencia de disciplinas médicas y no médicas en la atención en salud.
- La alimentación adecuada a la enfermedad del paciente.
- El contar con los servicios de apoyo necesarios y oportunos para la atención o servicios ofrecidos.
- Un modelo adecuado de control de infecciones.
- Un equipo de salud interesado en la investigación.
- Un adecuado sistema administrativo contable.

Si combinamos esos factores podemos observar como el no poder ofrecer una complementación e integralidad altera de manera importante la prestación y el valor final del servicio; aunque suene a Perogrullo, esos factores se dejan a un lado al momento de pensar en la atención, y asumimos que ellas surgen *per se* apareciendo espontáneamente en el momento de mayor necesidad.

El modelo de empresa de salud tradicional orientada a la producción de una actividad al menor costo

posible está sufriendo cambios profundos. Actualmente necesitamos desarrollar empresas que sean flexibles a la demanda y permitan la incorporación de nuevas tecnologías

## **NUEVAS FORMAS DE ORGANIZACIÓN PROFESIONAL**

Derivado de ese cambio al cual fuimos refractarios y al cual las nuevas promociones de profesionales aún no se ajustan, es necesario transformar las organizaciones de profesionales a formas organizativas flexibles, basadas en la autonomía y la responsabilidad de sus integrantes orientadas a obtener resultados de efectividad, satisfacción al usuario e impacto en salud (Tabla1). No es posible que tanto los profesionales como sus instituciones subsistan a la creciente corriente de producción de procesos homogéneos, políticas de reducción de precios (generalmente a expensas de la remuneración del personal de salud) y reorganización de activos; es necesario que iniciemos un cambio en la producción de alto volumen a la producción de alto valor y calidad logrando hacer actividades más efectivas para el paciente con el consiguiente impacto social.

Los cambios demográficos, el envejecimiento de la población, la posibilidad de brindar atención a patologías antes no abordables han incrementado la demanda de servicios por parte de la población, derivando esto en múltiples estrategias para frenar la demanda por parte de los aseguradores; sin embargo, el usuario actual demanda y exige servicios, a sus exigencias en su calidad de cliente se suman aquellas que le permiten una mayor autonomía como responsable de su salud: información, participación y respeto en sus decisiones, escogencia de profesionales e instituciones.

Ese envejecimiento de la población ha derivado en la necesidad de brindar más cuidados a las patologías crónicas, basándose en actividades de prevención primaria y dejando la atención en salud como tal para el enfoque primario de los casos, es aquí donde los modelos de sustitución de modelos eminentemente asistenciales por modelos socio asistenciales permiten desenvolverse en campos aún no invadidos por el exceso de normatividad y en los cuales el impacto es demostrable a mediano y largo plazo.

Se hace necesario adoptar nuevas tecnologías en el desarrollo de las nuevas propuestas, pero como invertir en un mercado tan difícil y fluctuante como el nuestro?. No existe una respuesta clara y única al

Tabla 1. Evolución de los factores estratégicos.

VALORES ESTRATÉGICOS		
		En Lugar de:
OBJETIVO	Legitimación social y realización personal de los profesionales	Financiación y oferta suficiente
PRODUCTO	Servicios accesibles efectivos y de calidad	Incremento de la actividad y la eficiencia
RECURSO	Unidades y equipos de Profesionales	Financiación, equipamiento, centros
ACTIVOS	Profesionales en Salud integrados en la filosofía institucional	Equipos de dirección y gestión
ENERGÍA	Conocimiento y formación de los profesionales, Información útil y suficiente	Regulación
ORGANIZACIÓN	Flexible, descentralizada, instrumental respecto a usuarios y profesionales	Centralizada, divisional, uniforme y jerarquizada.

Fuente: Coopers y Lybrand, El Capital Humano y la Empresa, 1996.

interrogante, los modelos de alquiler y leasing son cada vez más frecuentes, además existen personas dedicadas a desarrollar proyectos de riesgo compartido permitiendo a los profesionales acceder a aquello que anteriormente era sólo para las instituciones más fuertes.

La mayoría de las nuevas formas de organización han basado sus modificaciones en los proveedores directos (medicamentos, insumos) y en la relación entre niveles de complejidad permitiendo perpetuar la falta de integralidad en la atención, criticada por todas las sociedades pero estimulada por los modelos actuales; la aproximación a los sistemas gerenciales de atención, *managed care* por parte de los profesionales, donde la toma de decisiones tiene consideraciones tanto clínicas como de costo – efectividad, además de este modelo estimulado por nuestra persistente adopción de modelos primer mundistas, existen modelos de gestión de patologías, donde se forman grupos de profesionales con un área de experticia a quienes se les asigna el manejo de esa área en una población determinada; gestión de protocolos clínicos en la que mediante protocolos discutidos y aprobados en consenso por aseguradores y profesionales se adoptan las pautas a seguir en la atención de cada paciente. De otro lado tendríamos la gestión y regulación del mercado, de manera que flexibilice las relaciones entre aseguradores y prestadores.

Es necesario que esa autonomía profesional que tanto hemos reclamado esté acompañada de la capacidad de los profesionales para decidir sobre la gestión que la rodea considerando en esa autonomía la gestión y planificación del talento humano, el portafolio de servicios a ofrecer, sin limitaciones territoriales y pudiendo aumentar su capacidad de respuesta según la demanda de los servicios y por último la autonomía de realizar alianzas con otros profesionales o grupos profesionales a manera de consultores, asesores o prestadores de servicios. Situar al médico y su gestión clínica en el centro de la institución incorporándolo a la gestión de los recursos de su propia práctica es una herramienta de gestión organizacional que puede dar frutos para ambos; es momento que esa pirámide de mando se altere por un modelo horizontal de toma de decisiones donde los riesgos asumidos en conjunto y en pos del éxito institucional redunden en bienestar de la empresa y sus empleados.

El planteamiento anterior es imposible de lograr si no se recupera y refuerza la relación Médico - Paciente, la atomización de la atención de los pacientes en diferentes profesionales e instituciones hacen que ese paciente posicionado en su papel de cliente desconfíe de, y evada la atención brindada en un modelo de libre escogencia y libre participación; para alcanzar esta meta debemos delimitar claramente la responsabilidad de la atención primaria y la especializada, previa evaluación y corrección de las deficiencias de cada lado. De otro lado debemos propender por tener



modelos que permitan valorar el uso de la tecnología biomédica según los resultados, tanto en la eficiencia y eficacia de sus servicios como en el impacto en salud que se logre mediante la aplicación de estos recursos.

Entonces sí es posible subsistir en el marco actual, pero debemos posicionarnos como ejecutores de nuestra práctica profesional, debemos fortalecer los sistemas de información y aprender a controlar los costos de la atención en salud, la oportunidad está dada para el resurgimiento de la práctica privada orientada a aquellos usuarios no cubiertos por el sistema y aquellos descontentos con las largas listas y la poca calidez en la atención; en un ambiente donde los aseguradores cada vez son menos y sus condiciones cada vez más estrechas se abre el campo propicio para explorar otras alternativas de práctica que generen impacto en salud y beneficio a los profesionales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alonso B, García Encabo M, Martín Acera S, Violant C. El Equipo dentro del Sistema Sanitario y social En: Dirección del Equipo de Atención Primaria. Másson (en prensa). Arroyo MP, Caso E. Prescripción delegada por especialistas en atención primaria. *Atc Primaria*, 1991; 16:538-542.
- Belenes R, Innovaciones en la Gestión. Nueva Cultura Empresarial en los Servicios Sanitarios. En: Gestión de Hospitales. Cuervo J, Varela J, Belenes R (ed). Barcelona, Vicens Vives, 1994.
- Corella JM. La Gestión de los Servicios de Salud. Madrid, Ediciones Díaz de Santos, 1996.
- Donabedian, Avenis, Exploration in quality assessment and monitoring, Michigan Health Administration Press, School of Public Health, The University of Michigan, 1980.
- El nuevo White Paper. El Sistema de Salud Británico, 1997. [www.insabeb.com](http://www.insabeb.com).
- Escuela Andaluza de Salud Pública. Plan Estratégico de Medicina Interna (Documento interno), 2000. Escuela Andaluza de Salud Pública. Proyecto Desarrollo de la Gestión Clínica' Granada (Documento interno), 1997.
- Fundación Salud, Innovación y Sociedad. Análisis prospectivo Delphi sobre perfil, actitudes, valores y expectativas de los profesionales de Atención Primaria en el siglo XXI, 2000. [www.Fundsis.org](http://www.Fundsis.org). Fundación Salud, Innovación y Sociedad.
- Evolución de la Atención Primaria en el NHS de Reino Unido y en España Jornadas Técnicas. Barcelona, 2000.
- García Encabo M, Martín Acera S, Alonso B. Gestión Clínica en Atención Primaria. En: Gestión Clínica. Temes JL, Parra B (eds). Madrid, McGraw-Hill, 2000.
- Jones J, Wilson A, Parker H, Wynn A, Jagger C, Spiers N, Parker G. Economic evaluation of hospital at home versus hospital care: cost minimization analysis of data from randomized controlled trial. *BMJ*, 1999; 319:1547-50.
- Navarro Y. El debate sobre la separación entre las funciones de financiación y provisión de servicios en el Estado de Bienestar y su relevancia para España. *Gac San*, 1995; 9:202-9.
- Pérez C. Las nuevas tecnologías: una visión de conjunto. En: La Tercera revolución industrial. Buenos Aires, Ed. Rial, 1986.
- Repullo J. Compra de servicios y contratos.- Balance del experimento del mercado interno británico. *RAS*, 1998; Vol. 1 No. 6.
- Saltman R, Figueras J. Reformas Sanitarias en Europa. Análisis de las estrategias actuales, OMS Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
- Toro J. Dirección Estratégica, En Hospital y Empresa, Publicaciones Hospital Universitario San Vicente de Paúl, 2000.
- Varo, Jaime. Gestión estratégica de la calidad en los servicios sanitarios, un método de Gestión Hospitalaria, Madrid, Díaz de Santos, 1994.
- Wilson A, Parker H, Wynn A, Jagger C, Spiers N, Jones J, Parker C. Randomized controlled trial of effectiveness of Leicester hospital at home scheme compared with hospital care. *BMJ* 1999; 3,19:1542-6.
- Working for Patients The Health Service: Caring for the Health Service: Caring for the 1990. White Paper, HMSO, 1989.

## La enfermedad de Chopin

Carlos Awad García, MD.

### SU VIDA Y MÚSICA

El compositor y virtuoso pianista, Frederic Francois Chopin, legado universal para el Piano-forte, nació en Zelazowa-Wola, Polonia, el 1 de marzo de 1810 y murió en París el 17 de octubre de 1849 a los 39 años de edad.

Estudió música con Frederic Ziwna, discípulo de JS Bach. De Chopin dijo Schumann en 1831, cuando tenía 21 años: "quítese el sombrero, caballeros: un genio, me inclino ante el genio espontáneo de Chopin, su noble propósito, su maestría". Su deseo de ser apreciado en el mundo de la música, y también muestra de su personalidad, se nota en su comentario luego de un concierto en Viena cuando tenía sólo 19 años: "si el primer día fui bien recibido, hoy ha sido todavía mejor. En el momento en que salí a escena se oyeron unos bravos, que se repitieron hasta tres veces; también había más público, el segundo éxito fue mejor que el primero: va en crescendo, que es lo que me gusta".

Tuvo una salud muy frágil desde temprana edad, lo que marcó su corta vida. En su correspondencia escribió múltiples veces su estado de salud; una carta fechada en Mallorca el 3 de diciembre de 1838 reflejaba ya su percepción de una muerte cercana: "llevo dos semanas enfermo; agarre un resfriado a pesar de los 18 grados de temperatura y a pesar de las rosas, las naranjas, las palmeras, los higos y los consejos de los tres mejores médicos de la isla. Uno de ellos olió lo que yo había escupido, el segundo dió golpecitos en el sitio desde donde había escupido y el tercero se puso a husmear y escuchar cómo escupía. Uno dijo que estoy a punto de estirar la pata, el segundo que me estoy muriendo y el tercero que me voy a morir".

Nicolás, su padre, era francés, de ocupación bibliotecólogo y profesor; su madre, Justyna, era polaca. Tuvo tres hermanas, Isabella, que murió a los 70 años, mantuvo durante su vida excelente estado de

salud estuvo presente el día de la muerte de Chopin y le acompañó en sus últimos días; Ludwika, quien murió a los 48 años sufrió de infecciones respiratorias recurrentes y Emilia, quien era muy delgada, sufría de tos recurrente y dificultad respiratoria y murió a los 14 años de edad al parecer de tuberculosis. La infancia de Chopin transcurrió en Varsovia, pero en su juventud viajó con frecuencia entre 1829 y 1831 a dar conciertos en Viena, Dresden, Moravia, Praga, Poznan, Berlín, Cracovia, Leipzig y Stuttgart.

Una de las características de la música de Chopin ha sido atribuida a la situación histórica de su tierra natal. Varsovia cae bajo el fuego del ejército ruso en septiembre de 1830, Nicolás I invade con 200.000 hombres el territorio polaco, prolifera el cólera y Chopin quien se encontraba en Stuttgart, expresa en su correspondencia: "no hay palabras que expresen mi pena, como puedo soportar este sentimiento, mi pobre padre debe estar muriéndose de hambre y mi madre no puede comprarle ni siquiera pan"; compone el Estudio en do menor, que llegó a conocerse como el Estudio revolucionario y que se considera como símbolo de tragedia para el compositor. Chopin viaja inmediatamente al París Napoleónico, que encarnaba como ciudad cosmopolita el centro de Europa, allí se encontró con un sistema moderno, con nuevas libertades y con exponentes de una nueva vanguardia, en la literatura: Víctor Hugo, Balzac y Lamartine, en la pintura, Delacroix y en la música, su gran amigo Liszt. Había regresado a la tierra de sus ancestros, pero la Polonia que estaba lejos quedaría inmortalizada en su música. París dio el ambiente que necesitaba el gran músico y se convirtió en el escenario de sus mayores triunfos. Dijo de su habitación: "es una vivienda encantadora; tengo una pequeña habitación bellamente amoblada con caoba y un balcón que da al boulevard desde el cual puedo ver desde Mont-Martre hasta el Panteón". Contemporáneos fueron, Beethoven, quien murió en 1827, Paganini, Weber, Rossini, Franz Schubert, muerto en 1828 a los 31 años, Hector Berlioz, Felix Mendelssohn, Robert Schumann, Franz Liszt, Richard Wagner, y el mismo Giuseppe Verdi, quien nació en 1813 y morirá en 1901.

\* Médico especialista en medicina interna y neumología. Hospital Santa Clara Bogotá.



George Sand (Aurora Dupin) marcará la vida sentimental del músico entre 1837 y 1847, le fue presentada por Liszt y viajaron a Mallorca, donde vivieron como pareja. Chopin se enamoró apasionadamente y mantuvo una relación marcada por celos en tanto que Sand describió sus sentimientos como maternos. La separación ocurrió en 1847 a la que contribuyó la diferente visión que tenían de los problemas políticos y sociales, cuestión importante para Sand pero que no interesaba a Chopin.

La música de Chopin ha sido descrita como el símbolo de libertad y liberación del pueblo polaco, pero también como la encarnación del espíritu, expresión de los sentimientos, los pensamientos y la enfermedad propias. Fue además de virtuoso pianista, compositor de 27 estudios, 25 preludios, 19 nocturnos, 52 mazurcas, 12 polonesas, 4 scherzos, 4 baladas, 2 conciertos, 3 sonatas y 1 fantasía.

## SU ENFERMEDAD

La tuberculosis es la causa atribuida para explicar la enfermedad y muerte de Chopin aún en vida y durante mucho tiempo después y corroborada en la excelente biografía publicada en 2003 por Orga; sin embargo, en la Revista Chest de enero de 1998, Kubba y Young, de Edimburgo publican el artículo titulado *The Long Suffering of Frederic Chopin* donde se hace un recuento muy completo de la enfermedad del músico, su historia familiar y personal, el análisis de los síntomas de la enfermedad crónica, el padecimiento de sus últimos años y días para finalmente plantear el diagnóstico diferencial de la enfermedad y complicaciones. En dicho artículo se discute como la tuberculosis no puede explicar cabalmente la enfermedad de Chopin, no sólo por la interpretación de los síntomas sino también por que se rescatan algunos testimonios históricos de personas cercanas a Chopin y aún del doctor Cruveilhier, médico que practicó la autop-

sia. En dicho artículo se propone que una forma leve de Fibrosis quística o una deficiencia de alfa 1 antitripsina pueden explicar mejor la enfermedad y muerte de Chopin.

Chopin en su niñez fue “enfermizo y delicado”, en la adolescencia presentó síntomas respiratorios, diarrea recurrente y pérdida de peso; en 1826, a los 16 años, presentó seis meses de síntomas respiratorios, cefalea y adenopatías cervicales. En París, en 1831, a los 21 años presentaba dolor torácico, hemoptisis, fiebre y cefalea. En 1835 tuvo bronquitis y laringitis; en 1837 sufrió de influenza (epidemia en París), presentó hemoptisis y permaneció en cama varias semanas. Luego de interpretar el piano tenía que salir al aire ambiente por la disnea. En Mallorca en 1837 era evidente que la salud de Chopin no era buena desde varios años antes, la tos empeoraba y dijo “he estado enfermo como un perro, agarre un resfriado a pesar del calor, estoy rodeado de rosas, naranjas, palmas y arboles de higuera”; por la sospecha e idea de que padecía tuberculosis fue obligado a salir de la casa donde vivía, desinfectarla y quemar los muebles. La comida con grasas le provocaba indigestión y diarrea. De 1839 – 1842 acusó gran deterioro con pérdida de peso (97 lb) y palidez. De 1842 – 1847 de regresó a París era ya incapaz de subir escaleras y según su correspondencia no se bajaba del carruaje. Para 1844 es pintado en una caricatura por Pauline Viardot como con pecho en barril y piernas extremadamente delgadas. De ese mismo año existe una carta de Sand a la hermana Ludwika: “su enfermedad no ha variado grandemente en seis años, en la mañana tose y en el invierno tiene crisis de dos a tres días”. En 1847 sufre de cortas mejorías y largas recaídas. En 1848 Chopin fue descrito como diminuto, delgado y pálido. En “los años solitarios”, de 1847 a 1849 se describe “he estado enfermo 18 días, los doctores me visitan a diario, tengo resfriado, tos, dolor de cabeza y sofocación”, “a duras penas me arrastro, estoy tan cansado como nunca me has visto”, “no puedo ni respirar ni dormir”. En París, en 1849, la enfermedad progresa rápidamente, no puede hablar y cae postrado en cama, padece de dolores articulares y le agobia un sufrimiento terrible. Su conciencia permanece intacta pero para junio 21 presenta edemas; en septiembre dice “me estoy yendo”. En octubre de 1849, su muerte es inminente, padece severos calambres, el 15 de octubre empeora y pierde momentáneamente la conciencia, el 16 de octubre da instrucciones sobre papeles personales, ordena llevar su corazón a Varsovia y que se toque en su funeral el Réquiem de Mozart. Fallece el 17 de octubre. Se tomaron impresiones de cara y manos y su muerte fue informado por París Daily News. La misa se efectuó en La Madeleine el martes 30 de octubre

11 am donde se interpretaron el Requiem de Mozart y su Marcha fúnebre. Fue cremado en Pere Lachaise, y su corazón se encuentra en Varsovia.

Chopin fue tratado por muchos médicos; el doctor Gaubert afirmó que el músico no sufría de tuberculosis y que no tenía una enfermedad infecciosa. El doctor Molin le trató con éxito en muchas ocasiones, del doctor Fraenkel, "el está loco" dijo Chopin. El doctor Jean Cruveilhier muy famoso en Paris y Montpellier y clínico exitoso en tuberculosis, cirugía, anatomía y patología "me mira como con consunción y me ordena descansar" le ve en sus últimos días, le hace la autopsia y le elabora el Certificado de Defunción: Tuberculosis de los pulmones y la laringe. El documento no apareció posteriormente y se supone que se perdió en los incendios de Paris.



Chopin en su lecho de muerto. Kwiatkowski. Dibujo.

El diagnóstico que se plantea alternativo en el artículo de la Revista Chest es si Chopin padecía una enfermedad crónica desde la infancia. Los amigos de Chopin afirmaron que la enfermedad no era una nueva

enfermedad sino la fase aguda de la vieja enfermedad que había sufrido desde los doce años. Jane Stirling, cercana en los últimos años a Chopin le contó a Liszt que Cruveilhier le dijo "la autopsia no revela la causa de la muerte, pero parece que los pulmones estuvieran menos afectados que el corazón, esta es una enfermedad que yo nunca había visto antes". Ludovica Chopin cuenta que el doctor Cruveilhier le dijo que en la autopsia no había consunción, que había cambios pulmonares de muchos años de duración, que el corazón estaba agrandado. Podría en síntesis afirmarse que Chopin padecía síntomas respiratorios recurrentes de tos, disnea y hemoptisis desde la adolescencia; síntomas sistémicos por pobre tolerancia al ejercicio, fatigabilidad, caquexia, pérdida de peso, anemia y edemas; síntomas gastrointestinales por diarrea e intolerancia a las grasas. No presentaba hipocratismo digital. Los diagnósticos alternativos a la tuberculosis y planteados a la luz del análisis de la historia es la probabilidad que Chopin hubiere padecido una deficiencia de alfa 1 antitripsina o mas probable una forma de fibrosis quística, llamativo también por la probable infertilidad del músico.

El nombre de Chopin evoca la imagen de un artista sentimental, uno de los gigantes del período romántico de la música. Su música quedó como un símbolo de su tragedia personal y algunas veces como protesta a la restricción que la enfermedad crónica le impuso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kubba AK, Young M. The long suffering of frederic Chopin. Chest 1998;113:210-216.
2. Orga A. Chopin. Grandes compositores. Ediciones Robinbook, Barcelona. 2003.

## Consideraciones sobre fisiología pulmonar

María Angélica Bazurto, MD\*; Mauricio Durán, MD\*\*; Oscar Alberto Sáenz Morales, MD\*\*.

### ÍNDICES ESPIROMÉTRICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA AÉREA

Un defecto obstructivo puede definirse como una reducción desproporcionada de flujo aéreo máximo en relación al volumen máximo que puede ser exhalado del pulmón (Capacidad Vital Forzada). El cambio más temprano asociado con limitación al flujo en las vías aéreas pequeñas está en la porción terminal del espirograma aun cuando la parte inicial de éste no se afecta. Esto se ve reflejado en el flujo FEF<sub>25</sub> o FEF<sub>25-75%</sub>, sin embargo estos cambios son inespecíficos para enfermedad de vía aérea pequeña y no deben ser usados para diagnosticarla.

El VEF<sub>1</sub>/CVF es la medida más importante para diferenciar un trastorno obstructivo y los flujos espiratorios deben ser considerados sólo después de determinar la presencia y la severidad de la obstrucción.

Definir una relación VEF<sub>1</sub>/CVF fija como límite inferior de lo normal no se recomienda en adultos ya que éste es inversamente proporcional a la edad y a la estatura.

#### Relación VEF<sub>1</sub>/CVF de acuerdo a la edad

VEF <sub>1</sub> /CVF			VEF <sub>1</sub> /VEF <sub>6</sub>		
EDAD	M	F	EDAD	M	F
5	79.8	81.9	5	80	82.2
10	78.7	80.8	10	79.3	81.4
15	77.6	79.7	15	78.5	80.5
20	76.6	78.5	20	77.7	79.7
25	75.5	77.4	25	77	78.9
30	74.4	76.3	30	76.2	78
35	73.3	75.2	35	75.4	77.2
40	72.2	74.1	40	74.7	76.4
45	71.1	72.9	45	73.9	75.5
50	70	71.8	50	73.1	74.7
55	68.9	70.7	55	72.4	73.8
60	67.8	69.6	60	71.6	73
65	66.7	68.4	65	70.8	72.2
70	65.6	67.3	70	70.1	71.3
75	64.5	66.2	75	69.3	70.5
80	63.4	65.1	80	68.5	69.7
85	62.3	63.9	85	67.8	68.8

\* Médico internista neumólogo, Jefe de laboratorio pulmonar - Hospital Santa Clara - Bogotá.

\*\* Médico neumólogo, Instituto de Seguros Sociales - Bogotá.

\*\*\* Médico internista neumólogo - Hospital Santa Clara

El uso de relaciones fijas resultará en un aparente incremento en la prevalencia de un trastorno asociado con la edad o con factores como cigarrillo o exposición ocupacional.

Una aproximación estadísticamente aceptable para establecer los límites inferiores de cualquier medida espirométrica, es definir el quinto percentil como límite inferior de lo normal, esto implica que un 5% de falsos positivos es aceptable.

La severidad de la obstrucción debe ser categorizada por el porcentaje del predicho del VEF<sub>1</sub> (Tabla 1).

Se debe tener precaución interpretando una obstrucción cuando el VEF<sub>1</sub> y la CV están por encima del predicho, ya que este patrón puede ser una variante de sujetos sanos y atletas.

### CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA OBSTRUCCIÓN (ATS)

	VEF <sub>1</sub> (% PREDICHO)
Possible variante normal	> 100%
Obstrucción leve	100-70%
Obstrucción moderada	60-70%
Obstrucción moderadamente severa	50-60%
Obstrucción severa	34-50%
Obstrucción muy severa	< 34%

Índices alternativos en el diagnóstico de obstrucción:

1. VEF<sub>1</sub>/CVF<sub>i</sub> (Capacidad Vital Forzada Inspirada): la Capacidad Vital, el VEF<sub>1</sub> y la relación VEF<sub>1</sub>/CVF son los parámetros básicos utilizados en la interpretación de la espirometría. Aunque la CVF es frecuentemente usada en lugar de la CV es preferible usar la CV más grande, así sea obtenida en la inspiración (CVI), capacidad vital lenta o en espiración forzada (CVF). La CVF está usualmente más reducida que

la CVI o la CV lenta en la obstrucción al flujo aéreo.

2. Respuesta positiva al broncodilatador: cuando se usa el porcentaje de cambio del valor inicial como criterio, la mayoría de las autoridades exigen un 12 a 15% del  $VEF_1$  como necesario para definir una respuesta significativa. Incrementos menores de 8% o menos de 150 ml se consideran variabilidad normal.

La ATS define como respuesta positiva al broncodilatador un cambio mayor o igual al 12% y 200 ml en el  $VEF_1$  o la CVF.

Una espirometría normal de base no debe excluir la prueba con el broncodilatador ya que un 24% de los pacientes tendrán respuesta positiva, indicativa de obstrucción de base.

3. Atrapamiento aéreo: se ha sugerido que una reducción de la CVF en relación a la CV Lenta o a la CVF Inspirada indica atrapamiento aéreo.

4.  $VEF_1/VEF_6$ : se ha propuesto el  $VEF_1/VEF_6$  como reemplazo del  $VEF_1/CVF$  debido a:

A) Es más fácil para el paciente y para el técnico cuando la maniobra dura seis segundos.

B) Se disminuyen los problemas técnicos de la medición de los flujos lentos.

C) El  $VEF_6$  es más reproducible que la CVF en pacientes con obstrucción de la vía aérea.

D) Reduce el tiempo total de la prueba.

E) Acortar la maniobra disminuye el riesgo de síncope.

F) La sensibilidad del  $VEF_1/VEF_6$  es de 95% y la especificidad de 97.5%.

## INFLUENCIA DE LOS VALORES PREDICHOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA OBSTRUCCIÓN

Los valores predichos más utilizados son Morris, Crapo y Knudson, los cuales se basaron en 1000, 250 y 350 pacientes respectivamente. En 1999 se publicaron los resultados del NHANES III en 7429 pacientes, distribuidos en diferentes razas por lo cual se ha recomendado su uso.

Solamente Crapo y NHANES III utilizan el valor de mínimo normal, lo que hace que los otros parámetros subdiagnostiquen la presencia de obstrucción.

## CONCLUSIONES

Preferir la relación  $VEF_1/VEF_6$  para diagnosticar obstrucción utilizando el mínimo normal.

Utilizar los valores normales de NHANES III para americanos mexicanos.

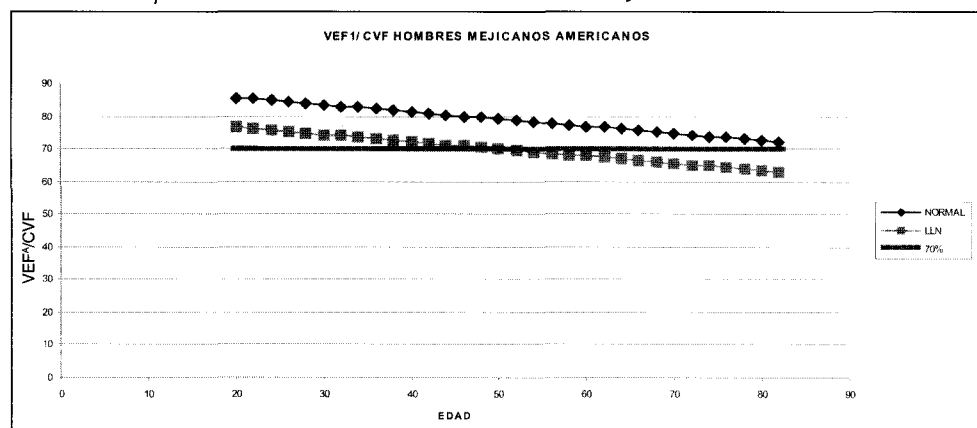
Hacer siempre una espirometría pre y postbroncodilatador, independiente del diagnóstico y de la aparente normalidad de la curva de base.

Diferenciar entre el diagnóstico de EPOC que utiliza un 70% de la relación  $VEF_1/CVF$  de la lectura de una espirometría la cual debe usar los valores mínimo normal según la edad.

Utilizar los criterios de la ATS para respuesta al broncodilatador.

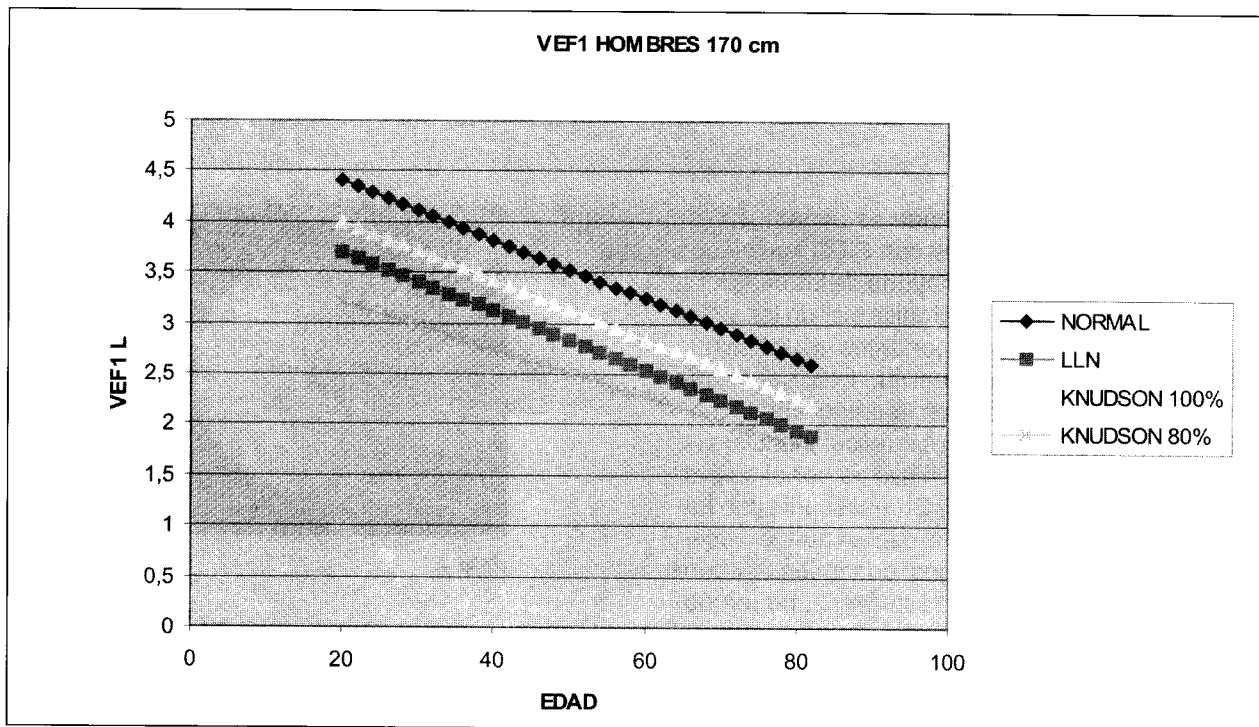
Utilizar los criterios de la ATS para severidad de la obstrucción.

Relación  $VEF_1/CVF$  de acuerdo a la edad en hombres mejicanos - americanos.



Ferguson GT. Office Spirometry for Lung Health Assessment in Adults. CHEST 2000; 117:1146-1161.

**Relación VEF<sub>1</sub> respecto a la edad en hombres adultos.**



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Swanney MP. VEF<sub>6</sub> is an Acceptable Surrogate for FCV in the

Spirometric diagnosis of Airway Obstruction and Restriction. Am J Respir Crit Care Med Volume 162, Number 3 September 2000; 917-919.

## Broncoscopia: imagen y comentarios

### Histoplasmosis diseminada

Pedro Chaparro Mutiz, MD.

La histoplasmosis diseminada es una causa común de infección en pacientes con SIDA, existiendo compromiso pulmonar en la mayoría de los casos. La presentación es subaguda o crónica siendo los síntomas constitucionales más importantes aquellos que sugieran compromiso pulmonar. Los hallazgos radiológicos más comunes son la presencia de infiltrados reticulares pero pueden ser reticulonodulares o alveolares. El diagnóstico definitivo es por el cultivo. Sin embargo, la realización de Broncoscopia con Lavado Broncoalveolar (LBA) en el cual se puede observar la presencia de macrófagos conteniendo abundantes organismos intra citoplasmáticos, puede obviar la realización de otros procedimientos como biopsia. Endoscópicamente, los hallazgos que han sido descritos en esta infección, son los relacionados con *compresión extrínseca* por ganglios mediastinales o hiliares, *lesiones fibróticas* como secuelas, y *lesiones levantadas nodulares*. Describimos, en un paciente con SIDA, la presencia de múltiples lesiones nodulares de aproximadamente 1 mm. de diámetro en la mucosa de todo el árbol bronquial, principalmente en los grandes bronquios (Foto 1) y los lobares (Foto 2), lesiones cuya biopsia confirmaron la presencia de



Foto 1.

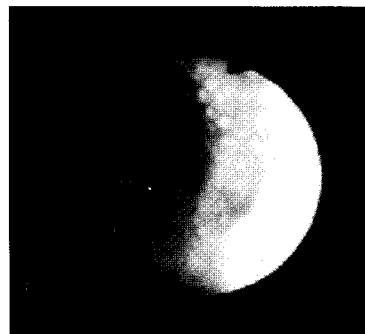


Foto 2.

Histoplasma, al igual que en el LBA. Debe tenerse en cuenta, con esta imagen, aunque poco frecuente, la presencia de otras enfermedades granulomatosas, debiendo siempre ser realizada biopsia.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Castella J. Broncología. Salvat Editores, Barcelona, 1982.
2. Niederman MS. Respiratory infections. Lippincot Williams & Wilkins, Baltimore, 2001.
3. Müller NL, Fraser RS., Kyung SL, Takeshi J. Diseases of the lung. Lippincot Williams & Wilkins, Baltimore, 2003.
4. Oho K, Amemiya R. Practical Fiberoptic Bronchoscopy. Igaku Shoin, N. York, 1980.
5. Prakash U. Bronchoscopy. Raven Press, New York, 1984.
6. Feinsilver H, Fein A. Textbook of bronchoscopy. Williams & Willkins, Baltimore, 1995.
7. Sarosi GA, Davies SF. Fungal diseases of the lung. 1999.

\* Medicina Interna y Neumología, Jefe Servicio de Broncoscopia, Hospital Santa Clara, Bogotá



## Metástasis a músculo esquelético como primera manifestación de sarcoma primario del pulmón. Informe de un caso

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

### RESUMEN

*El carcinosarcoma de pulmón es una neoplasia poco frecuente, que representa menos del 0.3% de los tumores malignos del pulmón.*

*El músculo esquelético es un sitio poco común de localización de metástasis de origen hematológico, siendo su incidencia de aproximadamente un 1%. El tumor primario se localiza en: el colon, el páncreas, el riñón, el estómago, el ovario, el cérvix, la próstata y el pulmón. Los grupos musculares más frecuentemente comprometidos son el diafragma y el iliopsoas.*

*Presentamos el caso de un paciente con carcinosarcoma pulmonar y enfermedad metastásica muscular. No encontramos en la literatura casos similares.*

**Palabras clave:** pulmón, carcinosarcoma, metástasis, músculo esquelético.

### ABSTRACT

*The lung carcinosarcoma is a very infrequent neoplasia, and accounts for less than 0.3% of malignant tumours of the lung.*

*The eskeletal muscle is a noncommon site for metastases localization of hematological spread, its incidence being approximately 1%. The primary tumor is localized at colon, pancreas, kidney, stomach, ovary, prostate, cervix and lung. The muscle groups most common affected are the diaphragm and the iliopsoas.*

*We present a case in wich a pulmonary carcinosarcoma with muscle metastases is found. There are no similar cases in the literature.*

**Key Words:** lung, carcinosarcoma, metastases, eskeletal muscle.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

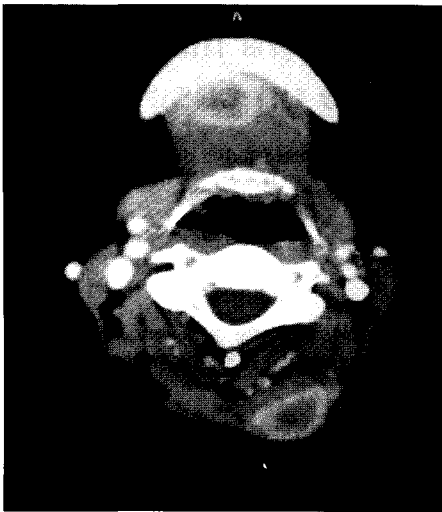
Paciente de sexo femenino, de 70 años de edad, quien consultó por cuadro de tres meses de evolución, consistente en aparición de masas dolorosas en los tejidos blandos del cuello, región submandibular, pared torácica y abdominal. Pérdida de peso no cuantificada. Las tomografías de cuello y abdomen, demostraron múltiples masas con densidad de tejido blando, centro hipodenso, realce anular con el medio de contraste y diámetros comprendidos entre 3 y 30 mm; que comprometían los músculos paraespinales del cuello, geniogloso derecho, glúteos menor, medio y mayor bilateralmente, psoas bilateralmente y

paraespinales derechos a nivel del sacro (Figuras 1, 2, 3, 4). También se encontraron masas de tejidos blandos en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal. La radiografía de tórax evidenció masa parenquimatosa basal derecha (Figura 5 y 5A). Con una impresión diagnóstica de enfermedad metastásica se practicó una tomografía de tórax, que confirmó la presencia de una masa, con densidad de tejido blando, en los segmentos posterior y medial del lóbulo inferior derecho, con diámetro mayor de 70 mm. (Figura 6). En la pared torácica a nivel subescapular derecha, se evidenciaron imágenes nodulares similares a las descritas en la pared abdominal. La biopsia de una de estas lesiones fue informada como metástasis de carcinosarcoma de pulmón (Figuras 7 y 8).

\* Médica Radióloga. Hospital Santa Clara.

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

\*\*\* Médica Patóloga. Hospital Santa Clara.



**Figura 1.** TAC de cuello a nivel de C4, evidenciando lesiones nodulares en los músculos milohioideo, paraespinales y trapecio izquierdos.



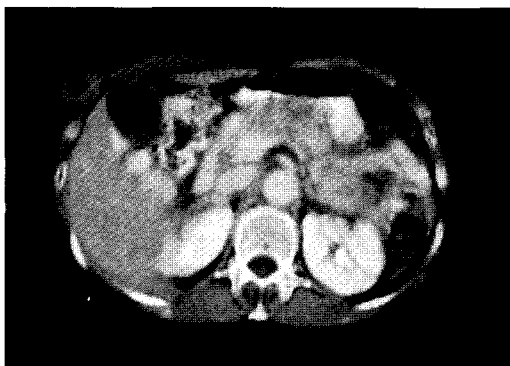
**Figura 4.** TAC de abdomen que evidencia nódulos en el glúteo medio y mayor bilateralmente y nódulos peritoneales.



**Figura 2.** TAC de cuello a nivel de T1, el cual muestra una lesión nodular en los músculos paraespinales derechos.



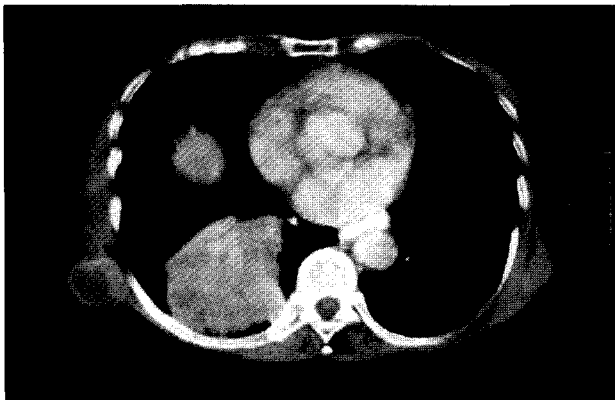
**Figura 5.** Radiografías de tórax PA y lateral que demuestran masa de tejidos blandos de 8 cms de diámetro, localizada en el lóbulo inferior derecho.



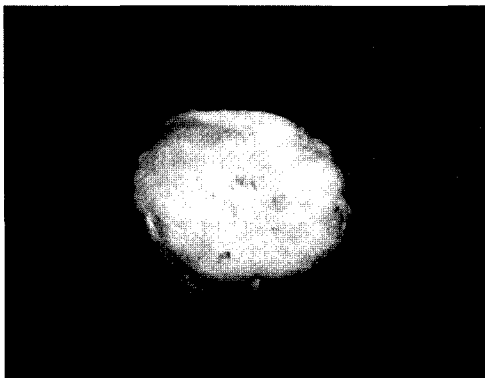
**Figura 3.** TAC de abdomen evidenciando lesión nodular en el músculo oblicuo externo derecho.



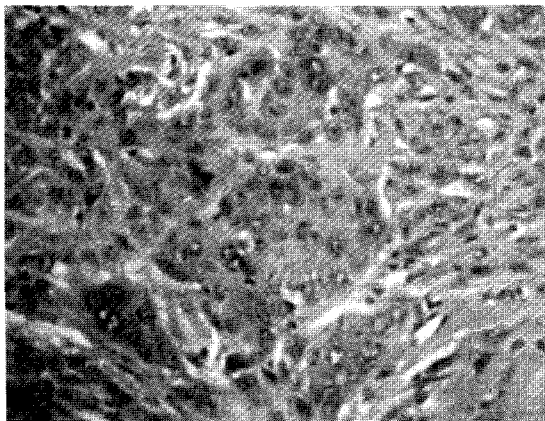
**Figura 5A.** Radiografías de tórax PA y lateral que demuestran masa de tejidos blandos de 8 cms de diámetro, localizada en el lóbulo inferior derecho.



**Figura 6.** TAC de tórax donde se aprecia una masa de densidad de tejidos blandos, heterogénea en el lóbulo inferior derecho y nódulo comprometiendo el músculo dorsal ancho derecho.



**Figura 7.** Masa lobulada de 4,5 x 4 cm, de aspecto fibroso; al corte presenta áreas de necrosis.



**Figura 8.** Foco de carcinoma escamocelular en un estroma sarcomatoso. HE 10x

## DISCUSIÓN

### Carcinosarcoma pulmonar

El carcinosarcoma es un tumor maligno, poco común en el pulmón, caracterizado por la presencia de componente carcinomatoso más frecuentemente del tipo escamocelular (46%), seguido de adenocarcinoma (31%) y en menor proporción carcinoma adenoescamoso (19%); acompañado de componente sarcomatoso que contiene elementos mesenquimales diferenciados tales como cartílago, hueso, músculo esquelético o combinación de estos elementos (1). Esta lesión puede desarrollarse en el útero, el esófago y la piel. (2-5). La relación hombre – mujer es de 7.25:1, con una edad promedio de 55 a 63 años y se describe asociación con el tabaquismo. Las manifestaciones más frecuentes son tos húmeda, dolor torácico y pérdida de peso.

En general, los carcinosarcomas de pulmón han sido clasificados como lesiones centrales endobronquiales (62%) y periféricas 38% (2,5).

La presentación se relaciona con la localización del tumor y está caracterizada por la presencia de atelectasia y neumonitis postobstructiva, con crecimiento local e invasivo en las lesiones centrales. Los tumores periféricos muestran diseminación metastásica temprana a el cerebro, el hígado, las glándulas suprarrenales, el intestino, el páncreas y el corazón, encontrándose un informe de compromiso metastásico a piel (6).

El pronóstico de los pacientes con carcinosarcoma es pobre. La supervivencia luego de su diagnóstico es en promedio de 3 a 16 meses. En la mayoría de los casos existen lesiones recurrentes halladas en las glándulas suprarrenales, los riñones, el hueso y cerebro (4,5).

### Metástasis de carcinomas a músculo esquelético

Aunque el músculo esquelético representa un 50% de la masa corporal total, el compromiso metastásico

es muy raro, postulándose como factores que contribuyen a esta resistencia: la destrucción mecánica de los tumores por el movimiento, pH hostil y la capacidad del músculo para remover el ácido láctico producido por el tumor.

A pesar de estos mecanismos de defensa, se han informado casos de metástasis musculares de neoplasias primarias del páncreas, los riñones, el colon, el pulmón, el estómago y el ovario. Estas lesiones pueden ser descubiertas de manera incidental en los estudios de TC, practicados en forma rutinaria a los pacientes oncológicos.

Clínicamente los pacientes se presentan con masas dolorosas en el sitio de las metástasis, las cuales pueden o no ser palpables al examen físico.

La presentación descrita en TAC consiste en masas intramusculares, con realce anular luego de la administración de medio de contraste e hipoatenuación central en la mayoría de los casos. También se describe realce heterogéneo o menos frecuentemente realce homogéneo de las lesiones. Los

grupos musculares más frecuentemente comprometidos son el diafragma, el iliopsoas y los glúteos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Saha SP, Rogers AG. Pulmonary carcinosarcoma. *J Ky Med Assoc* 2002;100(2):63-5.
2. Koss MN, Hochholzer L. Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(12):1514-26.
3. Wick MR, Ritter JH. Sarcomatoid carcinomas of the lung: a clinicopathologic review. *Am J Clin Pathol* 1997; 108(1):40-53.
4. Bull J, Grimes O. Pulmonary carcinosarcoma. *Chest* 1974; 65(1):9-12.
5. Davis M, Eagan R. Carcinosarcoma of the lung: Mayo clinic experience and response to chemotherapy. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:598-603.
6. Muñoz A, Perez J. Pulmonary carcinosarcoma with skin metastasis. *An Med Interna* 2002; 19(11):586-8.
7. Pretorius E, Fishman E. Helical CT of skeletal muscle metastases from primary carcinomas *AJR* 2000; 19(11):586-8.