

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO
COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**



**“PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO EN DERRAME PLEURAL
MALIGNO”**

TESIS: MONOGRAFÍA MÉDICA

**PRESENTADA A LAS AUTORIDADES DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE
SAN MARCOS.**

POR:

KATHERINE MICHELLE BARRIOS GUZMÁN.

**PREVIO A CONFERIRSELE EL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO EN EL GRADO
DE LICENCIATURA.**

ASESOR:

**DR. OTTO RUBIERE OROZCO FUENTES
NEUMÓLOGO.**

COL. NO. 17177

REVISOR:

**DR. MIGUEL ÁNGEL VELÁSQUEZ OROZCO
COL. NO. 16517**

COORDINADOR DE COTRAG

**PHD. DR. JUAN JOSÉ AGUILAR SÁNCHEZ.
EXPERTO EN INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN.
COL. NO. 2,343**

SAN MARCOS, NOVIEMBRE, 2024.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**AUTORIDADES UNIVERSITARIAS
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO**

DIRECTOR: MsC. Juan Carlos López Navarro

SECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO: Licda. Astrid Fabiola Fuentes M.

REPRESENTANTE DOCENTES: Ing. Agr. Roy Walter Villacinda M.

REPRESENTANTE ESTUDIANTIL: Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón

REPRESENTANTE ESTUDIANTIL: Br. Luis David Corzo Rodríguez

**CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN ACADÉMICA

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Académico
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales	Coordinador Carrera de Técnico en Producción Agrícola e Ingeniero Agrónomo con Orientación en Agricultura Sostenible.
Lic. Antonio Ethel Ochoa López	Coordinador Carrera de Pedagogía y Ciencias de la Educación.
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruíz	Coordinadora Carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura.
Ing. Víctor Emanuel Fuentes López	Coordinador Carrera de Administración de Empresas, Técnico y Licenciatura.
Lic. Mauro Estuardo Rodríguez Hernández	Coordinadora Carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en Ciencias Jurídicas y Sociales.
Dr. Byron Geovany García Orozco	Coordinador Carrera de Médico y Cirujano.
Lic. Nelson de Jesús Bautista López	Coordinador Pedagogía extensión San Marcos.
Licda. Julia Maritza Gándara González	Coordinadora extensión Malacatán.

Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez	Coordinadora extensión Tejutla
Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista	Coordinador extensión Tacaná
PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Instituto de Investigaciones.
Lic. Mario René Requena	Coordinador de Área de Extensión.
Ing. Oscar Ernesto Chávez Angel	Coordinador Carrera de Ingeniería Civil.
Lic. Carlos Edelmar Velásquez González	Coordinador Carrera de Contaduría Pública y Auditoría.
Ing. Miguel Amílcar López López	Coordinador extensión Ixchiguán.
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo	Coordinador Carrera de Profesorado Bilingüe Intercultural.
Lic. Yovanu Alberto Cux Chan	Coordinador Carreras Sociología, Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales.

COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

COORDINADOR DE LA CARRERA			Dr. Byron Geovany García Orozco
COORDINADOR DE CIENCIAS BÁSICAS			Ing. Genner Alexander Orozco González
COORDINADOR DE CIENCIAS SOCIALES			Licda. María Elisa Escobar Maldonado
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN			PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez
COORDINADOR DE CIENCIAS CLÍNICAS			Dra. María Elena Solórzano de León

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

PRESIDENTE	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez
SECRETARIA	Licda. María Elisa Escobar Maldonado
SECRETARIO	Ing. Genner Alexander Orozco González
	Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruíz
	Dra. María Elena Solórzano de León
	Dra. María Rebeca Bautista Orozco
	Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez
	Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor
	Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez
	Dr. Byron Geovany García Orozco
	Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez
	Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez
	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda M.
	Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco
	Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco
	Dr. Allan Cristian Cifuentes López
	Dr. José Manuel Consuegra López
	Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez
	Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco
	Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

TRIBUNAL EXAMINADOR

DIRECTOR	MsC. Juan Carlos López Navarro.
COORDINADOR ACADÉMICO	PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez.
COORDINADOR DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO	Dr. Byron Geovany García Orozco
ASESOR	Dr. Otto Rubiere Orozco Fuentes
REVISOR	Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 17 de agosto de 2,024

Comisión de Trabajos de Graduación
Centro Universitario de San Marcos
Carrera: Medico y Cirujano

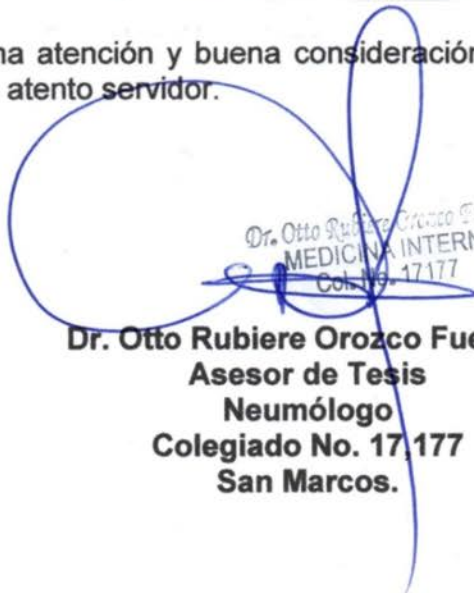
Respetables integrantes de la comisión:

Atentamente me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la asesoría del trabajo de graduación titulado **“PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO EN DERRAME PLEURAL MALIGNO”** de la estudiante: **KATHERINE MICHELLE BARRIOS GUZMÁN**, carné No. **201742186**.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Graduación de tesis de la Carrera Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre particular, como su atento servidor.


Dr. Otto Rubiere Orozco Fuentes
MEDICINA INTERNA
Colegiado No. 17177

Dr. Otto Rubiere Orozco Fuentes
Asesor de Tesis
Neumólogo
Colegiado No. 17177
San Marcos.



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 18 de septiembre de 2,024

Comisión de Trabajos de Graduación
Centro Universitario de San Marcos
Carrera: Medico y Cirujano

Respetables integrantes de la comisión:

Atentamente me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la revisión del trabajo de graduación titulado **“PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO EN DERRAME PLEURAL MALIGNO”** de la estudiante: **KATHERINE MICHELLE BARRIOS GUZMÁN**, carné No. **201742186**.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Graduación de tesis de la Carrera Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.


Dr. Miguel Angel Velásquez Orozco
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 16,517

Dr. Miguel Angel Velásquez Orozco
Revisor de Tesis
Colegiado No. 16,517
San Marcos.



LA INFRASCrita SECRETARIA DEL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 0116-2024, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

ACTA No. 116-2024

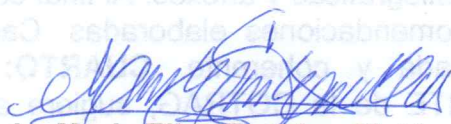
En la ciudad de San Marcos, siendo las catorce horas, del día viernes treinta y uno de octubre del año dos mil veinticuatro, reunidos en el salón Pérgolas del Restaurante Cotzic de la Ciudad de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, **PRESIDENTE** e integrante de la terna de evaluación y quién suscribe Ing. Genner Alexander Orozco González, **SECRETARIO**, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Ing. Genner Alexander Orozco González, Dr. Allan Cristian Cifuentes Lopez, Dr. José Manuel Consuegra López, y Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez; la estudiante **KATHERINE MICHELLE BARRIOS GUZMÁN**, quien se identifica con el número de carnet dos mil diecisiete, cuarenta y dos mil, ciento ochenta y seis (**201742186**), para motivos de la presente se le denominará **SUSTENTANTE**; Dr. Otto Rubiere Orozco actúa como **ASESOR** y Dr. Miguel Ángel Velásquez que actúa como **REVISOR** del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: **PRIMERO**: Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación del Seminario 2 de la **SUSTENTANTE KATHERINE MICHELLE BARRIOS GUZMÁN**, previo a autorizar el Informe Final de Trabajo de Graduación denominado: "**PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO EN DERRAME PLEURAL MALIGNO**" **SEGUNDO**: APERTURA: El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y a explicar los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 a la **SUSTENTANTE** y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. **TERCERO**: La **SUSTENTANTE** presenta el título del Trabajo de Graduación: "**PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO EN DERRAME PLEURAL MALIGNO**"; presenta la hoja de vida de su asesor y revisor y explica las razones de cómo elaboró el título de la Monografía Médica, el vídeo de aproximación al problema, árbol de problemas, causas directas e indirectas, efectos y sub-efectos del problema,, objetivos, explica cada uno de los siete capítulos del contenido del Informe Final del Trabajo de Graduación, metodología del trabajo, cronograma, conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas y anexos. Al final compara los objetivos con cada una de las conclusiones y recomendaciones elaboradas. Cada uno de los aspectos fue presentado de manera ordenada y coherente. **CUARTO**: Luego de escuchar a la **SUSTENTANTE**, El **PRESIDENTE** de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora someter a interrogatorio a la **SUSTENTANTE**, por lo cual, la Dra. Lourdes Orozco, felicita a la sustentante, hace observaciones sobre las conclusiones que debe mejorar; Dr. José Consuegra felicita a la **SUSTENTANTE** y sugiere agregar algunas abreviaciones dentro del documento; Dr. Allan Cifuentes felicita a la **SUSTENTANTE** y hace algunas sugerencias sobre las recomendaciones; el Ing. Genner Alexander Orozco González felicita a la **SUSTENTANTE** e indica mejorar las conclusiones. El **ASESOR** felicita a la **SUSTENTANTE** sobre todo por el manejo y preparación en el tema estudio; el **REVISOR** felicita a la **SUSTENTANTE** e indica de la importancia de la monografía de estudio. El **PRESIDENTE**, manifiesta que deben de hacerse correcciones sugeridas por la terna de evaluación de la COTRAG. **QUINTO**: El **PRESIDENTE** de la COTRAG, solicita a los miembros de la terna evaluadora la boleta de evaluación para

verificar la calificación obtenida en el Seminario 2 de la SUSTENTANTE para trasladar la nota final y así poder deliberar sobre la APROBACIÓN O REPROBACIÓN del Informe Final de Seminario 2 de Graduación de la SUSTENTANTE. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN empiezan a revisar y a anotar algunos cambios, en los informes que cada miembro tenía previamente, dichas observaciones y recomendaciones son entregadas a la SUSTENTANTE para que proceda a hacer los cambios. **SEXTO:** Se informa a la SUSTENTANTE, ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de OCHENTA Y TRES PUNTOS (83) por lo tanto, se da por APROBADO el Seminario 2. Sin embargo, se le comunica a las partes que previo a la autorización del informe final, deberá hacer los cambios respectivos los cuales deben ser discutidos, revisados, presentados y autorizados por el ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación, comunicarse inmediatamente a la COTRAG. El ASESOR y REVISOR hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan a la SUSTENTANTE por el resultado obtenido. **SÉPTIMO:** En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica a la estudiante que fue APROBADO el SEMINARIO 2 de KATHERINE MICHELLE BARRIOS GUZMÁN, titulado "PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO EN DERRAME PLEURAL MALIGNO". Por lo cual, se AUTORIZA realizar los trámites correspondientes para la aprobación de la orden de impresión del informe final de graduación y trámites de graduación, previamente deberá realizar los cambios sugeridos. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. DAMOS FE.

(FS) Katherine Michelle Barrios Guzmán, Dr. Otto Rubiere Orozco Fuentes, Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco, Dr. José Manuel Consuegra López, Dr. Allan Cristian Cifuentes López, Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez, Ing. Juan José Aguilar Sánchez e Ing. Genner Alexander Orozco González.

A SOLICITUD DE LA INTERESADA SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A LOS CUATRO DÍAS DEL MES DE NOVIEMBRE DEL AÑO DOS MIL VEINTICUATRO.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Licda. María Elisa Escobar Maldonado
Secretaria Comisión de Trabajos de Graduación



CC. archivo

ESTUDIANTE: KATHERINE MICHELLE BARRIOS GUZMÁN
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO.
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.36) del Acta No. 020-2024**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 06 de noviembre de 2024, que dice:

“QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.36) La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-121-2024, de fecha 4 noviembre de 2024, suscrita por el Dr. Byron Geovany García Orozco, Coordinador Carrera Médico y Cirujano, a la que adjunta solicitud de la estudiante: KATHERINE MICHELLE BARRIOS GUZMÁN, Carné No. 201742186, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA “PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO EN DERRAME PLEURAL MALIGNO”**, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinador de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA “PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO EN DERRAME PLEURAL MALIGNO”**, la estudiante: KATHERINE MICHELLE BARRIOS GUZMÁN, Carné No. 201742186, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO.”

Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS



PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez
Coordinador Académico



c.c. Archivo
REOS/ejle

DEDICATORIA

A DIOS

El autor y consumidor de mi fe, porque en su misericordia me permite alcanzar esta meta.

A MI FAMILIA

Por ser parte fundamental de este proceso, por todo su amor, por motivarme a seguir hacia adelante y sobre todo agradezco la compañía que me brindaron en cada fase, los amo mucho.

A EMILIO GUZMÁN, ALFREDO BARRIOS Y MARÍA ELENA GONZÁLEZ

Mis ángeles en el cielo, gracias por amarme y cuidarme, los amo y los voy a extrañar toda mi vida. Y a días de su partida le agradezco a mi abuelita Elena ser un pilar muy importante para poder culminar esta carrera. Sé que desde el cielo festejas conmigo.

A MIS AMIGOS

Por ese apoyo y motivación mutua, por las risas en momentos necesarios, hicieron de este camino un lugar más fácil de andar.

A MI NOVIO

Por su apoyo y compañía durante esta etapa.

A MI ASESOR Y REVISOR

Dr. Otto Orozco y Dr. Miguel Velásquez, por su paciencia, guía y ayuda durante esta investigación.

A MI CASA DE ESTUDIOS

Universidad San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de San Marcos, por darme la oportunidad de formarme e instruirme profesionalmente, a través de docentes capacitados a quienes también agradezco su entusiasmo y dedicación durante mi proceso de formación académica.

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO	No. PÁGINA
1 TÍTULO.....	1
2 RESUMEN	2
3 INTRODUCCIÓN.....	6
4 NOMBRE DEL PROBLEMA	8
5 ÁRBOL DE PROBLEMAS MONOGRAFÍA MÉDICA	9
6 OBJETIVOS	10
6.1 Objetivo general	10
6.2 Objetivos específicos	10
6.2.1 Integrar información reciente sobre los mecanismos fisiopatológicos en derrame pleural maligno.	10
6.2.2 Conocer sobre los métodos diagnósticos de derrame pleural maligno.	10
6.2.3 Clasificar las terapéuticas empleadas para derrame pleural maligno.	10
6.2.4 Describir las complicaciones más frecuentes en derrame pleural maligno. .	10
7 CUERPO DE LA MONOGRAFÍA.....	11
7.1 CAPÍTULO I. SISTEMA RESPIRATORIO.....	11
7.1.1 Anatomía.....	11
7.1.1.1 Tracto respiratorio superior	11
7.1.1.2 Tracto respiratorio inferior	15
7.1.2 Histología	22
7.1.2.1 Cavidad nasal	23
7.1.2.2 Faringe.....	25
7.1.2.3 Laringe.....	25
7.1.2.4 Tráquea.....	25
7.1.2.5 Bronquios.....	26
7.1.2.6 Bronquiolos	27
7.1.2.7 Alvéolo.	27
7.1.3 Fisiología.....	29
7.1.3.1 Presiones Pulmonares:	30
7.1.3.2 Surfactante, tensión superficial y colapso de los alvéolos	31
7.1.3.3 Distensibilidad del tórax y de los pulmones en conjunto.	31

7.1.3.4	Volúmenes y capacidades pulmonares	31
7.1.3.5	Ventilación alveolar	33
7.1.3.6	Circulación pulmonar.....	33
7.1.3.7	Dinámica capilar pulmonar.....	35
7.1.4	Semiología	36
7.1.4.1	Antecedentes personales y familiares	37
7.1.4.2	Examen físico del aparato respiratorio.....	38
7.2	CAPÍTULO II. PLEURA.....	51
7.2.1	Embriología	51
7.2.2	Anatomía.....	52
7.2.3	Fisiología.....	56
7.2.3.1	Presión intrapleural	57
7.2.3.2	Medición de la presión pleural	58
7.2.3.3	Líquido pleural normal:	59
7.2.3.4	Análisis de líquido pleural.....	63
7.2.3.5	Citología, citometría de flujo y biomarcadores relacionados con el cáncer	68
7.3	CAPÍTULO III. DERRAME PLEURAL	69
7.3.1	Epidemiología.....	69
7.3.2	Fisiopatología.....	69
7.3.3	Clasificación	71
7.3.4	Etiología	76
7.4	CAPÍTULO IV. DERRAME PLEURAL MALIGNO.....	78
7.4.1	Epidemiología.....	78
7.4.2	Etiología	79
7.4.3	Fisiopatología.....	80
7.4.3.1	Invasión pleural de la neoplasia maligna.....	80
7.4.3.2	Mecanismos de producción de derrame pleural maligno.....	81
7.4.3.3	Biología celular y molecular en derrame pleural maligno.....	82
7.4.4	Complicaciones.....	84
7.4.4.1	Pulmón no expandible.....	84
7.4.4.2	Derrame Pleural Maligno Refractario.....	86
7.4.5	Pronóstico	87

7.5	CAPÍTULO V. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	89
7.5.1	Diagnóstico	89
7.5.1.1	Según etiología	90
7.5.1.2	Por métodos de imagen y de laboratorio	92
7.5.1.3	Pruebas de diagnóstico	98
7.5.2	Tratamiento	105
7.5.2.1	Técnicas evacuadoras.....	107
7.5.3	Tratamiento sistémico	118
7.5.3.1	Terapia sistémica con fármacos antitumorales	119
7.5.3.2	Radioterapia.....	120
7.5.3.3	Agentes intrapleurales.....	120
7.5.4	Fibrinólisis en DPM	120
7.6	CAPÍTULO VI. CAUSAS DE DERRAME PLEURAL MALIGNO	121
7.6.1	Cáncer de pulmón	121
7.6.1.1	Manifestaciones clínicas.....	121
7.6.1.2	Clasificación:	124
7.6.1.3	Estadificación	126
7.6.2	Mesotelioma pleural	128
7.6.2.1	Etiopatogenia	128
7.6.2.2	Clínica y diagnóstico	130
7.6.2.3	Tratamiento	132
7.6.2.4	Seguimiento y supervivencia	133
7.6.3	Linfomas.....	134
7.6.3.1	Linfomagénesis	134
7.6.3.2	Clasificación	136
7.6.3.3	Diagnóstico y estadificación	137
7.6.3.4	Abordaje terapéutico del linfoma	138
7.7	CAPÍTULO VII. METÁSTASIS PLEURALES.....	140
7.7.1	Cáncer de mama.....	140
7.7.1.1	Factores de riesgo.....	141
7.7.1.2	Anatomía patológica.....	142
7.7.1.3	Regulación tumoral	142

7.7.1.4	Diagnóstico	144
7.7.1.5	Clasificación molecular	147
7.7.1.6	Modalidades de tratamiento	148
7.7.2	Cáncer de ovario	151
7.7.2.1	Histología	152
7.7.2.2	Presentación clínica	153
7.7.2.3	Epidemiología y factores de riesgo.....	153
7.7.2.4	Diagnóstico y pronóstico	154
7.7.3	Cáncer gástrico	155
7.7.3.1	Etiología	155
7.7.3.2	Clasificación	156
7.7.3.3	Clínica	157
7.7.3.4	Diagnóstico y Estadaje	158
8	CONCLUSIONES.....	160
9	RECOMENDACIONES.....	162
10	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	164
11	REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS.....	166
12	ANEXOS	175

ÍNDICE DE FIGURAS

CONTENIDO	No. PÁGINA
Figura 1. Árbol de problemas de monografía médica.	9
Figura 2. Mecanismo patogénico de derrame pleural maligno.....	84
Figura 3. Radiografía de tórax normal	176

ÍNDICE DE TABLAS

CONTENIDO	No. PÁGINA
Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de derrame pleural dependiendo de tipo de exudado o trasudado.	77
Tabla 2. Enfermedades malignas más comunes asociadas con el derrame pleural maligno.	80
Tabla 3. Descriptores T, N y M para la octava edición de la clasificación TNM para el cáncer de pulmón.	126
Tabla 4. Estadificación TNM del cáncer gástrico.....	159
Tabla 5. Cronograma de actividades monografía médica 2023 - 2024.....	164
Tabla 6. Interpretación de una radiografía de Tórax normal.....	175

1 TÍTULO

PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO EN DERRAME PLEURAL
MALIGNO.

2 RESUMEN

El Derrame Pleural Maligno (DPM) es la acumulación de líquido en el espacio pleural, asociado a la presencia de células cancerosas en el líquido y/o tejido pleural, generalmente como causa directa de tumores primarios como cáncer de pulmón, mesoteliomas o linfomas. Tiende a ser de tipo sintomático causando en el paciente disnea, dolor torácico, caquexia, astenia y tos, su manejo es mayormente paliativo, buscando aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.

En la monografía titulada “Presentación, clínica, diagnóstico y manejo del Derrame Pleural Maligno” se desarrolla un análisis sobre esta patología que generalmente prevalece en pacientes oncológicos, esta investigación aborda todos los aspectos claves del Derrame Pleural Maligno, incluyendo su anatomía, fisiología subyacente, diagnóstico por métodos de imagen y procedimientos diagnósticos, así como el tratamiento clínico disponible hasta la actualidad.

El estudio inicia con una descripción del sistema respiratorio, analizando su anatomía, fisiología, histología, fisiología y semiología. Se continúa con una explicación profunda sobre la pleura, detallando su estructura anatómica y funcional, la interacción entre la pleura visceral y parietal para el correcto funcionamiento pulmonar, con un enfoque en el proceso de homeostasis en la cavidad pleural, destacando la importancia del equilibrio entre la formación y reabsorción del líquido pleural y cómo sus alteraciones pueden conducir a patologías graves como el (DPM).

Se describe el fenómeno del derrame pleural, es decir, la acumulación de líquido en el espacio pleural. Describiendo su clasificación en trasudados y exudados ya que estos difieren en su etiología y los enfoques diagnósticos disponibles en la actualidad para su diagnóstico diferencial como la regla de una, dos o tres de líquido pleural y los criterios de Light. Además de abordar específicamente el derrame pleural maligno como una complicación frecuente en pacientes con cáncer metastásico. Se analiza la fisiopatología del derrame y las complicaciones que derivan de la acumulación de líquido

En el diagnóstico y tratamiento, se describen las principales herramientas diagnósticas, como la citología del líquido pleural, biopsias y la toracoscopia médica, Las estrategias de tratamiento, que van desde las toracocentesis terapéuticas, pleurodesis, la inserción de un catéter pleural permanente, hasta el uso de fármacos antitumorales, agentes intrapleurales y la fibrinólisis, que a pesar del creciente avance en estas terapias, el manejo ideal en estos pacientes será que se enfoque en aliviar los síntomas, ser mínimamente invasivo y en mejorar la calidad de vida del paciente.

Finalmente, se describen las causas más comunes, como el cáncer de pulmón, mesoteliomas, linfomas y aquellas que causan metástasis pleurales como el cáncer de mama y ovario, explicando cómo los tumores se diseminan al espacio pleural, provocando derrames que complican aún más el estado clínico de los pacientes oncológicos. Esta monografía ofrece información actualizada de Derrame Pleural Maligno, proporcionando una fuente y referencia para los profesionales del área de salud.

Palabras clave: Citología Pleural, Carcinomatosis Pleural, Toracoscopia, Metástasis Pleural, Pleurodesis.

SUMMARY

Malignant Pleural Effusion (MPE) refers to the accumulation of fluid within the pleural space associated with the presence of malignant cells in the pleural fluid and/or pleural tissue, often as a direct consequence of primary tumors such as lung cancer, mesotheliomas, or lymphomas. It is typically symptomatic, presenting with dyspnea, chest pain, cachexia, asthenia, and cough. The management is predominantly palliative, aimed at alleviating symptoms and improving the patient's quality of life.

The monograph entitled "Presentation, Clinical Features, Diagnosis, and Management of Malignant Pleural Effusion" provides an in-depth analysis of this condition, which is commonly seen in oncology patients. This research encompasses all key aspects of MPE, including its anatomy, underlying physiology, imaging diagnostics, and diagnostic procedures, as well as the current clinical treatment options.

The study begins with a comprehensive overview of the respiratory system, examining its anatomy, physiology, histology, and clinical examination. It then progresses to a detailed exploration of the pleura, emphasizing its anatomical and functional structure, the interaction between the visceral and parietal pleura essential for proper lung function, and focusing on homeostatic processes within the pleural cavity. This section highlights the significance of the balance between pleural fluid formation and absorption and how disruptions can lead to serious pathologies such as MPE.

The phenomenon of pleural effusion is discussed, defining the accumulation of fluid in the pleural space. The classification into transudates and exudates is described, noting differences in their etiology and current diagnostic approaches for differential diagnosis, including the one-, two-, or three-test rule for pleural fluid analysis and Light's criteria. The discussion also specifically addresses malignant pleural effusion as a common complication in patients with metastatic cancer. The pathophysiology of pleural effusion and the complications arising from fluid accumulation are analyzed.

In the diagnosis and treatment section, key diagnostic tools such as pleural fluid cytology, biopsies, and medical thoracoscopy are presented. Treatment strategies are described, ranging from therapeutic thoracentesis and pleurodesis to the insertion of an

indwelling pleural catheter, and the use of antineoplastic drugs, intrapleural agents, and fibrinolysis. Despite advances in these therapies, the optimal management approach for these patients emphasizes symptom relief, minimal invasiveness, and an improved quality of life.

Finally, the most common causes, such as lung cancer, mesotheliomas, lymphomas, and conditions causing pleural metastases like breast and ovarian cancer, are discussed. The text explains how tumors spread to the pleural space, leading to effusions that further complicate the clinical status of oncology patients. This monograph provides updated information on Malignant Pleural Effusion, serving as a resource and reference for healthcare professionals.

Keywords: Pleural Cytology, Pleural Carcinomatosis, Thoracoscopy, Pleural Metastasis, Pleurodesis.

3 INTRODUCCIÓN

El derrame pleural maligno (DPM) se define por la acumulación de una significativa cantidad de exudado en el espacio pleural y la presencia de células malignas en el líquido pleural o por su demostración en el tejido pleural obtenido por diferentes procedimientos (biopsia percutánea, toracoscopia, toracotomía, necropsia). Puede resultar de neoplasias primarias de la pleura o de neoplasias malignas intratorácicas y extratorácicas que alcanzan el espacio pleural por diseminación hematógica, linfática o contigua.⁴

Se estima que anualmente el Derrame Pleural Maligno afecta aproximadamente a 150,000 personas en Estados Unidos y a casi 100,000 personas en Europa. ⁶ Se ha determinado luego del preámbulo investigativo, que esta patología es muy poco investigada en el país, no se cuenta con un registro de datos ni información de casos o la incidencia que representa en el país. Se ve en ello la necesidad de implementar una nueva rama investigativa, que permita que los profesionales de salud tengan acceso a información sobre las causas y efectos que representa el Derrame Pleural Maligno incrementando la certeza en los diagnósticos que realizan.

En su mayoría los derrames pleurales malignos son causados por una enfermedad metastásica, siendo las etiologías más frecuentes el cáncer de pulmón, cáncer de mama y linfomas que representan el 80% de estos. Sin embargo, casi todas las formas de cáncer, incluido el de ovario y estómago, la enfermedad de Hodgkin y la enfermedad no Hodgkin, pueden causar derrame pleural maligno. En un 5-10% de los pacientes no se puede identificar ningún tumor primario.⁴

Los síntomas más frecuentes son disnea, tos seca, dolor pleurítico, pérdida de peso y fiebre. Un porcentaje variable, entre 12% y 23% son asintomáticos. El diagnóstico se hace con la citología del líquido pleural o con biopsias. El mayor rendimiento se obtiene con pleuroscopia o toracoscopia. Hay varias opciones para el manejo de los síntomas, desde el manejo expectante con analgésicos, hasta técnicas evacuadoras. A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer, el tratamiento para Derrame pleural maligno sigue siendo principalmente paliativo, con una media de supervivencia que varía de 3 a 12 meses. ⁴

El tratamiento dado con terapia oncológica con quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia tiene buenos resultados. Sin embargo, es necesario identificar a pacientes oncológicos en estados avanzados, ya que la respuesta a estas intervenciones es escasa. Las terapias evacuadoras constituyen la siguiente línea de manejo entre ellas tenemos las intervenciones pleurales directas, como la pleurodesis, la pleurectomía, el catéter pleural subcutáneo, las toracentesis repetitivas, y la instilación pleural de fibrinolíticos, en casos en que el derrame pleural se encuentra loculado.

Es necesario tener claro que las toracentesis repetidas no son una solución definitiva, aumentan el riesgo de infecciones y no son cómodas para el paciente. La pleurodesis y el uso del catéter pleural tunelizado son alternativas útiles y su elección depende de la expectativa de vida del paciente y la decisión del médico valorando el riesgo/beneficio entre una terapia intervencionista o dirigir un tratamiento paliativo hacia el paciente oncológico.⁷

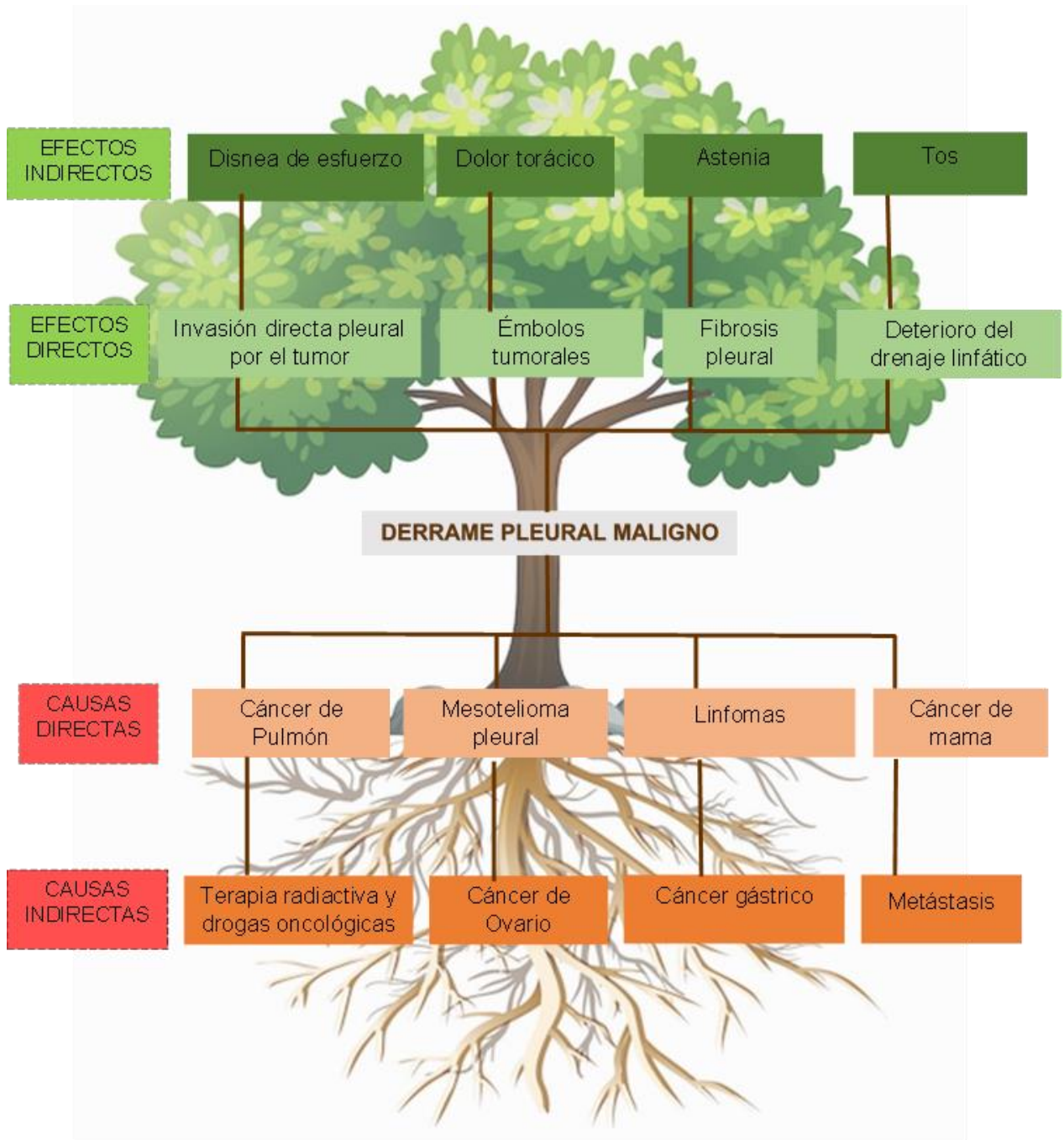
A lo largo de esta revisión se discutirá sobre la fisiopatología del derrame pleural maligno, clasificación, factores de riesgo, etiología, diagnóstico y tratamiento para poder proveer información condensada y certera sobre el Derrame Pleural Maligno, con la finalidad de obtener un abordaje correcto, oportuno e individualizado, que permita brindarle al grupo de residentes de Medicina Interna del Hospital Nacional de San Marcos y a los profesionales de salud del país, una ventana de apoyo, realizar mejores diagnósticos y dirigir tratamientos óptimos relacionados con esta patología.

4 NOMBRE DEL PROBLEMA

“Derrame Pleural Maligno”

5 ÁRBOL DE PROBLEMAS MONOGRAFÍA MÉDICA

Figura 1. Árbol de problemas de monografía médica.



Fuente: elaboración propia, 2024.

6 OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Describir la presentación clínica, diagnóstico y manejo del derrame pleural maligno.

6.2 Objetivos específicos

- 6.2.1 Integrar información reciente sobre los mecanismos fisiopatológicos en derrame pleural maligno.
- 6.2.2 Conocer sobre los métodos diagnósticos de derrame pleural maligno.
- 6.2.3 Clasificar las terapéuticas empleadas para derrame pleural maligno.
- 6.2.4 Describir las complicaciones más frecuentes en derrame pleural maligno.

7 CUERPO DE LA MONOGRAFÍA

7.1 CAPÍTULO I. SISTEMA RESPIRATORIO

7.1.1 Anatomía

El sistema respiratorio está compuesto por las estructuras encargadas del intercambio de gases entre la atmósfera y la sangre. El oxígeno (O₂) es introducido en el cuerpo para ser distribuido a los tejidos, mientras que el dióxido de carbono (CO₂), generado por el metabolismo celular, es expulsado al exterior. Además, este sistema ayuda a regular el pH del cuerpo, protege contra agentes patógenos, sustancias irritantes inhaladas, y permite la vocalización. El intercambio de O₂ y CO₂ entre la sangre y la atmósfera se conoce como respiración externa. Por otro lado, el intercambio de gases entre la sangre de los capilares y las células de los tejidos se denomina respiración interna.

7.1.1.1 Tracto respiratorio superior

Nariz y fosas nasales: La nariz, que es la parte superior del sistema respiratorio, presenta variaciones en tamaño y forma entre las personas. Se proyecta hacia adelante desde la cara, unida a esta por su raíz, situada debajo de la frente. Su dorso se extiende desde la raíz hasta la punta, conocida como vértice. La porción superior de la nariz es ósea y se denomina puente de la nariz, formado por los huesos nasales, parte del maxilar superior y la porción nasal del hueso frontal. La porción inferior es cartilaginosa, compuesta por cartílagos hialinos: cinco principales y varios más pequeños.

Dentro de la nariz se encuentra el tabique nasal, que es en parte óseo y en parte cartilaginoso, dividiendo la cavidad nasal en dos secciones conocidas como fosas nasales. La parte ósea del tabique está compuesta por el hueso etmoides y el vómer, ubicándose en el plano medio de las fosas nasales hasta aproximadamente los siete años de vida, tras lo cual tiende a desviarse hacia uno de los lados, generalmente el derecho. La parte cartilaginosa, conocida como cartílago septal, está formada por cartílago hialino.

Las fosas nasales se abren al exterior a través de dos orificios llamados ventanas nasales, delimitadas externamente por las alas de la nariz, y se comunican con la nasofaringe mediante dos orificios posteriores denominados coanas. Cada fosa nasal presenta un techo, una pared medial, una pared lateral y un suelo. El techo es curvado y estrecho, compuesto por tres huesos: frontal, etmoidal y esfenoidal. El suelo de la nariz es más ancho que el techo y está compuesto por partes de los huesos maxilar y palatino. La pared interna está formada por el tabique nasal óseo y es lisa.

En contraste, la pared externa es rugosa debido a la presencia de tres elevaciones óseas longitudinales: los cornetes nasales superior, medio e inferior. Estos cornetes se proyectan hacia el interior de cada fosa nasal y se curvan hacia abajo, formando canales de paso de aire llamados meatos. Debajo del cornete superior se encuentra el meato superior, donde desembocan los senos etmoidales. Debajo del cornete medio se halla el meato medio, que recibe los senos maxilar y frontal. Bajo el cornete inferior se encuentra el meato inferior, donde desemboca el conducto lácrimo-nasal.

La parte más externa de las fosas nasales está recubierta por piel con pelos cortos y gruesos llamados vibrisas. El resto de las fosas nasales está revestido por una membrana mucosa con epitelio pseudoestratificado columnar ciliado. Las vibrisas atrapan las partículas más grandes presentes en el aire inhalado antes de que lleguen a la mucosa nasal. Las partículas más pequeñas son capturadas por una fina capa de moco producida por las glándulas mucosas del epitelio.

Este moco, junto con las partículas atrapadas, es movido por los cilios hacia la faringe, donde es deglutido e inactivado en el estómago. Además, el aire inhalado se humedece y calienta al pasar por la mucosa nasal antes de continuar por las vías respiratorias. El tercio superior de la mucosa nasal, que se encuentra en el techo y en la parte superior de las paredes interna y externa de las fosas nasales, es la mucosa olfatoria, ya que contiene los receptores sensoriales olfatorios.

Senos paranasales: son cavidades llenas de aire que varían en tamaño y forma entre las personas. Se forman cuando la mucosa de la cavidad nasal se introduce en los huesos del cráneo adyacentes, por lo que están revestidos por una mucosa nasal más delgada y con menos vasos sanguíneos que la que recubre las fosas nasales. Los huesos

que contienen estas cavidades aéreas son el frontal, el etmoides, el esfenoides y el maxilar superior.

Senos frontales: Están ubicados entre las tablas interna y externa del hueso frontal, posteriormente a los arcos superciliares. A partir de los 7 años, son visibles en radiografías. Aunque es común encontrar múltiples senos frontales, lo habitual es que haya un seno derecho y otro izquierdo, que rara vez son de igual tamaño en una misma persona debido a que el tabique que los separa no suele estar en el plano medio. Estos senos varían en tamaño desde unos 5 mm hasta espacios grandes que se extienden lateralmente. Cada seno frontal se comunica con la fosa nasal correspondiente a través del meato medio.

Senos etmoidales: El número de cavidades aéreas en el hueso etmoides varía de 3 a 18 y típicamente no son visibles en radiografías hasta los 2 años. Estos senos desembocan en las fosas nasales a través de los meatos superiores. En los recién nacidos, la mayoría de los senos son rudimentarios o están ausentes, pero durante la infancia y la adolescencia crecen e invaden los huesos cercanos. Este crecimiento es significativo porque modifica el tamaño y la forma de la cara y añade resonancia a la voz. El moco secretado por las glándulas de la mucosa que recubre los senos pasa a las fosas nasales a través de los meatos.

La boca: es la primera parte del tubo digestivo y también sirve para la respiración. Está revestida por una membrana mucosa llamada mucosa oral, la cual tiene un epitelio estratificado escamoso no queratinizado, y está delimitada por las mejillas y los labios. El espacio en forma de herradura entre los dientes y los labios se llama vestíbulo, mientras que el área situada detrás de los dientes es la cavidad oral propiamente dicha.

El techo de la cavidad oral está formado por el paladar, que consta de dos partes: una ósea conocida como paladar duro, compuesta por parte del hueso maxilar superior y los huesos palatinos, y otra parte formada por músculos pares recubiertos de mucosa, llamada paladar blando o velo del paladar. El paladar blando se inserta anteriormente en el paladar duro y tiene una porción posterior libre que termina en una proyección cónica en la línea media, conocida como úvula.

A ambos lados del paladar blando se encuentran dos músculos recubiertos por pliegues verticales de mucosa, que forman los dos pilares anteriores y los dos pilares posteriores del paladar. Estos pilares crean el istmo de las fauces, que es la puerta de comunicación entre la cavidad oral y la parte oral de la faringe, también llamada orofaringe. Hacia la parte anterior, la cavidad oral se comunica con el exterior a través de la abertura de la boca.

La faringe: es un tubo que sigue a la boca y representa el punto de inicio común de los sistemas respiratorio y digestivo. En su parte superior, recibe los orificios posteriores de las fosas nasales o coanas; en su porción media, se encuentra el istmo de las fauces, que es la entrada desde la cavidad oral; y en su parte inferior, se conecta directamente con el esófago. De esta manera, la faringe sirve para dirigir alimentos hacia el esófago y aire hacia la laringe y los pulmones. La faringe se divide en tres partes:

- Nasofaringe: está ubicada detrás de la nariz y por encima del paladar blando.
- Orofaringe: se encuentra detrás de la boca.
- Laringofaringe: está situada detrás de la laringe.

Nasofaringe: Se considera la porción de la faringe que continúa hacia atrás desde las fosas nasales. Está revestida por una mucosa similar a la de la nariz y tiene una función respiratoria. En esta región se encuentran varias agrupaciones de tejido linfóide llamadas amígdalas. En el techo y la pared posterior de la nasofaringe se encuentra la amígdala faríngea, comúnmente conocida como adenoides o vegetaciones. En la pared externa de la nasofaringe se abre la trompa de Eustaquio, que es la conexión entre el oído medio y la nasofaringe.

Detrás de cada uno de estos orificios de la trompa de Eustaquio se encuentran las amígdalas tubáricas. La infección de los adenoides puede propagarse a las amígdalas tubáricas debido a su proximidad, lo que puede causar el bloqueo de la trompa correspondiente y una infección en la cavidad del oído medio, conocida como otitis media. Esto representa un riesgo significativo de pérdida auditiva temporal o permanente.

Orofaringe: Es la parte de la faringe que se encuentra en la boca y tiene una función digestiva, ya que es la continuación directa de la boca a través del istmo de las fauces. Está revestida por una mucosa similar a la de la boca y está delimitada por arriba por el paladar blando, por abajo por la base de la lengua (donde se encuentra una colección de tejido linfoide llamada amígdala lingual), y por los lados por los pilares del paladar anteriores y posteriores. Entre estos pilares, en cada lado, se encuentra otra colección de tejido linfoide conocida como amígdalas palatinas, que a menudo se infectan y son popularmente conocidas como anginas.

La parte visible de las amígdalas palatinas no siempre refleja su tamaño real, ya que una gran parte de ellas puede estar oculta detrás de la lengua. Las amígdalas palatinas, lingual y faríngea forman un anillo circular de tejido linfoide en el istmo de las fauces llamado anillo amigdalino o anillo de Waldeyer. Este anillo tiene la importante función de prevenir la propagación de infecciones desde las cavidades nasal y oral hacia los sistemas respiratorio y gastrointestinal.

Laringofaringe: Es la parte de la faringe que se encuentra detrás de la laringe. Está revestida por una membrana mucosa con epitelio plano estratificado no queratinizado y continúa directamente con el esófago. Debido a que la faringe es el punto de convergencia para la vía de los alimentos y el aire, en ocasiones los alimentos pueden pasar accidentalmente hacia la laringe, lo cual provoca tos y sensación de ahogo, el aire puede ingresar al tubo digestivo, lo que resulta en la acumulación de gas en el estómago y provoca eructos. En su parte posterior, se encuentra en relación con los cuerpos de la cuarta a sexta vértebra cervical. ⁴⁴

7.1.1.2 Tracto respiratorio inferior

Tráquea: Es un conducto flexible que se extiende desde el nivel de la vertebra cervical 6 en la parte inferior del cuello hasta el nivel de la vertebra torácica 4 en el mediastino, donde se bifurca en un bronquio principal derecho e izquierdo, la tráquea está reforzada por anillos de cartílago en forma de "C" que están incrustados en su pared. El anillo traqueal inferior tiene una estructura especial en forma de gancho llamada carina, que se proyecta hacia atrás en la línea media, justo entre los puntos de origen de los dos

bronquios principales. La pared posterior de la tráquea está compuesta principalmente por músculo liso, lo que le proporciona la capacidad de contraerse y expandirse para facilitar el paso del aire durante la respiración. ⁴⁵

Árbol bronquial: Dentro de los pulmones, los bronquios principales sufren una ramificación extensa para finalmente dar origen a los bronquiólos de distribución. Los bronquiólos son la parte final de la porción conductora. En conjunto, los bronquios intrapulmonares y los bronquiólos forman el árbol bronquial. En orden secuencial, se incluyen las siguientes estructuras, bronquiolos respiratorios, conductos y sacos alveolares y los alveolos.

- Bronquiolos respiratorios, que tienen una doble función de conducción del aire como en el intercambio gaseoso,
- Conductos alveolares, que son vías aéreas alargadas con paredes formadas exclusivamente por alveolos.
- Sacos alveolares, que son espacios compuestos por grupos de alveolos.
- Alvéolos, que son los principales sitios de intercambio gaseoso. ⁴⁶

Cada bronquio principal entra en la raíz de un pulmón y atraviesa el hilio hasta llegar al propio pulmón. El bronquio principal derecho es más ancho y corto y sigue un curso más vertical a través de la raíz y el hilio en comparación con el bronquio principal izquierdo que es más delgado y largo. Debido a esta disposición, es más común que los cuerpos extraños inhalados tiendan a quedar atrapados con más frecuencia en el lado derecho que en el izquierdo.

En el pulmón, el bronquio principal se divide en bronquios lobares (también llamados bronquios secundarios), cada uno de los cuales suministra un lóbulo pulmonar. En el lado derecho, el bronquio lobular del lóbulo superior se origina directamente dentro de la raíz del pulmón. A su vez, los bronquios lobares se subdividen en bronquios segmentarios (o bronquios terciarios), los cuales irrigan los segmentos broncopulmonares específicos.

Dentro de cada segmento broncopulmonar, los bronquios segmentarios se ramifican en múltiples generaciones de divisiones que finalmente dan lugar a los bronquiolos. Estos bronquiolos continúan subdividiéndose y proporcionan irrigación adicional a las superficies respiratorias más pequeñas. A diferencia de los bronquios, cuyas paredes están reforzadas por placas de cartílago alargadas y discontinuas para mantener su forma abierta, los bronquiolos carecen de cartílago en sus paredes.

Segmento broncopulmonar se define como el área del pulmón que está irrigada por un bronquio segmentario específico y la rama correspondiente de la arteria pulmonar que lo acompaña. En su drenaje venoso las venas pulmonares, en cambio, tienden a seguir un curso diferente, en donde vemos que sus afluentes suelen pasar entre los segmentos y alrededor de los márgenes de los mismos, en una distribución intersegmentaria.

Pulmones: los dos pulmones son esenciales para la respiración y están ubicados a ambos lados del mediastino, rodeados por las cavidades pleurales derecha e izquierda. El aire entra y sale de los pulmones a través de los bronquios principales, que son ramificaciones de la tráquea. Las arterias pulmonares transportan sangre desoxigenada desde el ventrículo derecho del corazón hacia los pulmones, donde se oxigena y a través de las venas pulmonares retorna oxigenada a la aurícula izquierda.

El pulmón derecho típicamente es un poco más grande que el izquierdo debido a que el mediastino medio, que contiene el corazón, sobresale más hacia la izquierda que hacia la derecha. Cada pulmón tiene forma de cono truncado, con una base, un ápice, dos superficies y tres bordes. La base del pulmón descansa sobre el diafragma. El ápice se proyecta por encima de la primera costilla y hacia la raíz del cuello. Las dos superficies incluyen la superficie costal, que está en contacto directo con las costillas y los espacios intercostales de la pared torácica, y la superficie mediastínica, que se apoya contra el mediastino en su parte anterior y la columna vertebral en la posterior y contiene el hilio pulmonar.

Los tres bordes del pulmón incluyen:

- El borde inferior, que es agudo y separa la base de la superficie costal.

- El borde anterior y el borde posterior, que separan la superficie costal de la superficie mediastínica. El borde posterior es liso y redondeado, a diferencia de los bordes anterior e inferior, que son afilados.

Raíz e hilio: La raíz de cada pulmón es una estructura tubular corta que conecta el pulmón con las estructuras del mediastino. Está envuelta por una capa de pleura mediastínica que se refleja sobre la superficie del pulmón como pleura visceral. La región delimitada por este reflejo pleural en la superficie medial del pulmón se conoce como hilio, a través del cual entran y salen las estructuras principales como bronquios, vasos sanguíneos y nervios.

Dentro del hilio pulmonar encontramos:

- Una arteria pulmonar
- Dos venas pulmonares
- Un bronquio principal
- Vasos bronquiales
- Nervios
- Vasos linfáticos

El pulmón derecho: tiene 3 lóbulos y 2 fisuras, normalmente las fisuras en los pulmones permiten que los lóbulos se muevan libremente entre sí, ya que están separados casi hasta el hilio por invaginaciones de pleura visceral. Los pulmones están directamente adyacentes a las estructuras superiores y están contorneados por ellas. El corazón y los vasos principales forman prominencias en el mediastino que contornean las superficies mediastínicas de los pulmones, mientras que las costillas marcan las superficies costales. Estas invaginaciones forman las fisuras:

- Horizontal: separa el lóbulo superior del lóbulo medio.
- Oblicua: separa el lóbulo inferior del lóbulo medio en el pulmón derecho.

Para marcar la posición aproximada de la fisura oblicua en un paciente en respiración tranquila, se puede trazar una línea curva en la pared torácica que comienza

en la apófisis espinosa de la vértebra torácica 4 a nivel de la columna vertebral, cruza el quinto espacio intercostal lateralmente y sigue el contorno de la sexta costilla hacia adelante. La fisura horizontal sigue el cuarto espacio intercostal desde el esternón hasta encontrarse con la fisura oblicua al cruzar la quinta costilla.

Las orientaciones de las fisuras oblicuas y horizontales determinan los puntos donde los médicos deben escuchar los sonidos pulmonares de cada lóbulo. La mayor parte del lóbulo superior está en contacto con la parte superior de la pared anterolateral, y el vértice de este lóbulo se proyecta hacia la raíz del cuello. La superficie del lóbulo medio se encuentra principalmente adyacente a la región anterior inferior. La superficie costal del lóbulo inferior está en contacto con las paredes posterior e inferior. La superficie medial del pulmón derecho está adyacente a varias estructuras importantes del mediastino y la raíz del cuello. Estas estructuras incluyen:

- El corazón
- La vena cava inferior
- La vena cava superior
- La vena ácigos
- El esófago

El pulmón izquierdo: es más pequeño que el derecho y cuenta con dos lóbulos separados por una fisura oblicua, esta línea comienza entre las apófisis espinosas de las vértebras Torácica 3 y Torácica 4, cruza el quinto espacio intercostal lateralmente y sigue el contorno de la sexta costilla hacia adelante. Al igual que en el pulmón derecho, la orientación de la fisura oblicua en el pulmón izquierdo determina los puntos donde se deben escuchar los sonidos pulmonares de cada lóbulo.

La mayor parte del lóbulo superior está en contacto con la parte superior de la pared anterolateral, y el vértice de este lóbulo se proyecta hacia la raíz del cuello. La superficie costal del lóbulo inferior está en contacto con las paredes posterior e inferior. La parte inferior de la superficie medial del pulmón izquierdo tiene una muesca debido a la proyección del corazón hacia la cavidad pleural izquierda desde el mediastino medio.

Desde el borde anterior de la parte inferior del lóbulo superior, una extensión en forma de lengua, llamada llingula del pulmón izquierdo se proyecta sobre la prominencia del corazón. La superficie medial del pulmón izquierdo está adyacente a varias estructuras importantes en el mediastino y la raíz del cuello, incluyendo:

- El corazón
- El arco aórtico
- La aorta torácica
- El esófago

Arterias pulmonares: las arterias pulmonares derecha e izquierda se originan en el tronco pulmonar y llevan sangre desoxigenada a los pulmones desde el ventrículo derecho del corazón, que proviene de la circulación sistémica para su oxigenación. La bifurcación del tronco pulmonar se encuentra a la izquierda de la línea media, justo debajo del nivel de la cuarta y quinta vertebra torácica, y anteroinferiormente a la izquierda de la bifurcación de la tráquea.

Arteria pulmonar derecha: Es más larga que la izquierda y se extiende horizontalmente a través del mediastino. Pasa por delante y ligeramente por debajo de la bifurcación traqueal, delante del bronquio principal derecho y detrás de la aorta ascendente, la vena cava superior y la vena pulmonar superior derecha. La arteria pulmonar derecha entra en la raíz del pulmón y emite una rama grande hacia el lóbulo superior del pulmón y luego se divide para irrigar los lóbulos medio e inferior. Arteria pulmonar izquierda: es más corta que la derecha y se ubica delante de la aorta descendente y detrás de la vena pulmonar superior. Atraviesa la raíz y el hilio del pulmón, donde se ramifica en su interior.

Venas pulmonares: A cada lado, una vena pulmonar superior y una vena pulmonar inferior transportan sangre oxigenada desde los pulmones hacia el corazón, para su consiguiente bombeo por el ventrículo izquierdo a la arteria aorta y su distribución homogénea a todas las partes de nuestro cuerpo, es decir la circulación sistémica. Las venas comienzan en el hilio del pulmón, atraviesan la raíz del pulmón y desembocan directamente en la aurícula izquierda.

Las arterias y venas bronquiales: forman el sistema vascular "nutritivo" de los tejidos pulmonares, incluyendo las paredes y glándulas bronquiales, las paredes de los grandes vasos y la pleura visceral. Estas se interconectan dentro del pulmón con las ramas de las arterias y venas pulmonares. Las arterias bronquiales se originan en la aorta torácica o en una de sus ramas. Una sola arteria bronquial derecha normalmente surge de la tercera arteria intercostal posterior, aunque ocasionalmente puede originarse en la arteria bronquial superior izquierda.

Dos arterias bronquiales izquierdas emergen directamente de la superficie anterior de la aorta torácica, la arteria bronquial superior izquierda a nivel de la vértebra T4, y la inferior, por debajo del bronquio izquierdo. Las arterias bronquiales discurren por las superficies posteriores de los bronquios y se ramifican dentro de los pulmones para irrigar los tejidos pulmonares. Las venas bronquiales drenan en las venas pulmonares o en la aurícula izquierda, así como en la vena ácigos a la derecha o en la vena intercostal superior o vena hemiacigos a la izquierda.

Inervación: las estructuras del pulmón y la pleura visceral reciben irrigación de fibras aferentes viscerales y eferentes, que se distribuyen a través del plexo pulmonar anterior y el plexo pulmonar posterior. Estos plexos interconectados se localizan en las partes anterior y posterior de la bifurcación traqueal y los bronquios principales. El plexo anterior es considerablemente más pequeño que el posterior. Las ramas de estos plexos, que provienen de los troncos simpáticos y los nervios vagos, se extienden a lo largo de las ramas de las vías respiratorias y los vasos.

Eferentes viscerales:

- Nervios vagos: Contraen los bronquiolos.
- Sistema simpático: Dilata los bronquiolos.

Drenaje linfático: Los linfáticos superficiales o subpleurales y profundos del pulmón drenan hacia los ganglios linfáticos traqueobronquiales, que rodean las raíces de los bronquios lobulares y principales, y a los lados de la tráquea. Estos ganglios linfáticos se extienden desde el interior del pulmón, a través del hilio, hasta el mediastino posterior. Los vasos eferentes de estos ganglios pasan hacia arriba a lo largo de la tráquea para

unirse con vasos similares de los ganglios paraesternales y los ganglios braquiocefálicos anteriores a las venas braquiocefálicas en el mediastino superior, para formar el tronco linfático derecho y troncos broncomediastínicos izquierdos. Estos troncos drenan directamente hacia las venas profundas de la base del cuello o hacia el tronco linfático derecho o el conducto torácico. ⁴⁵

7.1.2 Histología

El desarrollo de la porción superior del sistema respiratorio, que contiene a las cavidades nasales, los senos paranasales, la nasofaringe y la bucofaringe, se asocia con el desarrollo de la cavidad bucal. La porción inferior del sistema respiratorio, que contiene la laringe, la tráquea, los bronquios con sus divisiones y los pulmones, se desarrolla en el embrión como una evaginación ventral del intestino proximal llamada divertículo laringotraqueal (respiratorio). Las vías aéreas del sistema respiratorio se dividen en una porción conductora y una porción respiratoria. El epitelio de las vías respiratorias es de origen endodérmico.

Los pulmones se desarrollan a partir del divertículo laringotraqueal del endodermo del intestino proximal y el mesénquima torácico esplácnico circundante. Este divertículo inicial se convierte en el mesénquima torácico esplácnico que rodea el intestino anterior, conforme su extremo distal se agranda, el divertículo forma un corpúsculo pulmonar en forma de bulbo, este se divide en corpúsculo bronquial izquierdo y derecho, que aumentan de tamaño para formar el primordio de los bronquios primarios izquierdo y derecho.

Los corpúsculos bronquiales al igual que el mesénquima torácico circundante se diferencian en bronquios lobares con divisiones progresivas en bronquios segmentarios. Cada bronquio segmentario con su mesénquima circundante, se diferencia y se divide para formar los segmentos broncopulmonares del pulmón. Los cartílagos bronquiales, el músculo liso y otros elementos que constituyen el tejido conjuntivo derivan del mesénquima torácico.

7.1.2.1 Cavidad nasal

Las cavidades nasales son cámaras pares separadas por un tabique óseo y cartilaginoso. El esqueleto de las cavidades nasales está formado por huesos y cartílagos; la mayor parte se encuentra dentro del cráneo a excepción de aquellos de la pequeña región anterior que están encerrados dentro de la nariz. Cada cavidad se comunica por delante con el exterior a través de las narinas (fosas nasales), por detrás con la nasofaringe a través de las coanas y lateralmente con los senos paranasales y el conducto nasolagrimal.

Las cavidades se dividen en tres regiones:

El vestíbulo nasal: forma una parte de la nariz y se comunica por delante con el exterior. Revestido de epitelio estratificado plano que es continua con la piel de la cara y contiene una cantidad variable de vibrisas que atrapan partículas grandes antes de ser transportadas por la corriente de aire al resto de la cavidad. También hay glándulas sebáceas y sus secreciones ayudan a atrapar partículas. Hacia atrás, donde termina el vestíbulo, el epitelio estratificado plano se adelgaza y sufre una transición hasta convertirse en el epitelio pseudoestratificado cilíndrico que caracteriza la región respiratoria, mismo que no posee glándulas sebáceas.

La región respiratoria: que constituye la mayor parte del volumen de las cavidades nasales, tapizada por mucosa respiratoria que contiene epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado en su superficie. La pared medial de la región respiratoria, el tabique nasal, es lisa, pero las paredes laterales son irregulares porque tienen repliegues en forma de crestas llamados cornetes nasales. El epitelio pseudocilíndrico estratificado ciliado de la mucosa respiratoria está compuesto por cinco tipos celulares:

- Células ciliadas: son células cilíndricas altas con cilios que se proyectan dentro del moco que cubre la superficie del epitelio.
- Células caliciformes: sintetizan y secretan moco.
- Células en cepillo, se conocen así a las células de las vías respiratorias que poseen microvellosidades romas cortas.

- Células de gránulos pequeños (células de Kulchitsky): Son células endocrinas del sistema APUD.
- Células basales; son células madres de las que derivan los otros tipos celulares.

La lámina propia de la mucosa respiratoria posee una red vascular extensa que incluye un juego complejo de asas capilares. La disposición de los vasos permite que el aire inhalado se caliente por la sangre que fluye a través de la parte del asa más cercana a la superficie. Región olfatoria: Se encuentra en parte del techo de cada cavidad nasal y, en una extensión variable, en las paredes lateral y medial contiguas. Tapizada por una mucosa olfatoria especializada con una extensión total de sólo unos 10 cm². El epitelio olfatorio está compuesto por los siguientes tipos celulares:

- Células receptoras olfatorias, que son neuronas olfatorias bipolares que ocupan todo el espesor del epitelio y entran en el sistema nervioso central.
- Células de sostén o sustentaculares: proveen sostén mecánico y metabólico a las células receptoras olfatorias. Sintetizan y secretan proteínas fijadoras de sustancias odoríferas.
- Células basales, que son células madres a partir de las cuales se diferencian las nuevas células receptoras olfatorias y las células sustentaculares.
- Células en cepillo, que corresponden al mismo tipo celular que aparece en el epitelio de otras partes de la vía aérea.

Los senos paranasales: son cavidades llenas de aire, cumplen funciones como reducir el peso del cráneo y son extensiones de la región respiratoria de la cavidad nasal y están tapizados por epitelio respiratorio. La superficie de la mucosa de los senos es un epitelio delgado ciliado pseudocilíndrico estratificado que contiene abundantes células caliciformes. El moco producido en los senos es barrido hacia las cavidades nasales por los movimientos ciliares coordinados.

7.1.2.2 Faringe

La faringe comunica la cavidad nasal y la cavidad bucal con la laringe y el esófago, la faringe se sitúa por detrás de estas y se divide regionalmente en nasofaringe y orofaringe, respectivamente. En la pared de la nasofaringe podemos encontrar tejido linfático difuso y nódulos linfáticos. La concentración de los nódulos linfáticos en el límite entre las paredes superior y posterior de la faringe se llama amígdala faríngea.

7.1.2.3 Laringe

Es la parte de la vía aérea que se encuentra entre la orofaringe y la tráquea. Es un sistema tubular complejo formado por placas irregulares de cartílago hialino y elástico (la epiglotis y las apófisis vocales de los cartílagos aritenoides). Revestida de epitelio pseudocilíndrico estratificado ciliado y epitelio estratificado plano. La superficie luminal de las cuerdas vocales verdaderas está cubierta por epitelio estratificado plano, como lo está la mayor parte de la epiglotis, el cual sirve para proteger la mucosa de la abrasión causada por la corriente de aire en movimiento rápido. El resto de la laringe se alinea con el epitelio pseudocilíndrico estratificado ciliado que caracteriza la vía respiratoria. El tejido conjuntivo de la laringe contiene glándulas mucoserosas mixtas que secretan a través de conductos hacia la superficie mucosa de la laringe.

7.1.2.4 Tráquea

La tráquea es un tubo corto y flexible de unos 2,5cm de diámetro y unos 10cm de longitud, se extiende desde la laringe hasta aproximadamente la mitad del tórax, donde se divide en dos bronquios principales. La pared de la tráquea está compuesta por cuatro capas bien definidas: Mucosa, compuesta por un epitelio pseudocilíndrico estratificado ciliado y una lámina propia con fibras elásticas abundantes. Submucosa, compuesta por un tejido conjuntivo apenas más denso que el de la lámina propia. Cartílago, compuesta por cartílagos hialinos con forma de c. Adventicia, compuesta por tejido conjuntivo que adhiere la tráquea a las estructuras contiguas.

El epitelio traqueal es semejante al epitelio seudoestratificado de otras partes de la vía aérea de conducción, pero se caracteriza y diferencia de este por ser una

“membrana basal” gruesa. Los tipos celulares principales que se encuentran en el epitelio traqueal son las células cilíndricas ciliadas, las células mucosas (caliciformes) y las células basales. También hay células en cepillo, pero en pequeñas cantidades, así como células granulares pequeñas.

7.1.2.5 Bronquios

El bronquio derecho es más amplio y mucho más corto que el izquierdo. Al entrar en el hilio pulmonar, cada bronquio principal se divide en bronquios lobares (bronquios secundarios). El bronquio derecho se divide en tres ramas bronquiales lobulares y el izquierdo en dos ramas bronquiales lobulares, una rama para cada lóbulo. El pulmón izquierdo se subdivide en 8 segmentos broncopulmonares y el pulmón derecho en 10 de estos segmentos, por lo tanto, en el pulmón derecho, los bronquios lobares dan origen a 10 bronquios segmentarios (bronquios terciarios); los bronquios lobares del pulmón izquierdo dan origen a 8 bronquios segmentarios.

A medida que los bronquios disminuyen de tamaño a causa de su ramificación, las placas de cartílago se hacen más pequeñas y menos abundantes, mismas que desaparecen en el sitio donde la vía aérea alcanza un diámetro de alrededor de 1mm, y a partir de aquí comienza a llamarse bronquíolo. Los bronquios pueden identificarse por sus placas de cartílago y una capa circular del músculo liso. Dado que el músculo liso forma un estrato separado, o sea, una verdadera capa muscular, puede considerarse que la pared del bronquio tiene cinco capas:

Mucosa, formada por un epitelio pseudoestratificado con la misma composición celular que la tráquea. La altura de las células disminuye a medida que los bronquios reducen su calibre. En las muestras teñidas con H&E, la “membrana basal” es conspicua en los bronquios primarios, pero rápidamente disminuye su espesor y desaparece como estructura definida en los bronquios secundarios. La lámina propia es semejante a la de la tráquea, pero su cantidad disminuyen proporción al diámetro de los bronquios.

Muscular, que es una capa continua de músculo liso en los bronquios mayores. En los bronquios menores está más adelgazada y menos organizada, y puede aparecer discontinua debido a su trayectoria en espiral. La contracción del músculo regula el

diámetro adecuado de la vía aérea. Submucosa, que permanece como un tejido conjuntivo bastante laxo. En los bronquios mayores hay glándulas, así como tejido adiposo. Cartílago, que consiste en placas cartilaginosas discontinuas que se tornan cada vez más pequeñas conforme se reduce el diámetro bronquial. Adventicia, tejido conjuntivo de densidad moderada que se continúa con el conjuntivo de las estructuras contiguas, como las ramas de la arteria pulmonar y el parénquima pulmonar.

7.1.2.6 Bronquiolos

Los ácinos pulmonares son unidades estructurales más pequeñas que forman los lobulillos. Cada ácino consta de un bronquíolo terminal, bronquíolos respiratorios y alvéolos que reciben el aire de él. La unidad funcional más pequeña de la estructura pulmonar es la unidad bronquiolar respiratoria. Los bronquíolos son vías aéreas de conducción que miden 1mm de diámetro o menos. Los bronquíolos de mayor diámetro al principio tienen un epitelio pseudocilíndrico estratificado ciliado, que se transforma gradualmente en un epitelio cilíndrico simple ciliado conforme el conducto se estrecha. Las células caliciformes todavía están presentes en los bronquíolos más grandes, pero faltan por completo en los bronquíolos terminales.

Los bronquíolos de conducción más pequeños, los bronquíolos terminales, están revestidos por un epitelio simple cúbico en el cual hay dispersas células clara entre las células ciliadas. Las células clara están en mayor número mientras que las células ciliadas disminuyen a lo largo del bronquíolo, también aparecen células en cepillo y células de gránulos pequeños. Los bronquíolos respiratorios son la primera parte del árbol bronquial que permite el intercambio gaseoso. Tienen un diámetro reducido y están tapizados por un epitelio cúbico. El epitelio de los segmentos iniciales de los bronquíolos respiratorios contiene células ciliadas y células clara, en la parte distal predominan las células clara, también pueden aparecer células en cepillo y células con gránulos de centro denso.

7.1.2.7 Alvéolo.

Cada alvéolo es una cavidad poliédrica de paredes delgadas que mide unos 0,2mm de diámetro y confluye en un saco alveolar. Los conductos alveolares son vías aéreas alargadas que casi no tienen paredes, sólo alvéolos, como sus límites periféricos.

En los tabiques interalveolares con aspecto de rodetes, hay anillos de músculo liso. Los sacos alveolares son espacios rodeados por cúmulos de alvéolos. Los alvéolos circundantes se abren hacia estos espacios.

El epitelio alveolar está compuesto por células alveolares tipo I y tipo II y en menor número células en cepillo. Células alveolares tipo I o neumocitos tipo I: comprenden el 40% de la totalidad de las células del revestimiento alveolar, son células planas muy delgadas que revisten la mayor parte de la superficie de los alvéolos (95%), unidas entre sí por uniones ocluyentes. Las uniones forman una barrera eficaz entre el espacio aéreo y los componentes de la pared septal, estas células no son capaces de dividirse.

Células alveolares tipo II o neumocitos tipo II: son células secretoras cúbicas que están dispersas entre las células tipo I, pero tienen la tendencia a congregarse en las uniones septales. Constituyen el 60% de las células del revestimiento alveolar, pero debido a su forma diferente, cubren sólo el 5% de la superficie alveolar. Al igual que las células clara, las células tipo II sobresalen dentro del espacio aéreo, poseen fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas que se secreta por exocitosis para formar una cubierta alveolar del agente tensioactivo llamado surfactante, también son progenitoras de las células alveolares tipo I. La hiperplasia de las células alveolares tipo II es un importante marcador de lesión alveolar y reparación de los alvéolos. Las células en cepillo también están en la pared alveolar, pero en una cantidad escasa.

La capa de surfactante producido por las células alveolares tipo II reduce la tensión superficial en la interfaz aire-epitelio. El agente más decisivo para la estabilidad del espacio aéreo es un fosfolípido específico llamado dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), que es la causa de casi todas propiedades reductoras de la tensión superficial del surfactante. Las proteínas del surfactante contribuyen a organizar la capa de esta sustancia y modulan las respuestas inmunitarias alveolares. Estas proteínas son las siguientes:

Proteína surfactante A (SP-A), es la más abundante del surfactante y es responsable de su homeostasis (regula su síntesis y secreción por las células alveolares tipo II), también modula las respuestas inmunitarias contra virus, bacterias y hongos. Proteína surfactante B (SP-B), una proteína importante para la transformación del cuerpo laminar en la delgada película superficial del surfactante, es una proteína organizadora

de surfactante decisiva que es responsable de la adsorción y la diseminación del surfactante sobre la superficie del epitelio alveolar.

Proteína surfactante C (SP-C), esta constituye tan sólo el 1% del surfactante. Contribuye a la orientación de la Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) dentro del surfactante y al mantenimiento de la película delgada dentro de los alvéolos. La Proteína surfactante D (SP-D), también encontrada en el surfactante es una proteína primaria que participa en la defensa del hospedador. Se une a diversos microorganismos (p. ej. bacterias gramnegativas) y a linfocitos.

7.1.3 Fisiología

Ventilación alveolar: Los pulmones se expanden y contraen de dos formas: mediante el movimiento hacia abajo o hacia arriba del diafragma para alargar o acortar la cavidad torácica y mediante la elevación o el descenso de las costillas lo cual aumenta y reduce el diámetro anteroposterior de la cavidad torácica. Durante el primer método una respiración normal se consigue por el movimiento del diafragma. En la inspiración este se contrae y tira hacia debajo de las superficies inferiores de los pulmones.

En la espiración se relaja y el retroceso elástico de los pulmones, de la pared torácica y de las estructuras abdominales comprime los pulmones y expulsa el aire. Durante una respiración forzada las fuerzas elásticas no son capaces de producir una espiración rápida necesaria, la cual se consigue mediante la contracción de los músculos abdominales, que empujan el contenido abdominal hacia arriba contra la parte inferior del diafragma comprimiendo los pulmones.

El segundo método expande los pulmones al elevar la caja torácica, porque en posición de reposo natural, las costillas están inclinadas hacia abajo, permitiendo que el esternón se desplace hacia abajo y atrás hacia la columna vertebral. Sin embargo, cuando la caja costal se eleva, las costillas se desplazan hacia adelante casi en línea recta, de manera que el esternón también se mueve hacia adelante, alejándose de la columna vertebral lo cual hace que el diámetro anteroposterior del tórax sea aproximadamente un 20% mayor durante la inspiración máxima que durante la espiración.

7.1.3.1 Presiones Pulmonares:

Presión alveolar: Cuando la presiones en todas las partes del árbol respiratorio, hasta los alveolos, son iguales a la presión atmosférica que es la presión de referencia cero en las vías aéreas (0cmH₂O), Para que se produzca un movimiento de entrada de aire hacia los alveolos durante la inspiración, la presión en el alveolo debe disminuir hasta un valor ligeramente inferior a la presión atmosférica, (-1cmH₂O). Durante la espiración, la presión alveolar aumenta +1 cmH₂O.

Presión transpulmonar: Es la diferencia de presión que existe en el interior de los alveolos y la que hay en la superficie externa del pulmón (presión pleural), es una medida de las fuerzas elásticas de los pulmones que tiende a colapsarlos en todo momento de la respiración, denominada presión de retroceso. Distensibilidad de los pulmones: Es el volumen al que se expanden los pulmones por cada aumento unitario de presión transpulmonar, la distensibilidad pulmonar de los pulmones en conjunto es en promedio de 200ml de aire/cmH₂O.

Lo que significa que cada vez que la presión transpulmonar aumenta 1cmH₂O, el volumen pulmonar, después de 10 a 20seg, se expande 200ml. Las características de distensibilidad del diafragma están determinadas por las fuerzas elásticas de los pulmones, las cuales se pueden dividir en, fuerzas elásticas del tejido pulmonar en sí mismo y fuerzas elásticas producidas por la tensión superficial del líquido que tapiza las paredes internas de los alvéolos y de otros espacios aéreos pulmonares.

Las fuerzas elásticas tisulares que tienden a producir el colapso del pulmón lleno de aire representan solo aproximadamente un tercio de la elasticidad pulmonar total, mientras que las fuerzas de tensión superficial líquido-aire de los alveolos representan dos tercios, las fuerzas elásticas de la tensión superficial líquido-aire de los pulmones también aumentan mucho cuando no está presente en el líquido alveolar la sustancia denominada surfactante.

7.1.3.2 Surfactante, tensión superficial y colapso de los alvéolos

Tensión superficial: Cuando el agua forma una superficie con el aire, las moléculas de agua de la superficie del agua tienen una atracción especialmente intensa entre sí, por lo que la superficie del agua siempre está intentando contraerse. Este proceso ocurre en la superficie interna de los alveolos, lo que tiende a expulsar el aire de los alveolos a través de los bronquios y al hacerlo hace que los alveolos intenten colapsarse.

Surfactante: Es un agente activo de superficie en agua, reduce la tensión superficial de esta, es secretado por las células epiteliales alveolares tipo II, es una mezcla compleja de varios fosfolípidos, proteínas e iones. Los más importantes son el fosfolípido dipalmitoilfosfatidilcolina, las apoproteínas del surfactante e iones calcio. Los fosfolípidos son responsables de la reducción de la tensión superficial, cumple con esta función porque no se disuelve de manera uniforme, parte de la molécula se disuelve, mientras que el resto permanece sobre la superficie del agua en los alveolos.

7.1.3.3 Distensibilidad del tórax y de los pulmones en conjunto.

Es medida cuando se expanden los pulmones de una persona relajada o paralizada totalmente. Para medir la distensibilidad se introduce aire en los pulmones lentamente mientras se registran las presiones y volúmenes pulmonares, para su medición es necesario casi el doble de presión que para insuflar los pulmones si se extrajeran de la caja torácica. La distensibilidad del sistema pulmón-tórax combinado es casi la mitad que la de los pulmones solos, 110 ml/cmH₂O en comparación con 200 ml/cmH₂O para los pulmones de manera aislada. Cuando los pulmones se expanden hasta alcanzar volúmenes elevados o se comprimen hasta alcanzar volúmenes bajos, las limitaciones del tórax se hacen extremas y la distensibilidad del sistema pulmón tórax combinado puede ser menor del 20% de la de los pulmones solos.

7.1.3.4 Volúmenes y capacidades pulmonares

Volúmenes pulmonares: Iguales al máximo volumen al que se pueden expandir los pulmones. Volumen corriente: es el volumen de aire que se inspira o se espira en cada respiración normal, equivale a 500ml en un adulto sano. Volumen de reserva

inspiratorio: es el volumen adicional de aire que se puede inspirar desde y por encima de un volumen corriente normal cuando la persona inspira con una fuerza plena, es igual a aproximadamente 3000ml.

Volumen de reserva espiratorio: es el volumen adicional máximo de aire que se puede espirar mediante una espirometría forzada después del final de una espiración del volumen corriente normal, en condiciones normales equivale a 1100 ml. Volumen residual: es el volumen de aire que queda en los pulmones después de la espiración más forzada, es en promedio de 1200ml. Capacidades pulmonares: Resulta de la combinación de dos o más volúmenes pulmonares.

Capacidad inspiratoria es igual al volumen corriente más el volumen de reserva inspiratorio, es la cantidad de aire (3500 ml) que una persona puede inspirar, comenzando en el nivel espiratorio normal y distendiendo los pulmones hasta la máxima cantidad. Capacidad residual funcional: es igual al volumen de reserva espiratorio más el volumen residual, es la cantidad de aire que queda en los pulmones al final de una espiración normal (2300 ml).

Capacidad vital: es igual al volumen de reserva inspiratorio más el volumen corriente más el volumen de reserva inspiratorio, es la cantidad máxima de aire que puede expulsar una persona desde los pulmones después de llenar antes los pulmones hasta su máxima dimensión y después espirando la máxima cantidad (4600 ml). Capacidad pulmonar total: es el volumen máximo al que se pueden expandir los pulmones con el máximo esfuerzo posible (5800 ml), es igual a la capacidad vital más el volumen residual.

El volumen respiratorio minuto es la cantidad de aire total que tiende a ser nuevo, este ingresa hacia las vías aéreas en cada minuto y se considera que es igual al volumen corriente multiplicado por la frecuencia respiratoria por minuto. El volumen corriente normal es de aproximadamente 500ml y la frecuencia respiratoria normal es en promedio de 12 respiraciones por minuto, lo que nos da un volumen respiratorio minuto de aproximadamente 6 l/min.

7.1.3.5 Ventilación alveolar

La velocidad con la que la ventilación pulmonar cumple con su función de renovar continuamente el aire en zonas de intercambio gaseoso que incluyen alvéolos, sacos alveolares, conductos alveolares y bronquiolos respiratorios, se denomina ventilación alveolar. La ventilación alveolar por minuto es el volumen total de aire nuevo que entra en los alvéolos y zonas adyacentes de intercambio gaseoso cada minuto. Espacio muerto y su efecto sobre la ventilación alveolar: Se denomina “aire del espacio muerto” a parte del aire que respira una persona y que simplemente llena las vías aéreas como la nariz, la faringe y la tráquea en donde no se produce el intercambio gaseoso, mismo que se expulsa primero durante cada espiración antes que el aire procedente de los alvéolos.

7.1.3.6 Circulación pulmonar.

El pulmón posee dos circulaciones: una circulación de bajo flujo y alta presión, que aporta sangre arterial sistémica y una circulación de alto flujo y baja presión. La circulación de bajo flujo y alta presión aporta sangre arterial sistémica a la tráquea, el árbol bronquial incluyendo bronquiolos terminales, tejidos de sostén del pulmón y capas externas de arterias y venas pulmonares. La circulación de alto flujo y baja presión suministra sangre venosa de todas las partes del organismo a los capilares alveolares en los que se añade el oxígeno (O₂) y se extrae dióxido de carbono (CO₂).

Volumen sanguíneo de los pulmones: El volumen total de la sangre que se encuentra en los pulmones es de aproximadamente cuatrocientos cincuenta ml, mismo que equivale al 9 por ciento del volumen de sangre total de todo el aparato circulatorio, de los cuales se encuentran divididos como: setenta ml de este volumen de sangre está en los capilares pulmonares y el resto se encuentra dividido por igual entre las arterias y venas pulmonares.

Pulmones con reservorio de sangre: En varias situaciones fisiológicas y patológicas la cantidad de sangre de los pulmones puede variar desde tan poco como la mitad del valor normal hasta el doble de lo normal, por ejemplo cuando una persona sopla aire con tanta intensidad que se genera una presión elevada en los pulmones, se pueden

expulsar hasta 250ml de sangre desde la circulación pulmonar hacia la circulación sistémica, una pérdida de sangre desde la circulación sistémica por una hemorragia puede ser compensada parcialmente por el desplazamiento de sangre desde los pulmones hacia los vasos sistémicos.

La insuficiencia cardiaca del lado izquierdo del corazón o el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo a través de la válvula mitral como consecuencia de una estenosis mitral o una insuficiencia mitral hace que la sangre quede estancada en la circulación pulmonar, aumentando a veces el volumen de sangre pulmonar hasta un 100% y produciendo grandes aumentos de las presiones vasculares pulmonares, dado que el volumen de la circulación sistémica es nueve veces el de la circulación pulmonar, el desplazamiento de sangre desde un sistema hacia el otro afecta mucho al sistema pulmonar, generando efectos circulatorios leves.

Gradiente de presión hidrostática de los pulmones sobre el flujo sanguíneo pulmonar regional. En el adulto en posición erguida el punto más bajo de los pulmones está normalmente unos 30cm por debajo del punto más alto, lo que representa una diferencia de presión de 23mmHg, de los cuales aproximadamente 15mmHg están por encima del corazón y 8 por debajo, lo que significa que la presión arterial pulmonar en la porción más elevada del pulmón de una persona que está de pie es aproximadamente 15mmHg menor que la presión arterial pulmonar a nivel del corazón y la presión en la porción más inferior de los pulmones es aproximadamente 8mmHg mayor.

Zonas 1, 2 y 3 del flujo sanguíneo pulmonar. Zona 1: ausencia de flujo durante todas las porciones del ciclo cardiaco porque la presión capilar alveolar local en esa zona del pulmón nunca aumenta por encima de la presión del aire alveolar en ninguna fase del ciclo cardíaco. Zona 2: flujo sanguíneo intermitente, solo durante los picos de presión arterial pulmonar, porque la presión sistólica en ese momento es mayor que la presión del aire alveolar, pero la presión diastólica es menor que la presión del aire alveolar. Zona 3: flujo de sangre continuo, porque la presión capilar alveolar es mayor que la presión del aire alveolar durante todo el ciclo cardíaco.

Normalmente los pulmones solo tienen flujo sanguíneo en las zonas 2 y 3, la zona 2 (flujo intermitente) en los vértices y la zona 3 (flujo continuo) en todas las zonas

inferiores. El flujo sanguíneo a través de la parte apical del pulmón es intermitente, de modo que hay flujo durante la sístole e interrupción del flujo durante la diástole proceso denominado flujo sanguíneo de zona 2. En las regiones inferiores de los pulmones, desde aproximadamente 10cm por encima del nivel del corazón hasta la parte inferior de los pulmones, la presión arterial pulmonar durante la sístole y la diástole es mayor que la presión del aire alveolar, la cual es 0, por tanto, existe un flujo continuo a través de los capilares pulmonares alveolares o flujo sanguíneo de zona 3.

El flujo sanguíneo de zona 1, lo cual indica la ausencia de flujo durante todo el ciclo cardíaco, tiende a presentarse cuando la presión arterial sistólica pulmonar es demasiado baja o cuando la presión alveolar está muy elevada para permitir que haya flujo. Por ejemplo, el ejercicio aumenta el flujo sanguíneo a través de todas las partes de los pulmones, una razón importante del aumento del flujo es que durante el ejercicio las presiones vasculares pulmonares aumentan lo suficiente como para convertir los vértices pulmonares desde un patrón de flujo de zona 2 a un patrón de flujo de zona 3.

Durante el ejercicio intenso el flujo sanguíneo a través de los pulmones puede aumentar entre cuatro y siete veces. Este flujo adicional se acomoda en los pulmones de tres formas: 1. Aumenta el número de capilares abiertos, a veces hasta tres veces. 2. Distiende los capilares y aumenta la velocidad del flujo a través de cada capilar a más del doble. 3. Aumenta la presión arterial pulmonar. La capacidad de los pulmones de acoplarse al gran aumento del flujo sanguíneo durante el ejercicio sin que aumente la presión arterial pulmonar permite conservar la energía del lado derecho del corazón, evitando así un aumento significativo de la presión capilar pulmonar y en la aparición de edema pulmonar.

7.1.3.7 Dinámica capilar pulmonar.

Presión capilar pulmonar: Estimaciones indirectas indican que normalmente tiene un valor medio de 7mmHg, porque la presión auricular izquierda media es de 2mmHg y la presión arterial pulmonar media es de 15mmHg y esta se encuentra en un punto medio de referencia. A partir de estudios histológicos del área transversal total de todos los capilares pulmonares se puede calcular que cuando el gasto cardiaco es normal la sangre

pasa a través de los capilares pulmonares en aproximadamente 0.8s, cuando se aumenta el gasto cardíaco este tiempo se acorta hasta 0.3s, este acortamiento sería mayor si no fuera por el hecho de que se abren capilares adicionales, de esta manera, en una sola fracción de segundo la sangre que pasa a través de los capilares alveolares se oxigena y pierde su exceso de dióxido de carbono.

La dinámica del intercambio de líquido a través de las membranas capilares pulmonares es cualitativamente la misma que en los tejidos periféricos, sin embargo, cuantitativamente hay diferencias importantes. La presión capilar pulmonar es baja, aproximadamente 7mmHg, en comparación con una presión capilar funcional mucho mayor en muchos tejidos periféricos, de aproximadamente 17mmHg. La presión del líquido intersticial del pulmón es ligeramente más negativa que en el tejido subcutáneo periférico.

La presión coloidosmótica del líquido intersticial pulmonar es de aproximadamente 14mmHg, en comparación con menos de la mitad de este valor en la mayoría de los tejidos periféricos. Las paredes alveolares son muy delgadas, y el epitelio alveolar que recubre las superficies alveolares es tan débil que se puede romper si la presión positiva en los espacios intersticiales es mayor que la presión del aire alveolar (mayor de 0mmHg), lo que permite el paso de líquido desde los espacios intersticiales hacia los alvéolos.

¿Qué impide que los alveolos se llenen de líquido en condiciones normales? Los capilares pulmonares y el sistema linfático pulmonar normalmente mantienen una ligera presión negativa en los espacios intersticiales; siempre que aparezca líquido adicional en los alveolos será aspirado mecánicamente hacia el intersticio pulmonar a través de las pequeñas aberturas que hay entre las células epiteliales alveolares, este exceso de líquido es transportado por los linfáticos pulmonares, así los alveolos se mantienen secos, excepto una pequeña cantidad de líquido que se filtra desde el epitelio hacia la superficie del alveolo que lo mantiene húmedo. ⁴⁷

7.1.4 Semiología

Anamnesis de antecedentes respiratorios: Datos personales, la edad del paciente con una afección respiratoria condiciona muchos diagnósticos diferenciales, de igual

manera la consulta por hemoptisis induce sospechas etiológicas muy diferentes si ocurre en un paciente joven, por ejemplo, tuberculosis, estrechez mitral, o en un adulto, por ejemplo, carcinoma broncogénico. La evolución de un paciente y las eventuales complicaciones de enfermedades que aparecen en cualquier grupo etario, como la neumonía, son diferentes según se presenten en jóvenes, adultos o ancianos.

El domicilio, tipo de vivienda y convenientes: sospecha de enfermedades favorecidas por la falta de higiene, pobreza, mala alimentación e incluso la promiscuidad (en el caso de la tuberculosis pulmonar), la hidatidosis, las micosis profundas, como la paracoccidioidomicosis, la coccidioidomicosis y la histoplasmosis se vinculan a la vivienda y su ubicación geográfica. Individuos que viven en alturas mayores de 3000 metros, pueden desarrollar una hipertensión arterial pulmonar moderada, debida a la disminución del tenor de O₂ ambiental (hipertensión pulmonar por anoxia).

Ante un cuadro de neumonía atípica, nunca se dejará de preguntar sobre la presencia de aves en el hogar, por su asociación con psitacosis. La ocupación: nos enfocamos en preguntar sobre la ocupación cuando se tiene la sospecha clínica de enfermedades alérgicas u ocupacionales, por ejemplo, las neumoconiosis, que tiende a presentarse en personas que trabajan en ambientes expuestos al polvo (sílice, asbesto, amianto, berilio, algodón, carbón).

7.1.4.1 Antecedentes personales y familiares

Tabaquismo: Es fundamental interrogar sobre el antecedente de tabaquismo por su asociación con enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC y cáncer de pulmón, debiendo preguntar la edad de comienzo del hábito y la cantidad de cigarrillos por día o fumados al año por el paciente. Es importante recalcar que el humo de la marihuana tiene 3 veces más alquitrán que el del tabaco y un 50% más de carcinógenos y que además se fuman sin filtro y se aspiran profundamente.

Enfermedades anteriores: Ya que situaciones patológicas previas pueden estar estrechamente relacionadas con el motivo de consulta actual, por ejemplo, un paciente que refiere hemoptisis y tiene antecedentes de bronquitis crónica, debemos sospechar en bronquiectasias, pacientes postrados o sometidos a intervenciones quirúrgicas

recientes tienen predisposición a tromboembolismo pulmonar, y las cirugías abdominales tienden a favorecer el desarrollo de atelectasias pulmonares.

Frente a un cuadro de asma bronquial de reciente comienzo, antecedentes como alergias, rinitis, urticaria o eccema puede orientar sobre la etiología de la enfermedad. Ciertos cuadros infecciosos como la gripe, coqueluche o tos ferina y el sarampión pueden llegar a complicarse con una neumonía. Luego de descartar cualquier otra enfermedad del aparato respiratorio, el consumo de fármacos como los IECA, pueden ser la causa de una tos persistente.

Antecedentes familiares: En algunas patologías tiende a ser relevante, un claro ejemplo es la tuberculosis, ya que suelen compartirse los factores predisponentes y es muy frecuente un contagio familiar, por lo que habrá que interrogar sobre algún familiar con tos crónica, hemoptisis o fiebre prolongada. En pacientes con diagnóstico de asma es muy común asociar a otros miembros de la familia con antecedentes de manifestaciones alérgicas, como rinitis, eccema o urticaria.

7.1.4.2 Examen físico del aparato respiratorio.

Topografía torácica: El reconocimiento adecuado permite comprender que cuando se examinan las regiones anteriores, estamos explorando fundamentalmente los lóbulos superiores y cuando evaluamos las regiones posteriores, exploramos los lóbulos inferiores, además gran parte de la superficie del pulmón que se proyecta sobre la región lateral, que por lo común la olvidamos en el examen físico. Además, nos permite referir con precisión la ubicación de los hallazgos semiológicos que constituyen diferentes síndromes clínicos y que pueden afectar áreas localizadas (neumonía de la base derecha), todo un hemitórax (neumotórax) o ser bilaterales y difusos (enfisema pulmonar, enfermedad intersticial).

Se debe reconocer, por inspección y palpación, los reparos anatómicos, siendo estos: Clavículas, Esternón: horquilla, ángulo esternal de Louis, apéndice xifoides, ángulo epigástrico. Mamilas: corresponden en el hombre al cuarto espacio intercostal. Escápulas: espina que su extremo interno corresponde a la tercera vértebra dorsal, y su

ángulo inferior que corresponde a la séptima vértebra dorsal. Apófisis espinosa prominente de la séptima vértebra cervical.

Maniobra para contar las costillas: entre los pulpejos de los dedos índice y medio se reconoce la artista del ángulo esternal de Louis que corresponde a la inserción del segundo cartílago costal en el esternón, por debajo de este y sin perder contacto con la pared torácica, se deslizan los dedos progresivamente hacia afuera, tanto a la derecha como a la izquierda, presionando y contando sobre los espacios intercostales. Si el ángulo de Louis no es apreciable, se palpa la primera costilla inmediatamente por debajo de la extremidad interna de la clavícula, y por debajo de ella se encuentra el primer espacio intercostal. En conjunto con la topografía torácica y los reparos anatómicos permiten una descripción precisa de los hallazgos semiológicos en el tórax, por ejemplo, frente a un derrame pleural, servirán para evaluar su magnitud.

Inspección: Es la primera aproximación al examen físico del paciente, nos permite evaluar alteraciones generales de valor diagnóstico, mencionaremos algunos: Estado de nutrición: pudiendo llegar al grado de caquexia en el carcinoma broncogénico y en la tuberculosis crónica extendida. Cianosis: en labios, regiones malaras, la lengua y la mucosa bucal, en particular sublingual (cianosis central), se sospecha de un mecanismo de insaturación arterial por enfermedad broncopulmonar (bronquitis crónica).

Respiración con labios fruncidos (como inflando un globo): común en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que de esta manera mejora su disnea, esta maniobra disminuye la frecuencia respiratoria, aumenta el volumen corriente, disminuye la PaCO₂ (un 5%), y aumenta la saturación de oxígeno (3%), este tipo de respiración tiene un cociente de probabilidad (CP+2.7), para diagnóstico de EPOC. Aleteo nasal y utilización de músculos esternocleidomastoideos en la crisis asmática.

Facies: abotagado azul, facie característica en el paciente bronquial crónico y en el paciente con síndrome mediastínico se presenta también edema en esclavina. En neumonía neumocócica, eritema malar del lado de la neumonía y herpes zoster labial. Decúbito lateral: suele observarse en los grandes derrames pleurales (hacia el lado del derrame), para aliviar la disnea o facilitar la expansión pulmonar. La contractura lateral (pleurostótonos) ha sido descrita en neoplasias pleuropulmonares con dolor.

Dedos en palillo de tambor (acropaquia): aparecen en situaciones de hipoxia y supuraciones pulmonares crónicas, y en la osteoartropatía hipertrofiante néumica (síndrome de Bam-berger-Marie) como manifestación paraneoplásica en el carcinoma broncogénico. Síndrome de Claude Bernard-Horner (miosis, enoftalmos y disminución de la hendidura palpebral), se observa homolateral a la lesión en los tumores del vértice pulmonar (síndrome de Pancoast-Tobías). Eritema nudoso: puede aparecer en casos de tuberculosis pulmonar.

La inspección del tórax debe comenzar con la observación de la piel, tejido celular subcutáneo y los músculos, que orientará hacia determinadas posibilidades diagnósticas. Nevos en araña en las hepatopatías crónicas y vesículas o costras en el zóster intercostal, cicatrices por cirugías o traumatismos fistulas por osteomielitis costal o actinomicosis, atrofas musculares debidas a procesos pulmonares crónicos (tuberculosis), circulación venosa colateral y edema en esclavina en el síndrome mediastínico, ginecomastia unilateral en el cáncer de pulmón (homolateral a la lesión y de patogenia oscura) y bilateral por hiperestrogenismo (cirrosis hepática) o hiperprolactinemia (medicamentosa, prolactinoma).

Tórax estático: Se procede luego a la evaluación del llamado tórax estático para detectar la presencia de deformaciones de origen congénito o adquirido, las cuales pueden ser. Bilaterales: Tórax en tonel o enfisematoso: que es muy característico del paciente con EPOC, aumentado en todos sus diámetros, especialmente el anteroposterior, que equipara o supera al lateral y da al corte transversal del tórax un aspecto redondeado en vez de ovoide.

Tórax paralítico, plano o tísico: el cual se distingue por un alargamiento del diámetro vertical y una reducción del diámetro anteroposterior. Tórax cifoescoliótico: presenta una deformación la cual es resultado de alteraciones de la columna vertebral. Tórax en embudo o de zapatero o pectus excavatum: es debido al desarrollo anormal del diafragma. Tórax en quilla ó pectus carinatum: es debido al crecimiento desproporcionado de las costillas.

Unilaterales: Este tipo de deformaciones se expresan por abovedamientos y retracciones, se observan principalmente en los niños, ya que mantienen una amplia

elasticidad torácica. En pacientes con un derrame pleural voluminoso o con neumotórax a tensión, se produce el abovedamiento del hemitórax afectado y en sentido inverso se produce la sínfisis pleural, la paquipleuritis y la atelectasia por obstrucción retraen la pared costal.

Tórax dinámico: El análisis del tórax dinámico o de los movimientos del tórax con la respiración permite evaluar el tipo, la frecuencia, la amplitud y el ritmo respiratorio y la presencia de signos de dificultad respiratoria. El tipo de movimientos respiratorios en condiciones normales se presenta con predominio en mujeres, hombres y niños de la siguiente manera: Costal superior en la mujer, costoabdominal en el hombre y abdominal en los niños.

Frecuencia respiratoria: En condiciones normales es de 12 a 24 ciclos por minuto en el adulto con un promedio de 18, se explora mejor colocando la mano sobre el tórax del paciente y contando las respiraciones en por lo menos 30 segundos a 1 minuto. Se denomina taquipnea al aumento de la frecuencia respiratoria que puede ser simple o estar acompañada por una disminución de la amplitud respiratoria o por un aumento de la profundidad respiratoria que incrementa la ventilación/minuto, hablamos entonces de polipnea o hiperpnea.

Se denomina bradipnea a la disminución de la frecuencia respiratoria, puede observarse tras la ingestión de sedantes, en la hipertensión endocraneal y en algunos pacientes en coma. Amplitud respiratoria: Su aumento se denomina batipnea o respiración profunda y su disminución, hipopnea o respiración superficial. Ritmo respiratorio: Indica la regularidad de los ciclos en cuanto a la relación cronológica entre inspiración, espiración y apnea, (lo normal es 3;2;1, respectivamente). Los principales patrones respiratorios anormales son

Respiración periódica de Cheyne-Stokes (ciclopnea): series de respiraciones de profundidad creciente y luego decreciente, después de las cuales el paciente entra en una fase de apnea durante un período variable de 10 a 30 segundos, debido a un aumento de la sensibilidad al dióxido de carbono. El retraso circulatorio entre los pulmones y las arterias sistémicas, causado por una disminución del volumen minuto, también contribuye a la fluctuación de las respiraciones, debido a la mayor sensibilidad

al dióxido de carbono el paciente hiperventila en exceso y lleva sus niveles tan bajos que se produce una apnea central, con esta suspensión de la respiración, los niveles de dióxido de carbono comienzan a aumentar nuevamente y desencadenan otra respuesta hiperventilatoria con lo que el ciclo se perpetúa.

Respiración de Biot: respiración periódica en la que alternan apneas de duración variable con ciclos de respiraciones de igual o distinta profundidad, característica de la meningitis, el compromiso de la parte baja de la protuberancia (tumores, hemorragias) produce un patrón respiratorio similar denominado respiración en salvas. Respiración acidótica de Kussmaul: consiste en una inspiración amplia, profunda y ruidosa, seguida de una breve pausa y posterior espiración corta y quejumbrosa, para dar paso a una nueva pausa más prolongada. Se observa en los cuadros de acidosis metabólica, como la acidosis diabética o la urémica.

Otros patrones respiratorios menos frecuentes son la respiración alternante (ciclos de respiraciones amplias alternados con respiraciones pequeñas), que suele verse en los enfermos caquéticos, y la respiración suspirosa (respiraciones profundas y ruidosas con espiraciones rápidas acompañadas de una sensación de angustia, sed de aire y, en ocasiones, opresión precordial) de los pacientes con neurosis de angustia. Diferentes niveles topográficos de lesión neurológica (cortical, peduncular, protuberancial, bulbar) condicionan alteraciones características del patrón ventilatorio con un claro significado diagnóstico y pronóstico.

Dentro de algunos signos de dificultad ventilatoria encontramos: Aleteo nasal inspiratorio: las alas de la nariz se mueven con cada respiración, tiraje: es el hundimiento o retracción de los espacios intercostales o de las fosas supraesternales o supraclaviculares, se debe a un aumento de la presión negativa intratorácica, utilización de la musculatura accesoria: de la respiración (músculos esternocleidomastoideos, trapecios e intercostales). paradoja costal o signo de Hoover: durante la inspiración, las paredes laterales del tórax se deprimen por la contracción de un diafragma aplanado en un tórax hiperinsuflado.

Palpación: La mano plana se pasa por todas las regiones del tórax y luego, con una palpación más profunda y metódica, se estudian los detalles que hayan llamado la

atención. Esta maniobra podrá poner de manifiesto: Alteraciones de la sensibilidad; en un paciente que consulta por dolor torácico, la palpación permitirá definir, mediante el examen de la piel, el tejido celular subcutáneo, los músculos, los cartílagos y los huesos, si este se origina en la caja torácica. El síndrome de Tietze, provocado por una osteocondritis condrocostal o condroesternal, requiere de diagnóstico diferencial con las afecciones cardiovasculares, en las osteocondritis el dolor se produce o se exagera con la palpación de las articulaciones afectadas, en ocasiones se palpa una tumefacción sobre ellas.

Las fracturas y fisuras costales (por traumatismos, tos seca y persistente, estornudos, metástasis costales o en ancianos con osteoporosis) que evocan el dolor pleural se investigan intentando reproducir el dolor mediante la compresión del tórax, lo que despertará un dolor intenso y se percibirán crepitaciones óseas. En las neuralgias intercostales existe hiperestesia cutánea y dolor a la presión de lugares determinados donde el nervio intercostal se hace superficial y se lo puede presionar contra los planos óseos, denominados puntos dolorosos de Valleix.

Frémito o roce pleural: Es una vibración especial percibida por la palpación, de carácter patológico y originada por el roce de ambas hojas pleurales inflamadas, constituye el equivalente palpatorio del frote pleural auscultatorio. Se palpa mejor en inspiración y se localiza con mayor frecuencia en las regiones infra axilar e inframamaria. Es un hallazgo de gran valor semiológico que se observa en las pleuritis secas y en las serofibrinosas, antes de la aparición del derrame y después de su desaparición.

Frémito brónquico o roncus palpables: Se producen cuando las secreciones espesas obstruyen el árbol traqueobronquial, se modifica con la tos. Adenopatías: En las regiones supraclaviculares, el cuello, la axila y las partes laterales del tórax, se investigan mediante palpación cuidadosa y tienen estrecha vinculación con patologías del aparato respiratorio (cáncer broncogénico avanzado, tuberculosis) y tumores del mediastino. Otros hallazgos que surgen de la palpación del tórax son el edema en esclavina del síndrome mediastínico y la tumefacción mamaria, en la que permite el diagnóstico diferencial entre la ginecomastia y la polimastia.

Elasticidad torácica: Es una maniobra de escaso valor semiológico y los hallazgos dependen en gran medida de la edad y el sexo del paciente (siendo mayor en niños y en mujeres). Se explora colocando una palma de la mano por delante y la otra diametralmente opuesta por detrás, comprimiendo al final de la espiración tratando de acercarlas. Se deben explorar comparativamente ambos hemitórax, la disminución de la elasticidad puede deberse a alteraciones de la caja torácica o de su contenido. Un derrame pleural voluminoso y los grandes tumores pueden ocasionar la disminución unilateral de la elasticidad del tórax.

Expansión torácica: la expansión respiratoria con la inspiración se evalúa colocando simétricamente ambas manos en los vértices, en las bases, en la región anterior y posterior del tórax y en las regiones infraclaviculares del tórax, la expansión torácica ofrece variantes individuales, pero comienza al mismo tiempo y tiene la misma amplitud en las regiones simétricas del tórax, las alteraciones de la expansión torácica pueden ser: Bilateral: La causa más frecuente es el enfisema pulmonar, también puede haber una disminución bilateral de la expansión en procesos pleuropulmonares bilaterales como la fibrosis pulmonar difusa o los derrames pulmonares bilaterales.

Unilateral: La disminución unilateral de la expansión del tórax puede deberse a lesiones extendidas, como sínfisis pleural, atelectasia pulmonar unilateral, derrame pleural masivo y neumotórax total. Localizada: La disminución de la expansión se limita a una región del tórax, es el hallazgo más frecuente, por ejemplo, en tuberculosis y cáncer de pulmón que pueden comprometer y alterar la movilidad de un vértice pulmonar, y la neumonía y las adherencias y derrames pleurales pequeños, que disminuyen la expansión de una base pulmonar.

Vibraciones vocales: Se originan en las cuerdas vocales y son transmitidas por la columna aérea traqueal y bronquial hasta el parénquima pulmonar, que vibra y transmite estas vibraciones a través de la pleura y la pared hasta alcanzar la superficie del tórax, así todo cuanto facilite o impida la propagación influirá en la mayor o menor propagación de estas vibraciones. Las vibraciones vocales se exploran con las palmas de las manos, recorriendo comparativamente ambos hemitórax de arriba abajo, mientras el enfermo pronuncia las palabras “treinta y tres”, se comienza por detrás, luego por delante y

finalizamos en las regiones laterales del tórax. Es una exploración de indudable valor semiológico.

Hallazgos anormales: el aumento de las vibraciones vocales se presenta en situaciones de: Condensación del tejido pulmonar que al tornarlo más homogéneo faciliten la transmisión de las vibraciones, permeabilidad bronquial hasta el foco de condensación, contacto del foco con la pared torácica. El ejemplo más característico de aumento de las vibraciones vocales en una zona localizada del tórax es el síndrome de consolidación con luz bronquial permeable, es decir, la neumonía o block neumónico.

Indica que la vibración que genera la voz originada en la laringe ha podido recorrer la vía aérea y ha sido amplificada a través de un parénquima pulmonar condensado en estrecha vinculación con la pared del tórax, también puede deberse a una cavidad pulmonar voluminosa, situada en la periferia del pulmón, en comunicación con un bronquio y rodeada de parénquima condensado. Disminución de las vibraciones vocales: En los tubos aéreos: la luz bronquial se halla obstruida y no permite el pasaje de la columna aérea en vibración, por ejemplo, en la atelectasia, llamado también síndrome de condensación con bronquio obstruido.

En los pulmones: se puede presentar en el enfisema por disminución de la capacidad vibrátil del parénquima. Entre el pulmón y la pared: se presenta cuando hay un engrosamiento de la pleura (paquipleuritis) o cuando entre las hojas pleurales se interpone una colección líquida como en un derrame pleural o aérea visto como un neumotórax parcial. En la pared: en la obesidad marcada (por interposición de grasa) y en el enfisema (por rigidez de la pared).

Abolición de las vibraciones vocales: Las mismas condiciones que generan disminución de las vibraciones vocales determinan, cuando actúan en grado mayor, su abolición, por ejemplo, en derrames pleurales voluminosos y neumotórax total. Percusión: Al percutir se hacen vibrar cuerpos elásticos que emiten ondas sonoras, estas se propagan a través del aire, llegando al oído y producen en él la sensación de sonido, permite la audición de las características de los sonidos generados al golpear determinadas zonas de la superficie corporal.

Técnica: Se utiliza la técnica digito digital de Gerhardt, en la cual un dedo percutor (el índice o medio de la mano derecha) golpea sobre un dedo plexímetro (el dedo medio o el índice de la mano izquierda) apoyado horizontalmente en un espacio intercostal. El dedo plexímetro debe adaptarse a la superficie del tórax sin ejercer demasiada presión y los otros dedos deben mantenerse levantados. El golpe debe darse con el extremo o punta del dedo percutor, moviendo la mano solo por la articulación de la muñeca. El antebrazo no debe moverse y en general estará orientado en sentido perpendicular a la mano del dedo percutido.

El dedo percutor debe caer perpendicular al dedo plexímetro e inmediatamente por detrás de su uña. Los golpes deben ser suaves y breves, es decir, levantando enseguida el dedo que percute (con rebote). En cada sitio deben darse dos o tres golpes espaciados, cuidando de que tengan igual ritmo e intensidad. En órganos simétricos resulta útil la percusión comparada de uno y otro lado, prestando atención a colocar el dedo de la misma manera y percutir con igual fuerza. Además de la sensación auditiva, se prestará atención a las vibraciones que percibe el dedo plexímetro. Cuando la sonoridad pulmonar es escasa o falta, es decir, hay matidez, el dedo percibe la disminución o la ausencia de la vibración de la pared.

Sonidos obtenidos por la percusión del tórax: Sonoridad: se obtienen percutiendo sobre el pulmón aireado, sonido de intensidad fuerte, tono bajo y duración prolongada, se lo encuentra con toda su pureza en la zona infraclavicular. Matidez: percusión sobre un pulmón totalmente privado de aire (neumonía, atelectasia) y, por lo tanto, incapacitado para vibrar, o cuando este y la superficie del tórax se interponen de líquido (derrame pleural) impidiendo la propagación de las vibraciones, es un sonido de escasa intensidad, tono alto y duración breve.

Timpanismo: se percibe al percutir sobre órganos de contenido solo aéreo como el estómago o los intestinos, es un sonido musical de intensidad superior respecto a los otros dos sonidos, duración máxima y tonalidad intermedia entre el mate y el sonoro. Submatidez: es una variación de sonido mate con mayor sonoridad y tono más grave, se encuentra en zonas del pulmón con menor aireación que la necesaria para producir sonoridad o cuando disminuye la lámina de pulmón por encima de un órgano

sólido. Hipersonoridad: constituye una variedad de la sonoridad caracterizada por ser más fuerte, más grave (de tono más bajo) y de mayor duración, pero sin el carácter musical del timpanismo, se encuentra en pulmones hiperaireados (enfisema y crisis de asma) y en el neumotórax.

Hallazgos anormales en la percusión: Matidez o Submatidez: Debe sugerir como posibilidades diagnósticas: condensaciones del parénquima pulmonar (neumonía y atelectasia) y grandes tumores y derrames pleurales. Hipersonoridad o timpanismo: Las grandes bullas o cavernas superficiales y de paredes finas pueden crear zonas de hipersonoridad, del mismo modo que el neumotórax, la hipersonoridad del todo el tórax es típico del enfisema pulmonar y de la crisis de asma bronquial.

Auscultación: Aporta información importante sobre el estado del parénquima pulmonar y de las pleuras, se realiza con el estetoscopio biauricular mientras el paciente respira de forma lenta y profunda con la boca abierta, debe tener en cuenta que esta hiperventilación puede ocasionar mareos o cansancio, sobre todo en pacientes mayores y es necesario pedirle al paciente que si esto sucede pueda informar para poder pausar el examen.

Hallazgos normales de la auscultación pulmonar: Murmullo vesicular: Se percibe en todas las partes en las que el pulmón normal está en contacto con la pared torácica, se origina en las porciones periféricas del pulmón, cerca de donde se coloca el estetoscopio, es la suma de los ruidos elementales producidos por el aire al ser aspirado por millones de alvéolos que se distienden bruscamente en la inspiración, es suave, de baja tonalidad y predomina en la inspiración, se ausculta con máxima pureza sobre la cara anterior en los dos primeros espacios intercostales, en las regiones axilares y en las infraescapulares.

Respiración laringotraqueal o respiración brónquica: Originada en las vías aéreas proximales más grandes y es producida por las turbulencias generadas por el pasaje del aire a través de la vía aérea alta, es soplate de alta tonalidad y audible en la inspiración y espiración, se distingue una pausa entre ambas fases y la espiración tiende a ser más fuerte y prolongada, se reconoce colocando el estetoscopio sobre la tráquea en la cara

anterior del cuello y se percibe en el dorso sobre la columna cervical, no se ausculta sobre las playas pulmonares.

Respiración broncovesicular: Representa la superposición, en determinadas regiones del pulmón (zona de bifurcación de la tráquea y sobre los grandes bronquios cercanos a la pared), de la respiración laringotraqueal y el murmullo vesicular, su intensidad es intermedia y su fase espiratoria es más larga y más intensa respecto al murmullo vesicular, se ausculta en la región infraescapular derecha, sobre el manubrio esternal, las articulaciones esternoclaviculares y en la región interescapular, especialmente del lado derecho. Hallazgos anormales de la auscultación pulmonar: Alteraciones cuantitativas del murmullo vesicular, reemplazo del murmullo vesicular por otros ruidos respiratorios y ruidos agregados.

Alteraciones cuantitativas del murmullo vesicular: Aumento: La hiperventilación pulmonar es la causa del aumento del murmullo vesicular, ello ocurre por ejemplo en el ejercicio o la acidosis metabólica (respiración de kussmaul), por otra parte, cuando un pulmón está total o parcialmente excluido por atelectasia, derrame pleural masivo o neumotórax, se exagera el murmullo vesicular del lado contrario; es la llamada hiperventilación supletoria.

Disminución o abolición: Puede deberse a dos causas principales: Alteraciones en la producción: si la entrada de aire en los alvéolos se encuentra disminuida o suprimida (hipoventilación alveolar). El ejemplo característico es la atelectasia por obstrucción de la luz bronquial, en la cual hay un verdadero silencio auscultatorio ya que, por un lado, los alveolos colapsados no se distienden y por el otro, el soplo laringotraqueal no puede transmitirse a la superficie torácica por la obstrucción de la vía aérea.

Alteraciones en la transmisión: son ejemplos la obesidad marcada (por interposición del panículo adiposo) y los grandes derrames o el neumotórax (por interposición de líquido o aire, respectivamente). Reemplazo del murmullo vesicular por otros ruidos respiratorios: Soplo o respiración laringotraqueal, se ausculta normalmente sobre la laringe o la tráquea, en determinadas circunstancias puede percibirse sobre una zona del parénquima pulmonar un sonido casi idéntico, aunque de tonalidad más alta, denominado también soplo brónquico o soplo tubárico.

Soplo pleural: es originado por el pulmón colapsado debido a un derrame pleural, similar al soplo tubárico, pero de menor intensidad, fundamentalmente espiratorio y con tonalidad en “e”, se ausculta por encima del nivel del líquido Soplo cavernoso o cavitario y soplo anfórico: Son de auscultación poco frecuente, el primero se produce cuando existe una cavidad grande cerca de la pleura visceral en comunicación con un bronquio, vacía de secreciones y rodeada por un halo de parénquima consolidado, el segundo es auscultado en el neumotórax, se considera un ruido análogo al que se produce soplando en una botella o en una jarra.

Ruidos agregados o adventicios: estos ruidos no se auscultan en condiciones fisiológicas, sin embargo, se consideran que son expresión de patología de las diferentes estructuras del pulmón o de las pleuras. Los describiremos en esta monografía según su clasificación moderna y se incluirá la terminología antigua solo para comprender las equivalencias, se dividen en tres grandes grupos: 1. Sibilancias y roncus. 2. Estertores. 3. Frote pleural.

Sibilancias y roncus: son los wheezes de la literatura en inglés y también denominados estertores secos o continuos. Son sonidos musicales continuos, asociados con obstrucción bronquial en diferentes niveles por secreciones espesas, espasmo de la musculatura bronquial o edema de la mucosa, muy característicos del asma y de la bronquitis crónica, son debidas a la vibración de las paredes contrapuestas de las vías aéreas estrechadas. Los de tono más alto indican obstrucción y mayor tensión de la pared que vibra y no el tamaño del bronquio que los genera, se auscultan durante la espiración predominantemente, aunque pueden ser auscultados durante ambas fases respiratorias.

Sibilancias: de tonalidad más alta o aguda (similares a un silbido), las sibilancias múltiples diseminadas en ambos campos pulmonares y de distintas tonalidades (sibilancias polifónicas), típicas de las crisis de asma bronquial, una sibilancia aislada (sibilancia monofónica o fija) puede indicar la obstrucción parcial de un bronquio por un tumor o un cuerpo extraño. Roncus: de tonalidad más baja o grave (similares al ronquido de un hombre que duerme).

Cornaje: es una variedad del roncus, es intenso, de tonalidad áspera y audible a distancia, se percibe en ambas fases respiratorias e indica una estenosis laríngea o

traqueal. Estridor: similar, pero de tonalidad más alta (400Hz), es inspiratorio e indica obstrucción de la vía aérea superior; está acompañado de tiraje y suele percibirse en niños con obstrucción laríngea. Estertores: Son los crackles de la literatura inglés y también se los llaman reales o estertores, son intermitentes o discontinuos, sobre todo inspiratorios, debidos a la presencia de secreciones en los bronquios o al colapso y la apertura alveolar.

Estertores gruesos: Originados en bronquios de diferentes tamaños ocupados por secreciones, característicos de la bronquitis aguda y crónica y de las bronquiectasias, denominados también estertores húmedos, mucosos o de burbuja, pues se asemejan al sonido que se produce cuando se sopla a través de una bombilla en un vaso de agua, se auscultan en ambas fases de la respiración y se modifican o movilizan con la tos, el tamaño de la burbuja es relacionado con el tamaño del diámetro del bronquio donde se generan, se subdividen en burbuja gruesa, mediana o fina y estos últimos también se denominan estertores subcrepitantes.

Estertores finos: Generados por despegamiento alveolar en el alvéolo, auscultados como una lluvia de finas crepitaciones homogéneas, al finalizar la inspiración y no se modifican con la tos, se asemejan al sonido que se genera frotando un mechón de cabello entre los dedos frente al oído, también llamados estertores crepitantes y en patologías intersticiales, se presentan de forma bilateral, denominados estertores tipo velcro y son característicos de la fibrosis intersticial. Estertores marginales o de decúbito: se encuentran en las bases pulmonares cuando el paciente que ha permaneció muchas horas en decúbito dorsal se sienta, se perciben en las primeras respiraciones y desaparecen con rapidez, no tienen significado patológico e indican el despegamiento de áreas pulmonares colapsadas.

Frote pleural: Ocasionado por el roce de las superficies pleurales inflamadas durante la respiración, característico de las pleuritis agudas, asociado a dolor y puede encontrarse también en la infiltración pleural neoplásica. Predomina en la inspiración, pero puede ser auscultado en la espiración, no es modificable con la tos y su intensidad se exagera si aumentamos la presión con el estetoscopio. Podemos simularlo al apoyar una mano plana sobre la oreja y con la otra frotar su cara dorsal con la yema de los dedos,

en general se percibe en las regiones basales, laterales y si es suficientemente intenso se acompaña de una sensación palpable denominada frémito pleural, que tiende a desaparecer si se instala un derrame pleural al separarse las pleuras se separan y reaparece si éste se reabsorbe. ⁴⁸

7.2 CAPÍTULO II. PLEURA

7.2.1 Embriología

Durante el periodo embrionario, los pulmones en desarrollo invaginan los canales pericardioperitoneales, los precursores de las cavidades pleurales, el epitelio celómico invaginado cubre los primordios de los pulmones y se convierte en la pleura visceral, el epitelio que recubre las paredes de los canales pericardioperitoneales forma la pleura parietal, durante la embriogénesis, las cavidades pleurales se separan de las cavidades pericárdica y peritoneal. ⁵⁰

La histogénesis y morfogénesis dependen de interacciones epitelio y la mesénquima, en las que participan derivados endodérmicos y mesodérmicos que responden a factores de transcripción. Los factores morforeguladores desempeñan un papel importante en el contacto célula y célula, lo que da lugar a la activación o represión de los genes en los procesos de proliferación y diferenciación celular del pulmón. La histogénesis del pulmón se divide en cuatro etapas: pseudoglandular, canalicular, sacular y alveolar.

Etapa pseudoglandular: Ocurre entre las semanas 5 y 16 de gestación, en esta etapa se llevan a cabo 12 a 13 divisiones de las vías aéreas y aquí participa el factor de transcripción conocido como factor nuclear homólogo 4 del hepatocito, se caracteriza por la presencia de túbulos respiratorios cubiertos internamente por un epitelio columnar de origen endodérmico, rodeados de tejido mesenquimatoso que hacia el final del período lleva a la formación de vasos sanguíneos paralelos a las vías aéreas.

Etapa canalicular: Se presenta entre las semanas 16 y 27 de gestación, en esta etapa existe un importante crecimiento de los túbulos respiratorios, donde pueden

observarse ya los bronquios y bronquiolos terminales, rodeados por una mesénquima muy vascularizada, hacia la semana 24, cada bronquio terminal se divide para formar dos o más bronquiolos respiratorios, que pueden dar lugar a algunos sacos terminales o alvéolos primitivos. Los bronquiolos terminales y los alvéolos primitivos están tapizados por células cúbicas, precursores de neumocitos, y al hacer contacto con los vasos capilares forman una membrana alveolocapilar y comienza la producción del factor surfactante pulmonar al final de la etapa. En esta etapa el pulmón es un órgano potencialmente viable.

Etapa sacular: Comprende de la semana 26 al término de la gestación, caracterizado por el incremento de sacos terminales y el adelgazamiento de su epitelio, el cual está formado por células planas y cúbicas, diferenciadas a partir de células columnares de origen endodérmico y son precursoras de neumocitos, siendo los tipo II los primeros en diferenciarse, se distinguen porque parte de sus organelos citoplasmáticos son los cuerpos lamelares, aumentan en número y tamaño al finalizar la etapa y participan en la síntesis y creación del factor de surfactante pulmonar.

Etapa alveolar: Ocurre la formación de los alvéolos definitivos, periodo que se extendía por varios años de la vida posnatal, los alvéolos constan de paredes lisas revestidas por neumocitos de tipo I y II, una vez concluido el desarrollo de los pulmones, estos se componen de lobulillos pulmonares, considerados como la unidad estructural básica del pulmón, los lobulillos pulmonares están formados por el bronquiolo respiratorio, el conducto alveolar y el saco alveolar, los bronquiolos terminales se dividen para formar los bronquiolos respiratorios, compuestos por células cúbicas ciliadas y no ciliadas, también la pared bronquiolar está integrada por músculo liso, fibras elásticas, fibras de colágeno y fibras reticulares. ⁴⁹

7.2.2 Anatomía

Cada pulmón, está revestido y encerrado en un saco pleural seroso que consta de dos membranas continuas: la pleura visceral, que recubre todas las superficies de los pulmones formando su superficie exterior brillante, y la pleura parietal, que recubre las cavidades pulmonares. Para poder visualizar la relación entre la pleura y los pulmones,

introduzca su mano empuñada en un globo poco inflado, la parte interna de la pared del globo que se encuentra adherida a su puño mismo que representa el pulmón, es comparable a la pleura visceral.

La pared exterior restante del globo representa la pleura parietal, la cavidad entre las capas del globo que está llena de aire, es análoga a la cavidad pleural, la cual contiene solo una fina película de líquido. En la muñeca la cual representa la raíz del pulmón, las paredes interna y externa del globo son continuas, al igual que en las capas visceral y parietal de la pleura, que juntas forman un saco pleural. Tenga en cuenta que el pulmón está fuera del saco pleural pero rodeado por él, del mismo modo que su puño está rodeado, pero fuera del globo.

La cavidad pleural (el espacio potencial entre las capas de la pleura) contiene una capa de líquido pleural seroso, que lubrica las superficies pleurales y permite que las capas de la pleura se deslicen suavemente unas sobre otras durante la respiración. La tensión superficial del líquido pleural proporciona la cohesión que mantiene la superficie pulmonar en contacto con la pared torácica, en consecuencia, el pulmón se expande y se llena de aire cuando el tórax se expande y al mismo tiempo permite que se lleve a cabo un deslizamiento, muy parecido a una película de agua entre dos placas de vidrio.

La pleura visceral o pleura pulmonar, cubre estrechamente el pulmón y se adhiere a todas sus superficies incluidas las que se encuentran dentro de las fisuras horizontales y oblicuas, provee al pulmón una superficie suave y resbaladiza que le permite moverse libremente sobre la pleura parietal. En disecciones de cadáveres se ha visto que la pleura visceral no puede ser disecada de la superficie del pulmón. La pleura visceral se continúa con la pleura parietal en el hilio del pulmón.

La pleura parietal recubre las cavidades pulmonares, adhiriéndose a la pared torácica, mediastino y diafragma, es más gruesa que la pleura visceral y durante una cirugía y disecciones de cadáveres puede separarse de las superficies que cubre, la pleura parietal consta de tres partes (costal, mediastínica y diafragmática) y la pleura cervical. La parte costal de la pleura parietal o pleura costovertebral cubre las superficies internas de la pared torácica. Esta fina capa extrapleural de tejido conectivo laxo forma

un plano de división natural para la separación quirúrgica de la pleura costal de la pared torácica.

La parte mediastínica de la pleura parietal o pleura mediastínica, cubre las caras laterales del mediastino, la división de tejidos y órganos que separa las cavidades pulmonares y sus sacos pleurales, se continua superiormente hasta la raíz del cuello como pleura cervical, con la pleura costal por delante y por detrás y con la pleura diafragmática por debajo. Superior a la raíz del pulmón, la pleura mediastínica es una lámina continua que pasa anteroposteriormente entre el esternón y la columna vertebral, en el hilio, se refleja lateralmente sobre la raíz del pulmón para continuar con la pleura visceral.

La parte diafragmática de la pleura parietal o pleura diafragmática, cubre la parte superior del diafragma a cada lado del mediastino, excepto a lo largo de sus inserciones costales y donde el diafragma se fusiona con el pericardio, la membrana fibroserosa que rodea el corazón, una capa delgada y más elástica de fascia endotorácica, la fascia frenopleural, conecta la pleura diafragmática con las fibras musculares del diafragma. La pleura cervical cubre el vértice del pulmón, es una continuación superior de las partes costal y mediastínica de la pleura parietal.

La pleura cervical forma una cúpula en forma de copa llamada cúpula pleural, sobre el vértice el pulmón que alcanza su cima dos a tres centímetros por encima del nivel del tercio medial de la clavícula, al nivel del cuello de la primera costilla, la pleura cervical esta reforzada por una extensión fibrosa de fascia endotorácica, la membrana supra pleural, misma que se adhiere al borde interno de la primera costilla y a la apófisis transversa de la vértebra cervical siete.

Las líneas relativamente abruptas a lo largo de las cuales la pleura parietal cambia de dirección a medida que pasa de una pared de la cavidad pleural a otra son las líneas de reflexión pleural y estas son tres, delimitan la extensión de las cavidades pulmonares a cada lado: esternal, costal y diafragmática. Los contornos de las cavidades pulmonares derecha e izquierda son asimétricos, ya que el corazón está girado y se extiende hacia el lado izquierdo, imponiendo más marcada la cavidad izquierda que la derecha.

La desviación del corazón hacia el lado izquierdo afecta primordialmente a las líneas de reflexión pleural esternal derecha e izquierda. Las líneas esternales son agudas o abruptas y ocurren donde la pleura costal se continúa con la pleura mediastínica anteriormente, comienzan superiormente desde las cúpulas, las líneas de reflexión esternal derecha e izquierda discurren en sentido inferomedial, pasando por detrás de las articulaciones esternoclaviculares para encontrarse en la línea mediana anterior, por detrás del esternón a nivel de su borde esternal.

La línea esternal de reflexión pleural en el lado derecho continúa pasando hacia abajo en la línea media anterior hacia la cara posterior de la apófisis xifoides, donde gira lateralmente. Sin embargo, la línea de reflexión esternal en el lado izquierdo desciende en la línea media anterior sólo hasta el nivel del cuarto cartílago costal, aquí, pasa al margen izquierdo del esternón y continúa inferiormente hasta el sexto cartílago costal, creando una muesca poco profunda a medida que corre lateral a un área de contacto directo entre el pericardio y la pared torácica anterior, estas áreas anatómicas son importantes al realizar una pericardiocentesis.

Las líneas costales de reflexión pleural son continuaciones definidas de las líneas esternales y se presentan donde la pleura costal se continúa con la pleura diafragmática en la parte inferior, la línea costal derecha procede lateralmente desde la línea media anterior. Sin embargo, debido al área desnuda del pericardio en el lado izquierdo, la línea costal izquierda comienza en la línea medioclavicular; de lo contrario, las líneas costales derecha e izquierda son simétricas a medida que avanzan lateralmente, posterior y luego medialmente, pasando oblicuamente a través de la octava costilla en la línea medioclavicular y la décima costilla en la línea medioaxilar, volviéndose continuas posteriormente.

Las líneas vertebrales de reflexión pleural son mucho más redondas y graduales y ocurren donde la pleura costal se continúa con la pleura mediastínica posteriormente. Estas tienden a ser paralelas a la columna vertebral y discurren en los planos paravertebrales desde el nivel vertebral T1 hasta T2, donde se continúan con las líneas costales. Durante la espiración las cavidades pulmonares no son ocupados

completamente por los pulmones, por tanto, la pleura diafragmática periférica está en contacto con las partes más bajas de la pleura costal.

Los posibles espacios pleurales aquí son los recesos costo diafragmáticos, revestidos de pleura que rodean la convexidad hacia arriba del diafragma dentro de la pared torácica. Detrás del esternón existen reces pleurales similares más pequeños, donde la pleura costal se conecta con la pleura mediastínica. El receso izquierdo es más grande porque la muesca cardíaca en el pulmón izquierdo es más pronunciada que la muesca correspondiente en el saco pleural. Los bordes inferiores de los pulmones de los pulmones se adentran más en los recesos pleurales durante la inspiración profunda y se alejan en la espiración. ⁵⁰

7.2.3 Fisiología

El pulmón es una estructura elástica que se colapsa como un globo y expulsa el aire a través de la tráquea siempre que no haya ninguna fuerza que lo mantenga insuflado, además no hay uniones entre el pulmón y las paredes de la caja torácica, excepto en el punto en el que está suspendido del mediastino, la sección media de la cavidad torácica, en el hilio. Por el contrario, el pulmón flota en la cavidad torácica, rodeado por una capa delgada de líquido pleural que lubrica el movimiento de los pulmones en el interior de la cavidad.

La membrana pleural es una membrana serosa mesenquimatosa porosa a través de la cual trasudan continuamente pequeñas cantidades de líquido intersticial hacia el espacio pleural, estos líquidos arrastran con ellos proteínas tisulares, lo que da al líquido pleural una característica mucoide, que es lo que permite el deslizamiento muy fácil de los pulmones durante su movimiento. La cantidad total de líquido en cada una de las cavidades pleurales normalmente es pequeña, solo de algunos mililitros.

Siempre que la cantidad sea superior a la normal para comenzar a fluir en la cavidad pleural, el exceso de líquido es extraído mediante bombeo por los vasos linfáticos, que se abren directamente desde la cavidad pleural hacia: el mediastino, la superficie superior del diafragma, las superficies laterales de la pleura parietal, lo cual mantiene una ligera presión negativa entre la superficie visceral del pulmón y la superficie pleural parietal de

la cavidad torácica. Por lo tanto, el espacio pleural se denomina el espacio virtual porque normalmente es tan estrecho que no es un espacio físico evidente, los pulmones en cambio, están sujetos a la pared torácica como si estuvieran pegados, excepto porque están bien lubricados y se pueden deslizar libremente cuando el tórax se expande y se contrae.⁴⁷

7.2.3.1 Presión intrapleural

Es la presión del líquido que se encuentra entre la pleura pulmonar y la pleura de la pared torácica. Es una presión de aspiración ligera, lo que significa que hay una presión ligeramente negativa. La presión pleural normal al comienzo de la inspiración aproximadamente de -5cm de agua (cmH₂O), que es la magnitud de aspiración que se necesita para expandir los pulmones hasta su nivel de reposo. Durante la inspiración normal, la caja torácica se expande y tira hacia fuera de los pulmones con más fuerza generando una presión negativa de aproximadamente -7.5 cmH₂O. Después durante la espiración, se produce esencialmente una inversión de estos fenómenos.

Presión negativa en el líquido pleural: Siempre es necesaria una fuerza negativa en el exterior de los pulmones para mantener expandidos los pulmones, la cual es proporcionada por la presión negativa del espacio pleural normal, siendo la causa básica de esta presión negativa el bombeo de líquidos desde el espacio pleural por los vasos linfáticos, que también es la base de la presión negativa que se encuentra en la mayor parte de los espacios tisulares del cuerpo. Como la tendencia al colapso normal de los pulmones es de aproximadamente -4 mmHg, la presión del líquido pleural siempre debe ser al menos tan negativa como -4 mmHg para mantener los pulmones en expansión.

Mediciones reales han evidenciado que la presión habitualmente es de aproximadamente -7mmHg, que es algunos mmHg más negativa que la presión de colapso de los pulmones. De esta manera la negatividad de la presión del líquido pleural mantiene los pulmones normales traccionados contra la pleura parietal de la cavidad torácica, excepto por una capa muy delgada de líquido mucoide que actúa como lubricante.⁴⁷

7.2.3.2 Medición de la presión pleural

La presión pleural inicial se mide justo después de la inserción del catéter de toracocentesis en el espacio pleural y después de la extracción de una pequeña muestra inicial de diagnóstico de líquido pleural. La presión pleural se registra al comienzo del procedimiento y durante la extracción de líquido. Presión pleural inicial: normalmente calculamos la presión pleural media inicial utilizando varias mediciones evaluadas durante cuatro a cinco ciclos respiratorios consecutivos durante la respiración corriente. Este método requiere el uso de un sistema transductor hemodinámico electrónico con la capacidad de registrar trazados para su revisión después del procedimiento.

El manómetro de agua amortiguada con una aguja 22G que actúa como resistencia también es un método validado para medir las presiones pleurales medias. Sin embargo, con períodos de tos, este sistema no es confiable y la señal electrónica debe usarse para el análisis. La presión pleural inicial también se puede medir al final de la espiración; sin embargo, el cálculo de la elastancia pleural puede volverse desafiante con el aumento de las oscilaciones pleurales al final del drenaje. Ningún método ha demostrado ser superior.

Cambio en la presión pleural durante la toracocentesis: Durante la extracción posterior de líquido, se mide la presión pleural después de cada alícuota (p. ej., 100 a 250 ml) de líquido pleural, de acuerdo con el mismo procedimiento (evaluando la presión pleural media durante cuatro a cinco ciclos respiratorios), y se registra para calcular una elastancia pleural. En general, se acepta que no se debe extraer líquido si la presión pleural media disminuye a -20 cm H₂O o menos; aunque este número es arbitrario, los datos de estudios en animales sugieren que una mayor extracción de líquido puede aumentar el riesgo de edema pulmonar por reexpansión.

Elastancia pleural: la elastancia pleural es el cambio en la presión pleural al extraer un volumen determinado de líquido pleural. Se puede medir durante todo el procedimiento, pero a menudo solo se realiza al principio y al final del mismo. Se calcula dividiendo el cambio en la presión pleural por el volumen extraído en litros. La presión pleural se mide y registra después de extraer cada alícuota (p. ej., 100 a 250 ml) de líquido pleural, y el cambio en la presión pleural (en cm H₂O) se divide por la cantidad acumulada

de líquido pleural extraído (en litros). A modo de ejemplo, si se extraen 500 ml (0,5 L) de líquido pleural y la presión pleural disminuye de -5 a -24 cm H₂O, el cambio en la presión pleural es de 19 cm H₂O, lo que da una elastancia pleural calculada de 19 cm H₂O/0,5 L = 38 cm H₂O/L.

La elastancia puede variar durante el curso de la extracción de líquido pleural. Inicialmente, el pulmón normal tiene la capacidad de reexpandirse fácilmente, por lo que la elastancia es generalmente baja; sin embargo, a medida que se extrae más líquido, el pulmón normal puede ser menos capaz de reexpandirse y la elastancia pleural puede aumentar. Pero, en general, una elastancia pleural normal será <14,5 cm H₂O/L (aunque este número es algo arbitrario). La medición de la elastancia facilita la extracción de líquido durante la toracocentesis, ya que es un indicador de la expansión pulmonar. Por ejemplo, si el pulmón está atrapado, la elastancia será alta $\geq 14,5$ cm H₂O/L, lo que indica que se puede esperar poca o ninguna expansión pulmonar con la extracción de líquido adicional. ³²

7.2.3.3 Líquido pleural normal:

El volumen del líquido pleural es pequeño, aproximadamente de 0,1 a 0,2 ml por kg en diferentes especies. Un estudio en humanos normales encontró un volumen medio de líquido pleural de 8,4 ml por hemitórax, o 0,26 ml por kg en total. El recuento de leucocitos en este grupo de sujetos fue de aproximadamente 1700 por mm³, con un diferencial medio de aproximadamente el 75 por ciento de macrófagos y el 23 por ciento de linfocitos. La concentración normal de proteínas del líquido pleural es baja, aproximadamente el 15 por ciento de la concentración de proteínas séricas.

Formación y reabsorción del líquido pleural: Gran parte de lo que sabemos sobre el recambio normal del líquido pleural proviene de estudios realizados en ovejas, que tiene una anatomía pleural similar a la de los seres humanos. Los estudios sobre el recambio normal de líquido se han visto obstaculizados por la estrechez del espacio pleural y su sensibilidad a la inflamación. Por lo tanto, la mayoría de los experimentos se han basado en estudios no invasivos de la formación de líquido, con la suposición de que, en condiciones de estado estable, el líquido se formará y se absorberá al mismo ritmo.

Tasa de formación: En estudios no invasivos en los que se equilibró la albúmina radiomarcada del plasma al líquido pleural, el líquido pleural de las ovejas se formó a una velocidad de 0,01 ml/kg por hora, o el equivalente a 0,6 ml/hora en una persona de 60 kg. Esto constituyó una tasa de renovación del 11 por ciento del volumen del líquido pleural por hora. Origen del líquido pleural: El consenso actual sobre la formación del líquido pleural es que el líquido se origina en los vasos sistémicos de las membranas pleurales, no en los vasos pulmonares. En otras palabras, el líquido pleural es el líquido intersticial de los microvasos pleurales sistémicos.

Hay tres consideraciones principales que respaldan esta hipótesis: Los vasos sistémicos (de las membranas pleurales parietales y viscerales) están adyacentes al espacio pleural y están mucho más cerca de éste que los vasos pulmonares. La baja concentración de proteínas en el líquido pleural (1 g/dl) y la relación con la concentración de proteínas séricas (0,15 g/dl) son consistentes con un filtrado de vasos sistémicos de alta presión. Si el líquido y las proteínas se filtran a alta presión y alto flujo a través de una membrana semipermeable, las partículas grandes se tamizarán y se restringirán relativamente en comparación con el líquido.

Por lo tanto, las proteínas séricas, al ser grandes, se retrasarán mucho más que el líquido en su movimiento a través de una membrana, y la concentración de proteínas del filtrado resultante será baja. Por otro lado, si el líquido y las proteínas se filtran a baja presión y bajo flujo, las proteínas se retrasan menos y la concentración de proteínas del filtrado resultante es mayor. Los filtrados de vasos pulmonares de baja presión (p. ej., linfa pulmonar) tienen una alta concentración de proteínas (4,5 g/dl) y relación (0,7) en comparación con los filtrados de vasos sistémicos y con el líquido pleural.

En situaciones en las que la presión sistémica varía, la concentración de proteínas del líquido pleural varía en conjunto. Por ejemplo, las ratas con hipertensión sistémica tienen una proporción de concentración de proteínas del líquido pleural a proteínas séricas menor que las ratas normotensas (0,42 frente a 0,55), aunque sus presiones pulmonares son las mismas. Durante el desarrollo desde el feto hasta el adulto, la presión arterial sistémica generalmente aumenta y la presión pulmonar disminuye. En un estudio

en ovejas, la proporción de proteínas pleurales disminuyó con el desarrollo, como sería de esperar si el líquido pleural se originara en los vasos sistémicos de alta presión.

De las membranas pleurales, se cree que la parietal es más importante que la visceral para la formación normal del líquido pleural ya que los microvasos pleurales parietales están más cerca del espacio pleural de 10 a 12 micrómetros, que los de la pleura visceral y probablemente tienen una presión de filtración más alta que los microvasos branquiales vísceras que se sabe que se vacían en las venas pulmonares de baja presión, la membrana parietal tiene una anatomía y un grosor uniformes en toda su extensión en el cuerpo y entre las diferentes especies, la membrana visceral varía considerablemente.

Las tasas de formación de líquido pleural son similares entre especies, incluso cuando las especies tienen estructuras y circulaciones pleurales viscerales significativamente diferentes. La formación de líquido pleural depende de un equilibrio de presiones hidrostáticas (microvascular menos pleural) opuestas por las presiones osmóticas de contrapeso (microvascular menos pleural). Estas presiones se pueden cuantificar mediante la aplicación de la ecuación de Starling. Se ha propuesto un equilibrio de presiones que estima una presión impulsora promedio de 14 cm H₂O para el movimiento de líquido hacia el espacio pleural desde la pleura parietal frente a 9 cm H₂O desde la pleura visceral.

Absorción de líquido pleural: La tasa de absorción del líquido pleural debe ser igual a la tasa de formación. Sin embargo, si se introduce un exceso de líquido en el espacio pleural, la tasa de absorción aumenta varias veces, desde la tasa basal de 0,01 a 0,02 ml/kg por hora hasta 0,22 a 0,28 ml/kg por hora. La vía de salida del líquido pleural ha sido debatida, en parte debido a la dificultad de estudiar el espacio pleural. Varias propuestas han incluido la reabsorción por las propias células mesoteliales y el flujo pasivo del líquido pleural hacia los tejidos intersticiales de "baja" presión del pulmón. No obstante, la evidencia actual apoya la conclusión de que el líquido sale del espacio pleural a través de las estomas linfáticas de la pleura parietal.

Fuerzas físicas: La presión pleural es menor que la presión intersticial de cualquiera de los tejidos pleurales. Con esta diferencia de presión, un gradiente de presión dirige el

movimiento del líquido hacia el interior del espacio pleural, pero no hacia el exterior. Las membranas pleurales son permeables y ofrecen poca resistencia al movimiento de líquidos y proteínas. No se ha demostrado que las células mesoteliales generen una diferencia de potencial eléctrico, lo que sería de esperar si las células mesoteliales movieran iones mediante transporte activo. Aunque se ha informado que el líquido pleural es alcalino con una concentración de bicarbonato más alta que el plasma, aún no hay evidencia de la participación mesotelial en la generación de un gradiente de bicarbonato.

Evidencia de flujo masivo: La concentración de proteínas en el líquido pleural no cambia a medida que se absorbe el hidrotórax. Con el flujo masivo, el líquido y las proteínas se eliminan juntos, y la concentración de proteínas del líquido que queda en el espacio pleural no cambia. Sin embargo, con la difusión, las proteínas se difundirían a un ritmo más lento que el líquido, lo que daría como resultado un aumento progresivo de la concentración de proteínas.

Las tasas de absorción del líquido pleural son constantes a pesar de la diferencia en la concentración de proteínas. Si la difusión fuera predominante, se esperaría que la presencia de proteínas ralentizara la eliminación del líquido pleural porque la mayor presión osmótica de las proteínas reduciría el gradiente de presión para el flujo fuera del espacio pleural. Las tasas de absorción son constantes a pesar de los cambios en el volumen del líquido pleural, al menos una vez que el volumen del líquido aumenta por encima de cierto umbral. Si la difusión fuera el mecanismo predominante de absorción, se esperaría que la tasa de absorción cambiara con el volumen del líquido pleural, a medida que cambia el gradiente de presión del líquido pleural.

Los eritrocitos se absorben intactos desde el espacio pleural y casi a la misma velocidad que el líquido y las proteínas. Esta salida relativamente libre de eritrocitos desde el espacio pleural indica que la principal vía de salida es a través de orificios lo suficientemente grandes como para dar cabida a los eritrocitos (de 6 a 8 micrómetros). La única vía posible es entonces a través de las estomas pleurales parietales (de 2 a 10 micrómetros) y los vasos linfáticos.

Flujo linfático: el flujo linfático está influenciado tanto por la contractilidad intrínseca de los vasos linfáticos como por los movimientos respiratorios extrínsecos. La

contractilidad intrínseca podría ser alterada potencialmente por hormonas, citocinas o estimulación adrenérgica. Los movimientos respiratorios pueden ayudar al flujo linfático al aplicar una presión alternada sobre los vasos linfáticos subpleurales o al expandir y contraer las aberturas de las estomas linfáticas. Los movimientos respiratorios también promueven una circulación intrapleural continua de líquido pleural, lo que puede favorecer el suministro de líquido pleural a las estomas. ³¹

7.2.3.4 Análisis de líquido pleural

Bioquímica del líquido pleural: Los biomarcadores individuales del líquido pleural deben interpretarse en el contexto clínico del paciente para ayudar a limitar los diagnósticos diferenciales. Los patrones de biomarcadores específicos junto con los hallazgos clínicos y de imágenes pueden llevar a un diagnóstico certero en la mayoría de los pacientes, con la finalidad de guiar el tratamiento hacia una terapia más definitiva siempre procurando mejorar la calidad de vida del paciente.

Recuento celular y fórmula leucocitaria: Debido a los desafíos asociados a la recolección de la pequeña cantidad de líquido pleural presente en individuos sanos, pocos estudios han determinado valores normales para el recuento y fórmula leucocitaria. Sin embargo, un estudio en adultos sanos que recogió líquido pleural por lavado informó que el recuento de glóbulos blancos en el líquido pleural fue <2000/microL, con un predominio de macrófagos (aproximadamente 75%) y linfocitos (aproximadamente 23%). Los recuentos de células mesoteliales, neutrófilos y eosinófilos comprendieron el resto (<1% cada uno).

Un recuento elevado de glóbulos blancos se encuentra típicamente en casos de lesión, inflamación o infección pleural. El momento en que se produce influye en el tipo de célula predominante. Por ejemplo, la respuesta celular temprana a la lesión pleural es neutrofílica. Sin embargo, a medida que transcurre el tiempo desde la lesión pleural aguda, el derrame desarrolla un predominio mononuclear, siempre que la lesión pleural no esté en curso.

Al evaluar el líquido pleural para el recuento y diferencial de glóbulos blancos, consideramos razonable el siguiente enfoque: Derrame pleural con predominio de

polimorfonucleares; el recuento total de células nucleadas en el líquido pleural prácticamente nunca permite diagnosticar una sola entidad. Sin embargo, existen algunos contextos en los que determinados niveles pueden tener importancia diagnóstica:

Los recuentos superiores a 50.000/microL en un derrame pleural exudativo generalmente se encuentran solo en derrames paraneumónicos complicados, incluido el empiema. Los recuentos superiores a 10 000/microL en un derrame pleural exudativo generalmente se deben a neumonía bacteriana, pancreatitis aguda y pleuritis lúpica. Es probable que los recuentos inferiores a 5000/microL se deban a exudados crónicos como pleuresía tuberculosa (TB) y malignidad.

Derrame pleural con predominio linfocítico: un contenido elevado de linfocitos en el líquido pleural puede indicar una afección reactiva o benigna o una neoplasia. Los recuentos de linfocitos que representan entre el 85 y el 95% del total de células nucleadas sugieren pleuresía tuberculosa o linfoma (linfoma pleural primario o linfoma sistémico) y, con menor frecuencia, sarcoidosis, pleuresía reumatoide crónica, síndrome de las uñas amarillas, quilotórax o derrame pleural inducido por fármacos.

Los derrames pleurales malignos tienen predominio linfocítico en más de la mitad de los casos; sin embargo, el porcentaje de linfocitos suele estar entre el 50 y el 70%. Algunos derrames pleurales inducidos por virus y fármacos tienen predominio linfocítico (por ejemplo, los relacionados con dasatinib). El examen citomorfológico de los linfocitos proporciona una pista esencial sobre la enfermedad subyacente. La presencia de linfocitos pequeños frente a grandes, la atipia celular y los antecedentes de linfoma justifican el inicio de estudios especializados, como la inmunofenotipificación y los ensayos moleculares para descartar el cáncer.

Derrame pleural eosinofílico: la eosinofilia en el líquido pleural (definida por la presencia de eosinófilos en el líquido pleural que representan más del 10% del total de células nucleadas) se presenta tanto en casos de etiología maligna como benigna. Los eosinófilos >15% pueden respaldar un diagnóstico de malignidad y pueden disminuir la probabilidad de pleuresía tuberculosa en ausencia de neumotórax. La eosinofilia puede

tener importancia pronóstica. Un estudio informó que los pacientes con cáncer de pulmón con eosinofilia en el líquido pleural tenían un mejor pronóstico que aquellos sin eosinofilia.

Basofilia: una cantidad de basófilos superior al 10 por ciento de las células nucleadas sugiere una afectación leucémica de la pleura. Células mesoteliales: las células mesoteliales se encuentran en pequeñas cantidades en el líquido pleural normal, son prominentes en los derrames pleurales trasudativos y son variables en los derrames exudativos. La principal importancia clínica de las células mesoteliales en los exudados es que es poco probable que haya tuberculosis si hay más del 5 por ciento de células mesoteliales.

Recuento de glóbulos rojos: la presencia de glóbulos rojos en el líquido pleural puede reflejar un sangrado menor debido a una toracocentesis traumática o una inflamación. Sin embargo, una gran cantidad de glóbulos rojos puede reflejar hemotórax. La relación entre el hematocrito en el líquido pleural y el hematocrito en sangre $>0,5$ se considera diagnóstica de hemotórax. Sin embargo, si los pacientes se someten a una toracocentesis varios días después de que cese el sangrado activo, algunos pacientes con hemotórax tienen valores de entre el 25 y el 50%.

Proteína total: el motivo principal para medir el nivel de proteína en el líquido pleural es determinar si el líquido es exudativo o trasudativo. Sin embargo, los niveles específicos pueden tener algún valor diagnóstico. Por ejemplo: Los derrames pleurales tuberculosos prácticamente siempre presentan concentraciones totales de proteínas superiores a 4,0 g/dl (40 g/l). Concentraciones de líquido pleural extremadamente bajas (p. ej., <1 g/dl) sugieren migración de un catéter de infusión venosa central o una derivación ventriculoperitoneal hacia el espacio pleural, fístula duropleural, dializado peritoneal, glicinotórax, hidrotórax hepático o urinotórax.

Lactato deshidrogenasa: el nivel de LDH en el líquido pleural es uno de los criterios clave para diferenciar los trasudados de los exudados. Los niveles de LDH en el líquido pleural superiores a 1000 unidades internacionales (UI/L con un límite superior normal para el suero de 200 UI/L) se encuentran característicamente en el empiema, la pleuresía reumatoide, la paragonimiasis pleural y, a veces, en la malignidad. Los niveles de LDH en el líquido pleural están elevados tanto en los derrames pleurales tuberculosos como

en los derrames pleurales paraneumónicos complicados (empiema), pero los valores son más bajos en los derrames tuberculosos (365 U/L frente a 4037 U/L), lo que proporciona un valor diagnóstico para discriminar entre estas dos afecciones.

La relación LDH en líquido pleural/suero mayor a 1,0 y una relación proteína en líquido pleural/suero menor a 0,5 es característica de *Pneumocystis jirovecii*, pero también puede observarse en neoplasias malignas, enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y urinitórax. Si bien en el pasado se ha propuesto que los niveles de LDH en el líquido pleural superiores a 1000 UI/L predicen la necesidad de drenaje con tubo torácico en pacientes con derrames paraneumónicos, los datos son limitados y no respaldan esta afirmación.

Glucosa: la mayoría de los derrames pleurales tienen un nivel de glucosa pleural similar al de la sangre, una concentración baja de glucosa en el líquido pleural: (menos de 60 mg/dl [3,33 mmol/litro]) o una relación glucosa en el líquido pleural/suero menor de 0,5 limita el diagnóstico diferencial del exudado a las siguientes posibilidades: derrame paraneumónico complicado o empiema, DPM, entre otros. Concentración elevada de glucosa en el líquido pleural: los derrames pleurales trasudativos con concentraciones elevadas de glucosa en el líquido pleural pueden ser secundarios a un catéter venoso central mal colocado que infunde líquidos que contienen glucosa en el espacio pleural o a la migración del líquido de diálisis peritoneal desde el espacio intraperitoneal al espacio pleural.

pH normal: el pH del líquido pleural humano normal inferido a partir de modelos animales es de aproximadamente 7,60. Los trasudados generalmente tienen un pH del líquido pleural en el rango de 7,40 a 7,55, mientras que la mayoría de los exudados varían de 7,30 a 7,45. pH bajo: un pH del líquido pleural inferior a 7,30 con un pH de sangre arterial normal, tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas para los pacientes con DPM. Los pacientes con DPM que tienen un pH bajo del líquido pleural tienen un alto rendimiento positivo inicial en la citología del líquido pleural, también tienden a tener una supervivencia más corta. Sin embargo, no utilizamos un pH bajo del líquido pleural como criterio para la decisión de renunciar a la pleurodesis ya que la fuerza de estas asociaciones es débil.

pH alto: un pH alto del líquido pleural mayor que el pH normal del líquido pleural de 7,60 suele deberse a un error en la muestra ya sea que si esta no se colocó en hielo o no se analizó de inmediato. En raras ocasiones puede presentarse debido a que puede estar asociado con un catéter mal colocado que está infundiendo bicarbonato o una infección del espacio pleural causada por organismos que descomponen la urea, como las especies de Proteus.

Pro-BNP N-terminal: un nivel de NT-proBNP >1500 pg/mL respalda la presencia de un derrame pleural trasudativo compatible con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la medición rutinaria del NT-proBNP en el líquido pleural tiene un valor cuestionable ya que se correlaciona bien con los valores séricos de NT-proBNP. Los metanálisis informan que la sensibilidad y especificidad generales del NT-proBNP en el líquido pleural para la ICC fueron mayores del 90% cada una, sin embargo, medirlo en la sangre fue igualmente efectivo.

Pueden producirse falsos positivos. Por ejemplo, los pacientes con shock séptico o lesión renal aguda pueden elevar el NT-proBNP y, por lo tanto, reducir la especificidad del NT-proBNP (73 por ciento). Además, los pacientes con exudados verdaderos debido a derrames paraneumónicos o DPM pueden tener niveles elevados de NT-proBNP en el líquido pleural posiblemente debido a una insuficiencia cardíaca coexistente.

Gradientes de albúmina y proteínas: en pacientes con insuficiencia cardíaca, un gradiente de albúmina de suero a líquido pleural (es decir, la diferencia entre los valores séricos y pleurales) mayor de 1,2 g/dl (12 g/l) o un gradiente de proteína total de suero a líquido pleural >2,5 g/dl respalda un derrame trasudativo. Un estudio informó que la diuresis aguda aumentó la concentración de todos los componentes del líquido pleural, pero el impacto de los gradientes de albúmina y proteínas fue menor que en los componentes individuales.

Tinción de Gram y cultivos microbiológicos: la tinción de Gram y los cultivos positivos generalmente son diagnósticos de un derrame paraneumónico, y el pus franco es diagnóstico de empiema. Frotis acidorresistente y cultivos para tuberculosis: si bien el frotis acidorresistente puede ser positivo para micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, un cultivo positivo para tuberculosis es definitivamente diagnóstico. Sin

embargo, los cultivos pueden tardar hasta ocho semanas en volverse positivos y son imperfectos, ya que menos del 50 por ciento de los pacientes son realmente positivos.

Adenosina desaminasa: el umbral de diagnóstico más común utilizado para establecer un derrame pleural de tuberculosis es un nivel de adenosina desaminasa (ADA) en el líquido pleural mayor de 40 U/L. El nivel de ADA es típicamente mayor de 35 U/L en derrames pleurales de tuberculosis, y la tuberculosis es rara cuando el nivel de ADA es menor de 40 U/L (es decir, un alto valor predictivo negativo). Sin embargo, el médico debe ser consciente de que pueden ocurrir resultados falsos negativos y falsos positivos (p. ej., malignidad, mesotelioma, linfoma, pleuritis urémica, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], derrames hemorrágicos, empiema, pleuresía reumatoide y enfermedad pleural relacionada con inmunoglobulina G4).

7.2.3.5 Citología, citometría de flujo y biomarcadores relacionados con el cáncer

Citología: El análisis citológico del líquido pleural puede establecer el diagnóstico de Derrame Pleural Maligno, sin embargo, se ha visto que tiene una sensibilidad general de aproximadamente el 60 por ciento, que puede aumentar en un 15 por ciento con una segunda muestra de toracocentesis. La identificación de etiologías benignas puede ser evidente en la tinción citológica (p. ejemplo en microorganismos y linfangioleiomiomatosis).

La sensibilidad de la citología del líquido pleural para detectar malignidad varía según el tipo histológico del cáncer subyacente. Un metanálisis informó que la citología del líquido pleural tiene una sensibilidad del 85 por ciento para el cáncer de ovario, del 78 al 83 por ciento para el adenocarcinoma, del 65 por ciento para el cáncer de mama, del 53 por ciento para el carcinoma de células pequeñas, del 29 por ciento para el mesotelioma y del 25 por ciento para los carcinomas de células escamosas.

Se prefiere recolectar un volumen suficiente de líquido pleural para mejorar el rendimiento diagnóstico de la citología y permitir el examen de un bloque de células. Los estudios de alta calidad para determinar el volumen mínimo de muestra enviada para un diagnóstico preciso son limitados y reportan resultados diferentes. No obstante, con base

en datos existentes, se envía al menos 75 mL para citología, especialmente en la era del perfil molecular.

Si bien la guía del Colegio de Patólogos recomienda enviar la mayor cantidad de líquido posible, se ha evidenciado que incluso pequeños volúmenes de líquido pleural pueden arrojar un diagnóstico. Citometría de flujo: ha sido utilizada para pacientes con sospecha de linfoma (pleural primario o sistémico), la citometría de flujo y la tinción inmunohistoquímica pueden complementar la citología que identifica las células linfomatosas. ²¹

7.3 CAPÍTULO III. DERRAME PLEURAL

El derrame pleural es el resultado de una acumulación anormal de líquido en el espacio pleural. El espacio pleural, que se sitúa entre la pleura parietal (que recubre la pared torácica) y la visceral (que recubre el pulmón), está ocupado normalmente por una pequeña cantidad de líquido pleural que actúa como lubricante entre ambas superficies. Aunque la obliteración del espacio pleural (es decir, pleurodesis), no parece causar problemas importantes, la expansión patológica de este espacio por un aumento del líquido puede causar una significativa dificultad para respirar y deterioro en la calidad de vida de los pacientes. ⁴

7.3.1 Epidemiología

Se trata de un problema médico común con una prevalencia estimada de 400 casos por cada 100,000 habitantes y una incidencia anual de aproximadamente 1.5 millones de pacientes en países como Estados Unidos o España. Aunque son muchas las enfermedades que pueden cursar con derrame pleural, las causas más comunes en adultos son la insuficiencia cardíaca, malignidad, neumonía, tuberculosis y embolia pulmonar, mientras que la neumonía es la etiología principal en niños. ⁴

7.3.2 Fisiopatología

Tanto la pleura visceral como la parietal juegan un papel importante en la homeostasis de los líquidos en el espacio pleural. La tasa media de producción y

absorción de líquido pleural es normalmente de 0,2 mL/kg/h, lo que implica que todo el volumen del líquido pleural normalmente se renueva en una hora. El lado parietal de la pleura representa la mayor parte de la producción de líquido pleural, y también la mayor parte de su reabsorción. El derrame pleural por insuficiencia cardíaca izquierda es una excepción a esta regla, en la que el líquido proviene de la pleura visceral. El volumen del líquido pleural está determinado por el equilibrio de las diferencias de presión hidrostática y oncótica que están presentes entre la circulación sistémica y pulmonar y el espacio pleural.

El líquido pleural se reabsorbe a través de los vasos linfáticos de la pleura parietal. El flujo en estos vasos puede aumentar en un factor de 20 si se produce más de la cantidad habitual de líquido pleural. Así, el sistema de reabsorción linfática pleural tiene una gran capacidad de reserva. Un derrame pleural representa una alteración de este equilibrio, probablemente debido tanto al aumento de la producción como a la disminución de la resorción. La presión oncótica baja (p. ej., en la hipoalbuminemia), la presión capilar pulmonar elevada, el aumento de la permeabilidad, la obstrucción linfática y la disminución de la presión intrapleural negativa son componentes fisiopatológicos que conducen a las características clínicamente relevantes y distintivas de un derrame pleural. ⁹

Mecanismos de producción del derrame pleural: Aumento de la presión hidrostática: a nivel de los capilares de la circulación pulmonar, como ocurre en la insuficiencia cardíaca, da lugar a trasudados. Descenso de la presión oncótica: en los capilares por hipoproteïnemia (sobre todo hipoalbuminemia), independientemente de su causa, produce trasudados. Aumento de la presión negativa del espacio pleural: como sucede en la atelectasia total del pulmón. El líquido pleural suele ser un trasudado si no hay otros mecanismos asociados.

Aumento de la permeabilidad capilar a nivel de la pleura. Por una patología propia, ya sea de causa infecciosa, neoplásica o inmunológica, origina exudados. Alteración del drenaje linfático, ya sea por bloqueo de los ganglios linfáticos subpleurales o mediastínicos, como ocurre en las neoplasias, o por rotura del conducto torácico, como sucede en los traumatismos. Produce trasudados, exudados o quilotórax.

Puede darse por un paso de líquido desde la cavidad peritoneal, a través de pequeños defectos del diafragma o de los linfáticos diafragmáticos, hacia la cavidad pleural, esto es fisiológicamente dado por que el líquido pleural es igual al líquido ascítico. Están implicados varios mecanismos en los traumatismos torácicos y la iatrogenia (exploración instrumental de la pleura, vías centrales, colocación de marcapasos, esclerosis de varices y otros). ²

7.3.3 Clasificación

Interpretación de los hallazgos de líquido pleural: Aspecto macroscópico: las pistas diagnósticas iniciales se pueden obtener mediante la inspección macroscópica del líquido pleural mientras se aspira del tórax del paciente. Las características macroscópicas también pueden facilitar la inclusión de biomarcadores adicionales del líquido pleural con fines tanto de diagnóstico como de pronóstico. Como ejemplos, es adecuado hacer lo siguiente:

- Líquido turbio: medir el pH y realice pruebas microbiológicas.
- Fluido lechoso: Determinación de lípidos y colesterol.
- Líquido sanguinolento: obtener un hematocrito ("pleurocrito") y citología.
- Líquido negro: realizar cultivos fúngicos y bacterianos, amilasa, citología y hematocrito.
- Líquido verde: bilirrubina, citología y factor reumatoide

Una vez que se han medido los biomarcadores de rutina, se clasifica el derrame pleural como trasudado o exudado. Esta distinción es importante ya que las etiologías de los trasudados y los exudados difieren entre sí. Sin embargo, a pesar de esta clasificación dicotómica, la mayoría de los expertos reconocen que existe una superposición y que la distinción puede ser un desafío cuando los resultados de la prueba de líquido pleural son dudosos o cuando las pruebas pleurales son discordantes entre sí o con la sospecha clínica.

Los médicos deben comprender que, aunque se han implementado nuevos enfoques y estos aunados a los ya existentes, ambos tienen limitaciones considerables. Por ello lugar de aceptar las clasificaciones de los resultados de las pruebas como definitivas, interpretamos los resultados de las pruebas en el contexto de los hallazgos clínicos del paciente y consideramos cuánto alteran la probabilidad previa a la prueba de un exudado.

Trasudados: Los trasudados son el resultado de desequilibrios en las presiones hidrostática y oncótica en el tórax en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), insuficiencia hepática y nefrosis. También pueden deberse a condiciones externas al espacio pleural (p. ej., peritoneal, líquido cefalorraquídeo) o a condiciones iatrogénicas (p. ej., infusión de cristaloides a través de un catéter venoso central que ha migrado al mediastino o al espacio pleural). Los trasudados tienen un número limitado de posibilidades diagnósticas que generalmente se pueden discernir a partir de la presentación clínica del paciente.

Exudados: plantean un mayor desafío diagnóstico. La enfermedad en prácticamente cualquier órgano puede causar derrames pleurales exudativos por diversos mecanismos, entre ellos, infección, neoplasia maligna, respuestas inmunológicas, anomalías linfáticas, inflamación no infecciosa, causas iatrogénicas y movimiento de líquido desde debajo del diafragma. Los exudados son resultado principalmente de la inflamación pleural y pulmonar (que resulta en una mayor entrada de líquido y proteínas), drenaje linfático deficiente del espacio pleural (que resulta en una menor eliminación de líquido y proteínas pleurales) o movimiento de líquido desde el espacio peritoneal.

Se han descrito varios enfoques para ayudar a clasificar el líquido pleural como trasudativo o exudativo. Para la mayoría de los pacientes con derrame pleural que necesitan análisis de líquido pleural, preferimos la regla de combinación de tres pruebas de "líquido pleural solamente" (PFO3) que mide la proteína, el colesterol y el lactato deshidrogenasa (LDH) del líquido pleural y no requiere pruebas séricas. Como alternativas, también son adecuadas los criterios de Light (una regla de combinación de tres pruebas que requiere pruebas de suero concurrentes).

Cuando los resultados de la prueba de líquido pleural son o limítrofes o un resultado de clasificación no se ajusta al contexto clínico, utilizamos un enfoque bayesiano que utiliza razones de verosimilitud (LR) para derivar una estimación más precisa de la probabilidad posterior a la prueba de un exudado, los enfoques bayesianos incorporan el contexto clínico de un paciente (es decir, la probabilidad previa a la prueba de un exudado) para ayudar a los médicos a evitar confiar demasiado en enfoques dicotómicos que solo pueden clasificar el líquido pleural como exudativo o trasudativo independientemente del contexto clínico.

Los datos que apoyan el uso de un enfoque de clasificación particular sobre otro son limitados. Un metaanálisis de ocho estudios (1448 pacientes) examinó múltiples pruebas de líquido pleural y combinaciones de pruebas para distinguir exudados de trasudados y encontró que todas las pruebas individuales excepto una (bilirrubina en líquido pleural) tenían una precisión similar. Otro metaanálisis demostró una precisión de clasificación similar entre los criterios de Light y varias pruebas de líquido pleural individuales. Un informe de base de datos de un solo centro encontró precisiones de clasificación similares de varias estrategias de clasificación simples y combinadas analizadas.

Combinación de tres pruebas de líquido pleural únicamente (PFO3): Se utiliza PFO 3, un enfoque de combinación de tres pruebas, como el cálculo preferido. Un derrame pleural se considera un exudado si está presente uno o más de los siguientes: 1. Proteína en el líquido pleural mayor a 3,0 g/dl (30 g/l). 2. Colesterol en líquido pleural superior a 55 mg/dl (1,424 mmol/l). 3. LDH en líquido pleural mayor a 0,67 veces el límite superior de LDH sérica normal del laboratorio.

Los informes varían en el valor de corte utilizado para el colesterol del líquido pleural, que está entre 45 y 55 mg/dl y la LDH del líquido pleural mayor de 0,45 a 0,67 límites superiores de lo normal. Los valores de corte incluso han variado dentro de estos rangos cuando se informaron de la misma institución y grupo de investigación en diferentes momentos, lo que demuestra imprecisiones inherentes en la identificación de puntos de corte perfectos debido al sesgo de espectro de las diferencias en las características de los pacientes en diferentes entornos y momentos.

La derivación original de PFO3 de un gran metaanálisis propuso los siguientes puntos de corte: proteína en el líquido pleural $>2,9$ g/dl, LDH en el líquido pleural $>0,45$ límites superiores de lo normal y colesterol en el líquido pleural >45 mg/dl. Se utilizan los valores de corte enumerados anteriormente porque derivan del conjunto de datos más grande (5299 pacientes) y más actualizado de un solo centro que mostró una precisión diagnóstica igual de PFO3 en comparación con los criterios de Light.

Enfoques alternativos: dentro de estos enfoques mencionamos a los Criterios de Light (regla de combinación de tres pruebas): la regla de los criterios de Light es una regla de tres pruebas de uso común que mide las proteínas del suero y del líquido pleural y la LDH. De acuerdo con la regla de criterios de Light, si se cumple al menos uno de los tres criterios siguientes (es decir, pruebas componentes de la regla), el fluido se define como un exudado.

- Relación proteína líquido pleural/suero mayor a 0,5
- Relación LDH entre líquido pleural y suero mayor de 0,6
- LDH en líquido pleural mayor que 0,67 (es decir, dos tercios) del límite superior del LDH sérico normal del laboratorio.

Los criterios de Light han sido criticados por incluir la LDH del líquido pleural en dos criterios separados (es decir, la LDH del líquido pleural y la relación LDH del líquido pleural al suero), lo que significa que los dos criterios están altamente correlacionados, lo que disminuye su precisión diagnóstica. Además, el uso de relaciones LDH del líquido pleural al suero requiere análisis de sangre simultáneos que aumentan los costos y los inconvenientes para el paciente. Los datos también sugieren que omitir la relación LDH del líquido pleural al suero no disminuye la precisión diagnóstica de los criterios de Light u otras reglas de dos pruebas que también incluyen la relación LDH del líquido pleural al suero.

Los criterios de Light tienen una alta sensibilidad, pero una especificidad moderada para los derrames pleurales exudativos. Como resultado, entre el 25 y el 30% de los trasudados se clasifican incorrectamente como exudados, en particular los debidos a insuficiencia cardíaca cuando se administran diuréticos o hay un alto nivel de eritrocitos

(que liberan LDH) en el líquido pleural. A pesar de una alta sensibilidad, hasta el 10% de los derrames pleurales debidos a malignidad se clasifican como trasudados según los criterios de Light, aunque no está claro si esto se debe a la imperfección inherente de todos los sistemas de clasificación o al hecho de que algunos derrames malignos son trasudados debido a varios mecanismos.

Regla de clasificación de una y dos pruebas: Regla de combinación de dos pruebas solo en líquido pleural (PFO 2): varios estudios han examinado las propiedades discriminantes de las reglas de combinación de dos pruebas para clasificar los derrames pleurales que incluían de forma variable colesterol, proteínas o LDH en líquido pleural en varias combinaciones por pares utilizando diferentes puntos de corte para el colesterol y la LDH en líquido pleural. En apoyo, un estudio informó que estos criterios tenían una precisión general equivalente a los criterios de Light y tenían la ventaja de evitar extracciones de sangre. Si se va a utilizar una combinación de dos pruebas, preferimos utilizar:

- Colesterol en líquido pleural superior a 40 mg/dl (1,034 mmol/l)
- LDH en líquido pleural mayor a 0,60 veces el límite superior del LDH sérico normal del laboratorio.

Criterios de una sola prueba: los datos limitados sugieren que algunas pruebas individuales tienen suficiente precisión cuando se utilizan individualmente para clasificar el derrame pleural como exudativo. Como ejemplos: Colesterol en líquido pleural superior a 55 mg/dl (1,424 mmol/l), relación colesterol en líquido pleural/suero mayor de 0,3, LDH en líquido pleural mayor a 200 U/L, concentraciones de proteína total superiores a 3,0 g/dl (30 g/l), LDH en líquido pleural mayor a 0,67 veces el límite superior de LDH sérica normal del laboratorio. El punto de corte óptimo informado para la LDH varía del 45% al 83% del límite superior normal del laboratorio, la mayoría de expertos utiliza 0,67 (es decir, dos tercios) de los límites superiores de la LDH sérica normal del laboratorio.

Varios estudios han examinado la sensibilidad diagnóstica de las reglas de una sola prueba. Un metaanálisis informó que cuando se utilizó el colesterol en el líquido pleural mayor de 55 mg/dl (1,424 mmol/l), la relación colesterol en el líquido pleural/suero $>0,3$ y

la LDH en el líquido pleural mayor de 200 U/l como criterio de una sola prueba, cada uno tuvo solo sensibilidades ligeramente inferiores, pero especificidades superiores en comparación con los criterios de Light. Otros estudios informan una sensibilidad inferior similar y una especificidad superior en comparación con las estrategias de combinación de dos y tres pruebas. Sin embargo, los intervalos de confianza de la precisión diagnóstica general de cada una de estas pruebas se superpusieron, por lo que ninguna pareció claramente superior a otra.

En el caso de pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca que tienen una presentación atípica y cuyo derrame pleural se sospecha que está clasificado erróneamente como exudado, utilizamos uno de los siguientes criterios de prueba única: de albúmina en suero/líquido pleural (es decir, la diferencia entre los valores séricos y pleurales) mayor a 1,2 g/dl (12 g/l). Gradiente de proteínas entre el suero y el líquido pleural mayor de 2,5 g/dl (25 g/l). No está claro si los gradientes de albúmina o proteína entre el suero y el líquido pleural contribuyen a la toma de decisiones clínicas más allá de la información obtenida a partir de otras evaluaciones del rendimiento cardíaco, como la concentración sérica N-terminal de pro-BNP (NT-proBNP) y la ecocardiografía. ²¹

7.3.4 Etiología

El derrame pleural tiene un amplio diagnóstico diferencial. Sus causas más comunes son la insuficiencia cardíaca congestiva, el cáncer, la neumonía y la embolia pulmonar. Un diagnóstico etiológico tardío puede asociarse con una morbilidad y mortalidad marcadamente más altas, por ejemplo, si el paciente desarrolla un empiema pulmonar sobre la base de un derrame paraneumónico. El grado de relevancia pronóstica de un derrame pleural varía desde inocuo (como cuando un derrame pleural es un hallazgo radiológico acompañante en un paciente con neumonía viral) hasta muy grave (como en la embolia pulmonar con formación de derrame secundario, un diagnóstico que no es raro que se pase por alto).

Las infusiones pleurales no malignas son infrecuentemente indicadores de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca, renal o hepática, con una mortalidad a un año del 57%, 46% y 25%, respectivamente. Una serie de enfermedades más raras

pueden asociarse con derrame pleural, casi siempre de tipo exudativo. Entre el 30 y el 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan un derrame pleural ("poliserositis"). El derrame pleural tampoco es infrecuente en pacientes que padecen granulomatosis con poliangeítis (enfermedad de Wegener), artritis reumatoide y granulomatosis de células de Langerhans.

El 21% de los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática y familiar (HAPi y HAPf) presentan un derrame pleural, mayoritariamente unilateral. Una de las causas más comunes de derrame pleural inexplicable es la embolia pulmonar. Entre el 20 y el 55% de los pacientes con embolia pulmonar presentan un derrame pleural. La frecuencia del derrame pleural en la embolia pulmonar se correlaciona con la gravedad de la embolia y con la aparición de infarto pulmonar. Clínicamente, estos pacientes se caracterizan por una aparente discrepancia entre el volumen del derrame, que a menudo no es muy grande, y la disnea severa que lo acompaña.

Por lo general, se intenta atribuir un derrame pleural inexplicable a una sola causa, teniendo en cuenta el envejecimiento de la población y el consiguiente aumento de la prevalencia de la multimorbilidad. Bintliffe et al. encontraron que el 70% de 126 pacientes con derrame pleural tenían, de hecho, una sola causa para ello, pero el 30% tenía más de una causa. Los medicamentos también pueden causar derrame pleural. Algunas que se han identificado como causas incluyen nitrofurantoína, dantroleno, metisergida, amiodarona, interleucina-2, procarbazona, metotrexato, clozapina, fenitoína y betabloqueantes.⁹

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de derrame pleural dependiendo de tipo de exudado o trasudado.

TRASUDADO	
Falla cardíaca congestiva	A menudo bilateral
Cirrosis hepática	Hidrotórax hepático
Síndrome nefrótico	Hipoalbuminuria
Embolismo pulmonar	También es posible el exudado
Mixedema	Extraño
Sarcoidosis	Extraño
EXUDADO	
Cáncer	Metástasis pleural Cáncer de pulmón

	Cáncer de mama Mesotelioma
Infección del espacio pleural	Paraneumónico acompañado de neumonía (adquirido en la comunidad o nosocomial). Empiema Tuberculosis
Embolismo pulmonar	También es posible el trasudado
Enfermedad gastrointestinal	Pancreatitis Absceso intraabdominal Perforación esofágica
Enfermedad reumática, vasculitis	Artritis reumatoide Lupus eritematoso sistémico Síndrome de Sjorgen Amiloidosis Granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener)
Linfagioleiomatosis	
Granulomatosis de células de Langerghans	
Síndrome de Meigs	
Drogas	
Radiación inducida	
Hemotórax	
Quilotórax	Líquido quiloso obtenido por punción.

Fuente: Elaboración propia, 2024.

7.4 CAPÍTULO IV. DERRAME PLEURAL MALIGNO

El derrame pleural maligno (DPM) es la acumulación de líquido en la cavidad pleural, el espacio potencial entre las capas pleurales de revestimiento del pulmón y la pared torácica, es la segunda causa más frecuente de exudado pleural. La presencia de células malignas en el líquido pleural (PF) y/o en el tejido pleural confirma la presencia de cáncer diseminado o avanzado y se asocia a una menor esperanza de vida y una mala calidad de vida en el paciente. ³³

7.4.1 Epidemiología

El DPM puede ocurrir en hasta el 20% de las personas con cáncer y puede asociarse con cualquier tipo de cáncer, tanto la neoplasia maligna pleural primaria

(mesotelioma) como el resultado de la diseminación secundaria desde otros sitios, incluidas las neoplasias de pulmón, mama y ovario. Se estima que la incidencia mundial es de 70 por 100.000 y en Estados Unidos representó 361.270 ingresos hospitalarios con un costo de 10.100 millones de dólares en 2016. Por lo tanto, el impacto del DPM en el sistema sanitario no es despreciable, ya que es costoso debido a la alta tasa de reingresos hospitalarios y al uso de recursos.

La presencia de DPM se asocia con una mala calidad de vida del paciente, debido a la disnea, el dolor, la caquexia, la fatiga y la reducción de la actividad diaria y un mal pronóstico con una tasa de supervivencia media de 3 a 12 meses. Hasta la fecha, se han validado dos sistemas de puntuación pronóstica en el DPM: las puntuaciones LENT y PROMISE. Ambos sistemas adoptan una combinación de variables clínicas y biológicas, incluyendo el tipo de tumor y las pruebas de laboratorio, pero, a pesar de su simplicidad y validación externa, se ha sugerido que se necesitan puntuaciones más detalladas, y estas puntuaciones pueden no ser válidas a la luz de una nueva terapia dirigida para el cáncer de pulmón y los subtipos moleculares.³⁶

7.4.2 Etiología

El derrame pleural maligno es causado casi exclusivamente (95%) por metástasis en el espacio pleural. Dos tercios (70-77%) se clasifican histológicamente como adenocarcinoma. El derrame se presenta como el primer signo de una enfermedad en dos tercios de todos los casos. La mitad de estos son causados por cáncer de pulmón. Los pacientes con cáncer hematológico y cáncer de ovario (AO) en los que el derrame pleural maligno se presenta como primer síntoma tienden a tener un mejor pronóstico en comparación con aquellos que desarrollan DPM en una etapa posterior. El intervalo más largo entre el diagnóstico de cáncer y la formación de DPM se ha reportado en cáncer de mama. Sin embargo, independientemente del momento de la formación, el derrame pleural maligno es universalmente un signo de mal pronóstico.³⁴

Tabla 2. Enfermedades malignas más comunes asociadas con el derrame pleural maligno.

Malignidad	Mediana general de supervivencia en días (IC 95%)	Subtipo histológico	Prevalencia (%)
Cáncer de pulmón	74 (de 60 a 92)	Adenocarcinoma de pulmón	29-37
		Carcinoma de células pequeñas de pulmón	6-9
Cáncer de mama	192 (133 a 271)	Adenocarcinoma de mama	8-40
Neoplasia maligna ginecológica	230 (97 a 279)	Adenocarcinoma de ovario	18-20
Cáncer gastrointestinal	61 (44 a 73)	Adenocarcinoma gástrico	2
		Colorrectal	1
		Carcinoma de células renales	1
		Adenocarcinoma de páncreas	3
Neoplasia maligna hematológica	218 (160 a 484)	Linfoma	3-16
Cáncer de piel	43 (23 a 72)	Melanoma	5-6
Mesotelioma	339 (267 a 442)	Mesotelioma maligno	1-6
Sarcoma	44 (de 19 a 76)	Sarcoma	1-3

Fuente: Elaboración propia, 2024.

7.4.3 Fisiopatología

La fisiopatología del líquido pleural ha sido ampliamente estudiada, se ha visto la intervención de varios mecanismos implicados que llevan a producir el derrame pleural maligno en el paciente, causado directamente por tumor primarios o debidos a metástasis, gracias al avance de la biología molecular el conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos se ha ampliado, conocemos en la actualidad algunos marcadores moleculares implicados y la implicación terapéutica directa quizá en futuro pueda ser una opción.

7.4.3.1 Invasión pleural de la neoplasia maligna.

Aunque la pleura puede ser invadida a través de la diseminación linfangítica o por la infiltración de estructuras adyacentes (es decir, diafragma, pericardio, pared torácica),

los datos de los estudios de autopsia mostraron que las células tumorales se diseminaron a la pleura principalmente por el torrente sanguíneo, invadiendo inicialmente la pleura visceral. Por lo tanto, la difusión secundaria a la pleural parietal se produce por la siembra tumoral a lo largo de las adherencias o por células malignas exfoliadas que flotan en el líquido. Una vez llegados a la pleura parietal, las células tumorales se adhieren al mesotelio, evadiendo los mecanismos de defensa inmunitaria pleural, invadiendo el tejido pleural y accediendo a nutrientes y factores de crecimiento.

En los pacientes con derrame pleural maligno, una interacción compleja entre el tumor y las células huésped da lugar a un entorno inmunosupresor pleural, principalmente debido a la alteración de la función citotóxica de los macrófagos y los linfocitos, así como a una producción masiva de mediadores proinflamatorios y estimulantes tumorales. A pesar de su desprendimiento del tejido pleural, las células tumorales que flotan en el espacio pleural todavía pueden formar focos secundarios en otros sitios de la cavidad, lo que sugiere su capacidad para utilizar fuentes alternativas de energía y factores de crecimiento.

Datos recientes de los primeros trabajos traslacionales mostraron que la proliferación de cultivos de células cancerosas se promueve mediante la siembra de las células en el derrame pleural, independientemente de la fuente, lo que sugiere una propiedad procrecimiento del líquido pleural. Por lo tanto, se puede argumentar que el líquido pleural puede no ser un espectador de malignidad, pero puede ser un promotor activo de la progresión del cáncer, lo que conduce a un cambio potencial en el enfoque del tratamiento del derrame pleural maligno, que ya no se centra en el alivio de los síntomas, sino que apunta a lograr un control temprano del líquido pleural.

7.4.3.2 Mecanismos de producción de derrame pleural maligno.

El líquido pleural se acumula cuando la producción es mayor que el drenaje. No está clara la razón por la que algunos tumores causan derrames y otros no. La absorción se reduce cuando los tumores invaden el sistema de drenaje, desde las estomas pleurales parietales hasta los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos. Sin embargo, el

bloqueo de la extracción de líquidos por sí solo no es adecuado para explicar la formación de derrame pleural maligno, como parecen demostrar los siguientes aspectos:

En la mayoría de los pacientes con derrame pleural maligno hay una disociación entre el volumen de líquido pleural y la extensión del tumor. El contenido de proteínas es mayor en los líquidos malignos que en los líquidos pleurales normales, lo que sugiere la presencia de fuga plasmática. El derrame pleural maligno ocurre incluso en pacientes sin afectación de la pleura parietal. Por lo tanto, actualmente se cree que una combinación de aumento de la producción de líquido debido a la extravasación de líquido de los vasos pleurales y/o tumorales parietales o viscerales hiperpermeables y un deterioro del flujo linfático subyacen al desarrollo del derrame pleural maligno.

La interacción entre las células tumorales y las células huésped, incluidas las células mesoteliales, endoteliales, mieloides y linfoides, contribuye a la liberación de mediadores vasoactivos. El equilibrio entre las moléculas estimulantes de la permeabilidad (por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular – VEGF, el factor de necrosis tumoral – TNF, la osteopontina – OPN, etcétera) y los inhibidores (por ejemplo, la endostatina) juega un papel crucial en el desarrollo de derrame pleural maligno.

7.4.3.3 Biología celular y molecular en derrame pleural maligno

Se sabe que el derrame pleural maligno es un líquido rico en proteínas que incluye factores de crecimiento y citoquinas con propiedades proinflamatorias, oncogénicas y angiogénicas como el VEGF, y moléculas inmunosupresoras como la interleucina-10 (IL-10). Esto sugiere la hipótesis de que el derrame pleural maligno proporciona un microambiente rico en nutrientes para apoyar el crecimiento tumoral, al tiempo que suprime la actividad inmunitaria antitumoral. La interacción tumor-células huésped subyace a estos efectos en los cambios del espacio pleural por medio de una amplia producción de moléculas, que pueden dividirse, según sus propiedades, en tres categorías:

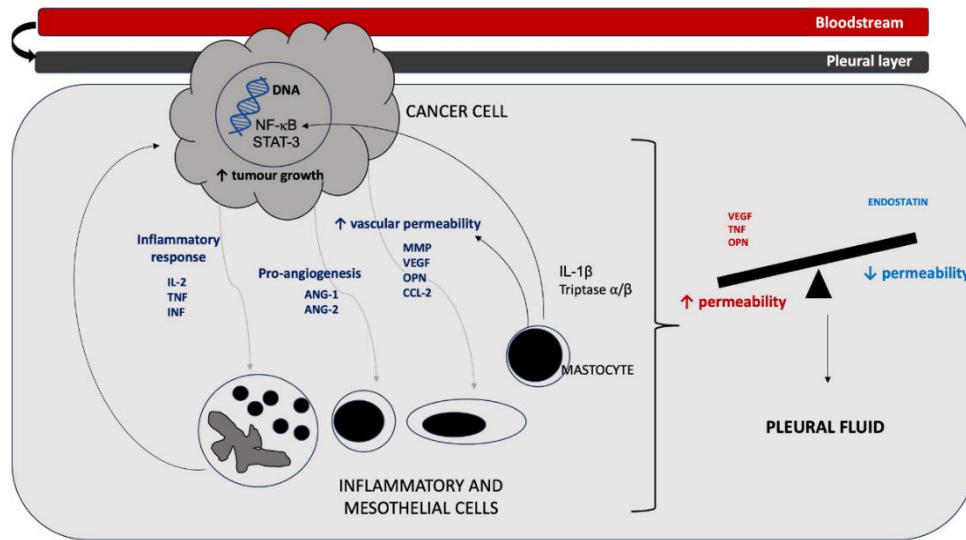
- Factores que estimulan la inflamación pleural (por ejemplo, interleucina 2 - IL2, interleucina 6 - IL6 y TNF).

- Mediadores pro-angiogénicos (p. ej., angiopoyetina 1 y 2 – (ANG-1 y 2).
- Partículas que promueven la hiperpermeabilidad vascular (por ejemplo, VEGF, metaloproteinasas de la matriz-MMP, ligando 2 de quimiocinas (motivo c-c), CCL, OPN, etcétera).

Finalmente, la evidencia de estudios in vivo mostró que estos eventos patogénicos son desencadenados por células tumorales, ejecutando programas transcripcionales proinflamatorios y proangiogénicos (factores de transcripción factor nuclear (NF)-kB; transductor de señal y activador de transcripción – STAT 3). Un posible papel en la producción de DPM puede ser desempeñado por la liberación de mastocitos de triptasa alfa/beta 1 e interleucina-1 β (IL-1 β), que aumentan la permeabilidad de los vasos pulmonares y promueven la acumulación de líquidos y la producción de crecimiento tumoral por activación de (NF)-kB.

En cuanto a las mutaciones genéticas, los datos de los estudios genómicos informaron que la activación de las mutaciones EGFR, KRAS, PIK3CA, BRAF, MET, EML4/ALK y RET en el tumor primario subyacente, se relaciona con el aumento de la formación de derrame pleural maligno, siendo, en particular, las mutaciones de KRAS más comunes en metástasis a distancia y las mutaciones de EGFR en tumores con infiltración metastásica regional. ³⁶

Figura 2. Mecanismo patogénico de derrame pleural maligno.



Fuente: Carol M. Black, 2023.

7.4.4 Complicaciones

Las complicaciones de un derrame pleural maligno se presentan como un derrame pleural maligno refractario y un pulmón expandible que este puede estar dado como una forma de atrapamiento pulmonar y un pulmón expandible, las implicaciones de las complicaciones en el paciente son el riesgo a empeorar la calidad de vida del paciente, implicarle el uso de métodos de tratamiento mas invasivos afectando la estabilidad económica y el estado psicológico en el paciente, debido a la necesidad de ingresos hospitalarios o visitas medicas recurrentes para manejo de líquidos.

7.4.4.1 Pulmón no expandible

El pulmón no expandible está presente cuando el pulmón no puede expandirse hasta la pared torácica y lograr la aposición pleural visceral y parietal. La expansión total del pulmón puede prevenirse mediante procesos inflamatorios o fibróticos que afectan la pleura visceral o mediante procesos extrapleurales como la obstrucción endobronquial, la atelectasia pulmonar crónica o procesos que aumentarán la retracción elástica del pulmón, es decir, enfermedad pulmonar intersticial o carcinomatosis linfangítica

Los dos tipos de enfermedad pleural que resultan en un pulmón no expandible son el atrapamiento pulmonar y el pulmón atrapado. Aunque la fisiopatología del atrapamiento pulmonar y del pulmón atrapado son diferentes, ambos procesos están asociados con la presencia de líquido pleural. Atrapamiento pulmonar: en el atrapamiento pulmonar, el pulmón no puede expandirse completamente debido a una enfermedad activa, como una enfermedad maligna o una infección que restringe la expansión del pulmón y/o la pleura visceral. El análisis del líquido pleural suele ser compatible con un exudado.

Pulmón atrapado: en el pulmón atrapado, el pulmón no puede expandirse debido a una afección inflamatoria remota que ha dejado una piel de colágeno o fibrosa en la pleura visceral. El análisis del líquido pleural es compatible con un trasudado o un exudado proteico discordante y tiene predominio de células mononucleares. La mayoría de las causas del pulmón atrapado comienzan como una forma de atrapamiento pulmonar. Si bien la mayoría de los casos de atrapamiento pulmonar se resuelven con la resolución del proceso inflamatorio, en otros, la resolución es incompleta y resulta en un pulmón atrapado. Por lo tanto, un pulmón atrapado y un atrapamiento pulmonar pueden representar una continuidad del mismo proceso patológico. ⁵¹

Se puede sugerir un pulmón no expandible cuando una toracocentesis terapéutica no mejora la disnea y cuando el líquido se reemplaza por aire después de la toracocentesis en las imágenes de tórax. También se puede identificar mediante manometría pleural. Un estudio sugirió que más de la mitad de los pacientes con DPM tenían pulmones no expandibles identificados mediante radiografía de tórax o manometría pleural. Sin embargo, entre aquellos con una radiografía que tuvo una reexpansión completa, la manometría pleural identificó un pulmón no expandible en el 28%.

Los ejemplos de pulmón no expandible incluyen pacientes con pulmón atrapado debido a un tumor pleural, tabiques, loculaciones o tejido cicatricial o pacientes con colapso pulmonar debido a una obstrucción endobronquial por un tumor. Dado que la expansión pulmonar completa con aposición pleural-pleural es necesaria para una pleurodesis exitosa, los pacientes con pulmón no expandible irremediable no suelen ser adecuados para ningún tipo de pleurodesis.

Por lo tanto, las opciones terapéuticas en esta población se limitan al drenaje con un IPC como intervención preferida. La ecografía puede guiar la colocación del IPC en la bolsa más grande de líquido para maximizar el alivio de los síntomas. Sin embargo, se puede realizar una pleurodesis parcial si se puede lograr una aposición pleural-pleural suficiente después del drenaje del IPC. En pacientes que rechazan una IPC o en quienes se anticipa una esperanza de vida corta, repetir la toracocentesis puede ser una alternativa. Se desconoce el programa de drenaje ideal y debe guiarse por la respuesta individual.²²

7.4.4.2 Derrame Pleural Maligno Refractario

No existe consenso ni pautas sobre cómo tratar a los pacientes con DPM en los que falla el catéter pleural permanente y la pleurodesis. En la mayoría de los casos de DPM refractario, a menudo se intentan repetir intentos de toracocentesis (con o sin fibrinolíticos), IPC prolongada o pleurodesis química, mecánica o ambas, antes de recurrir a la derivación pleuroperitoneal o la pleurectomía, aunque se desconoce la eficacia de tal enfoque. La quimioterapia intrapleural aún está en fase de investigación.

La derivación pleuroperitoneal es una opción que rara vez se utiliza en pacientes con DPM refractario. También es una opción poco utilizada en quienes tienen pulmón no expandible o quilotórax maligno. Si bien la tasa de complicaciones es alta, 15% por lo general debido a oclusión, fractura de la derivación e infección, la derivación pleuroperitoneal puede paliar al 95% de los pacientes y proporcionar ventajas nutricionales a los pacientes con quilotórax maligno y grandes volúmenes de drenaje de líquido pleural; esto se debe a que la derivación del quilo rico en nutrientes al espacio peritoneal permite su reabsorción.

Cirugía: La pleurectomía total o parcial (resección de la pleura visceral y parietal) con decorticación (eliminación de la corteza pleural fibrosa) es un último recurso porque es altamente invasiva y las adherencias, tabiques y loculaciones malignas no son fácilmente susceptibles de extirpación quirúrgica. La excepción son los pacientes con DPM debido a mesotelioma. No se recomienda de rutina ya que sus beneficios no superan su mortalidad perioperatoria.²²

7.4.5 Pronóstico

El derrame pleural maligno suele estar asociado a un mal pronóstico, con una supervivencia media de 3 a 12 meses. La importancia de una predicción precisa de la supervivencia se amplificó en una cohorte de pacientes, en quienes es fundamental equilibrar el corto tiempo de supervivencia basado en la frecuencia de visitas al hospital y a la clínica para el manejo de los líquidos. No obstante, el pronóstico ha sido uno de los aspectos más desafiantes del derrame pleural maligno, debido a la heterogeneidad significativa tanto en la malignidad subyacente como en el estado funcional de los pacientes.

Hasta la fecha, esto se ha abordado mediante dos sistemas de puntuación pronóstica validados en DPM: las puntuaciones LENT y PROMISE. La puntuación PROMISE estratifica a los pacientes en cuatro categorías de supervivencia a los 3 meses que van desde <25% a >75%. La puntuación incluye parámetros clínicos (puntuación de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group, quimioterapia y radioterapia previas, tipo de cáncer) y variables biológicas (recuento de leucocitos, proteína C reactiva, nivel de hemoglobina y niveles séricos de inhibidor tisular de metaloproteinasas-1).

LENT asigna a los pacientes un riesgo bajo, moderado o alto de muerte (319, 130, 44 días de supervivencia media, respectivamente) utilizando lactato deshidrogenasa del líquido pleural, la puntuación del Eastern Cooperative Oncology Group, la relación neutrófilos/linfocitos en sangre y el tipo de tumor. A pesar de su simplicidad y validación externa, se ha sugerido que son necesarios sistemas de puntuación alternativos para corregir las variaciones demográficas regionales.

En un número de la CHEST Journal, Molina et al. informan sobre el desarrollo y validación de una escala de supervivencia de derrames pulmonares y mamarios (BLESS). Los autores seleccionaron variables que probablemente tengan valor predictivo de la literatura existente. La interacción de estas variables con el tipo de tumor y el tiempo hasta la muerte se utilizó para desarrollar modelos de supervivencia específicos de la enfermedad.

Se utilizó un análisis retrospectivo de 562 pacientes para el desarrollo de los modelos; 727 pacientes temporalmente distintos de la misma institución se utilizaron para la validación. Se desarrollaron modelos finales específicos de la enfermedad para derrame pleural maligno secundario a neoplasias malignas de pulmón, mama y hematológicas y un modelo de cáncer general que abarcó los tres modelos. Los autores demuestran que los modelos específicos de la enfermedad superaron a los modelos generales, incluidos LENT y un LENT modificado que utilizó variables continuas.

Solo los modelos de pulmón y mama fueron discriminatorios y, por lo tanto, validados. Las estadísticas de 0,72 y 0,70 para los modelos de pulmón y mama, respectivamente, se comparan con 0,6 para LENT. La ventaja final de los modelos específicos de la enfermedad es la capacidad de proporcionar un porcentaje de probabilidad de supervivencia en intervalos de 30 días entre 0 y 180 días. Tanto el modelo de pulmón como el de mama utilizan el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group, la evidencia citológica benigna del líquido pleural, lactato deshidrogenasa del líquido pleural y la proteína del líquido pleural.

El modelo de pulmón, además, utiliza un historial de cirugía dentro de los 30 días y la presencia de derrames pleurales bilaterales, mientras que el modelo de mama agrega la relación neutrófilos a linfocitos. Sin embargo, cabe señalar que los modelos de predicción clínica del derrame pleural maligno, en general, no han sido ampliamente adoptados en la práctica clínica, por lo que se debe analizar las posibles explicaciones de esto, a continuación, se mencionan.

En primer lugar, los modelos validados internamente que parecen prometedores aún requieren una validación externa prospectiva en otras cohortes, tal vez más representativas que las utilizadas aquí. Por ejemplo, el acceso a un tratamiento oncológico altamente especializado puede no ser generalizable fácilmente, lo que podría explicar, en parte, la pobre validación de LENT, un modelo derivado de tres cohortes prospectivas de diferentes países.

En segundo lugar, aunque la supervivencia esperada es una guía útil en pacientes con derrame pleural maligno, las decisiones en la práctica están fuertemente influenciadas por la elección del paciente, la experiencia local y la infraestructura que, en

muchos casos, desempeñarán un papel más importante en la orientación de intervenciones pleurales específicas para pacientes individuales.

A medida que los tratamientos oncológicos evolucionan de forma continua y rápida, la validez de un sistema de pronóstico que alguna vez fue confiable se erosiona con el tiempo. Las terapias dirigidas que hoy son una novedad o que solo están disponibles en ensayos clínicos pueden llegar a estar disponibles en el futuro y cambiar la supervivencia a una escala mayor. Queda por ver cómo las herramientas de pronóstico se adaptarán al ritmo de los rápidos avances del campo de la terapia contra el cáncer. ³⁷

7.5 CAPÍTULO V. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

7.5.1 Diagnóstico

Clínica: Aunque la mayoría de los derrames pleurales malignos son sintomáticos, suelen presentar disnea, dolor torácico, anorexia y adelgazamiento, con significativo deterioro de la calidad de vida. La manifestación clínica principal característica es el dolor pleurítico originado desde la pleura parietal inflamada que posee propiedades nociceptivas. En ocasiones los pacientes manifiestan dolor torácico tipo opresivo. El síntoma más frecuente es la disnea precedida de tos que puede ser progresiva de acuerdo con el tamaño e incremento del derrame pleural. Esta disnea se relaciona con la ocupación pleural y colapso de un segmento pulmonar con la consiguiente disminución del volumen pulmonar.

Sin embargo, los síntomas podrían ser variables dependiendo de la etiología del derrame pleural, la disnea podría acompañarse de desaturación, como alteración en el mecanismo de oxigenación y ventilación perfusión y otro signo encontrado es la pérdida de peso, que tendría relación con una infección crónica o con malignidad. En ciertos casos el derrame pleural puede no ocasionar síntomas y ser hallazgos radiológicos incidentales. En el examen físico a la auscultación del campo pulmonar existe ausencia del ruido respiratorio y matidez en la percusión torácica dependiendo del volumen del derrame pleural.

Es importante determinar si el derrame es unilateral o bilateral porque eso también desempeña un papel importante en el diagnóstico, los Interrogantes a investigar incluyen historias pasadas de recientes infecciones, síntomas asociados como fiebre o malestar general. Es importante establecer la duración de los síntomas, historia de enfermedades relevantes crónicas de tipos cardiovasculares, que podrían ser causantes de derrame pleural bilateral, como en las fallas renales o hepáticas, interrogar acerca del consumo crónico de medicación u otras drogas, y cualquier exposición a asbesto, que podría conllevar a la alteración de las presiones pleurales e incrementar su producción.¹

7.5.1.1 Según etiología

En casos seleccionados realizamos biomarcadores específicos de la enfermedad adicionales. Preferimos que se realicen en el momento de la toracocentesis inicial, cuando la sospecha es lo suficientemente fuerte como para justificarlas. Sin embargo, cuando la sospecha de una afección específica ha aumentado como resultado del líquido pleural inicial u otras pruebas, se pueden realizar algunos biomarcadores específicos de la afección en una muestra existente, mientras que otros pueden necesitar una toracocentesis repetida, esto tiende a asociarse con un retraso en el diagnóstico.

Sospecha de derrame pleural relacionado con insuficiencia cardiaca: en estos pacientes no realizamos de forma rutinaria pruebas adicionales a menos que el diagnóstico sea dudoso. Los derrames pleurales con la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) suelen ser trasudativo. Sin embargo, entre el 25-30% de los pacientes con ICC tienen un derrame pleural clasificado erróneamente como exudativo mediante criterios de prueba combinados. Se cree que esta clasificación errónea se debe a la realización de toracentesis después de la diuresis inicial, eritrocitos elevados en el espacio pleural (este último aumenta el nivel de LDH) y/o limitaciones inherentes de los enfoques para clasificar los derrames pleurales.

Sospecha de derrame pleural tuberculoso: cuando se sospecha derrame pleural tuberculoso (TB) (p. ej., paciente con derrame pleural que vive en una región endémica de tuberculosis), obtenemos frotis de bacilo ácido resistente (BAAR) del líquido pleural y cultivos de tuberculosis, así como adenosina. desaminasa (ADA). Siempre se debe

realizar cultivos de BAAR y TB, ya que un cultivo positivo es diagnóstico, los resultados de ADA se pueden obtener más rápidamente que los resultados del cultivo y, pueden facilitar un diagnóstico presuntivo para que la terapia pueda iniciarse rápidamente.

Sospecha de malignidad: para pacientes con sospecha de DPM (p. ej., paciente expuesto al tabaco que tiene un derrame pleural grande y reciente), se realiza una citología. En pacientes con alta sospecha de mesotelioma, a menudo se procede directamente a la biopsia, ya que el análisis del líquido pleural puede tener un bajo rendimiento para el diagnóstico de mesotelioma. Sin embargo, muchos médicos realizan toracentesis ya que es posible que el diagnóstico no se sospeche hasta más tarde durante la evaluación.

Para los pacientes con sospecha de linfoma o mieloma múltiple, también se obtiene citometría de flujo y tinción inmunohistoquímica que, si es positiva, puede ayudar a respaldar el diagnóstico. Sospecha de derrame relacionado con rotura pancreática o esofágica: cuando se sospecha un derrame pleural relacionado con el páncreas, se obtiene amilasa pancreática del líquido pleural (p. ej., pancreatitis crónica y derrame pleural del lado derecho). Cuando se sospecha rotura esofágica, se obtiene amilasa salival y pH del líquido pleural (p. ej., paciente con vómitos recurrentes o violentos y derrame pleural).

Sospecha de derrame quilosos o de colesterol: se puede sospechar un derrame pleural de colesterol en un paciente con factores de riesgo (p. ej., tuberculosis crónica o pleuritis reumatoide, líquido lechoso en apariencia macroscópica, mientras que se puede sospechar quilotórax en pacientes con un grupo separado de factores de riesgo (p. ej. traumatismo, tumores malignos del mediastino, Linfagioleiomiomatosis, líquido lechoso en apariencia macroscópica. En ambos escenarios, normalmente obtenemos niveles de colesterol y triglicéridos.

En raras ocasiones, es posible que se necesite líquido para el análisis de lipoproteínas a fin de determinar la presencia de quilomicrones (generalmente realizado en una segunda toracentesis o a partir de líquido almacenado en el laboratorio). Sospecha de pleuritis reumatoide o lupus: en pacientes con artritis reumatoide (AR) o lupus eritematoso sistémico (LES) que tienen un derrame pleural que se sospecha que

se debe al trastorno subyacente (es decir, pleuritis), generalmente solicitamos lo siguiente:

RA: Citología de células de renacuajo y análisis de laboratorio del factor reumatoide, LES: citología para células de lupus eritematoso y prueba de anticuerpos mononucleares. Es de destacar que la mayoría de los laboratorios clínicos ya no realizan pruebas de preparación para el lupus eritematoso, que son largas y complejas y que algunos expertos consideran de baja utilidad diagnóstica. Sospecha de hemotórax: cuando se sospecha de hemotórax, se realiza un hematocrito en una muestra de líquido pleural (pleurocrito) y la muestra se recolecta en un tubo de hemograma completo. ²¹

7.5.1.2 Por métodos de imagen y de laboratorio

Radiografía convencional: Las anomalías del espacio pleural pueden detectarse fácilmente mediante métodos radiográficos convencionales utilizando radiografías frontales, laterales, oblicuas y en decúbito. Los derrames pleurales se acumulan en la parte más dependiente de la cavidad torácica porque el pulmón, que es físicamente menos denso que el líquido, flota sobre el derrame. El pulmón, por lo demás normal, seguirá su retroceso elástico intrínseco y disminuirá de volumen mientras mantiene su forma durante el colapso.

Debido a la gravedad, el líquido pleural se acumula inicialmente en una ubicación subpulmonar, es decir, entre la superficie inferior de los lóbulos inferiores y el diafragma. Hasta 75ml de derrame pleural pueden ocupar el espacio subpulmonar sin desbordamiento. A medida que se acumula, el líquido pleural se derrama hacia el surco costofrénico en sentido posterior, anterior y lateral. Rodea el pulmón y forma una capa o cilindro, que parece un arco meniscoide en proyecciones radiográficas.

La cantidad de derrame pleural se puede estimar basándose en radiografías frontales y laterales estándar. Se necesitan al menos 75 ml para obliterar el surco costofrénico posterior y un mínimo de 175 ml para oscurecer el surco costofrénico lateral en una radiografía de tórax en posición vertical. Un derrame pleural de 500 ml oscurecerá el contorno diafragmático en una radiografía de tórax en posición vertical; si el derrame pleural alcanza el nivel de la cuarta costilla anterior, hay cerca de 1.000 ml. En las

radiografías de decúbito y las tomografías computarizadas (TC), se pueden identificar menos de 10 ml, y posiblemente tan solo 2 ml.

Para la cuantificación en vistas de decúbito, se mide la corteza del derrame pleural en capas: los derrames pequeños son de menos de 1,5 cm, los derrames moderados tienen de 1,5 a 4,5 cm de espesor y los derrames grandes superan los 4,5 cm. Los derrames de más de 1 cm de espesor suelen ser lo suficientemente grandes como para tomar una muestra mediante toracocentesis, ya que ya están presentes al menos 200 ml de líquido.

En las radiografías en posición supina, pueden verse tan solo 175 ml de derrame, a veces formando tapas apicales que desaparecen en las imágenes en posición vertical. Los derrames móviles también se acumulan a lo largo de la cara posterior del tórax en posición supina y producen un efecto de filtro o velo pleural que recubre el pulmón aireado. Se puede identificar un gradiente de opacidad decreciente hacia el ápice. Las siguientes características sugieren que esta apariencia en el paciente en decúbito supino se debe a un derrame, a diferencia de una enfermedad pulmonar parenquimatosa (como neumonía o edema pulmonar).

Derrames subpulmonares: los derrames pleurales subpulmónicos elevan la base del pulmón, imitando un hemidiafragma elevado. El vértice de la curvatura en la base del pulmón se desplaza lateralmente y su pendiente se inclina bruscamente hacia el surco costofrénico lateral. Esta configuración ha sido denominada "signo del Peñón de Gibraltar" y se ve particularmente bien en la radiografía lateral de tórax en pacientes con derrame pleural subpulmónico.

Los derrames pleurales grandes, especialmente en el lado izquierdo, pueden producir inversión diafragmática, haciendo que el diafragma normalmente convexo parezca cóncavo. En el lado derecho, el diafragma invertido y deprimido desplaza la cola del hígado. Esta configuración puede provocar una respiración paradójica en el lado afectado con el hemidiafragma ascendiendo en la inspiración y descendiendo en la espiración.

En el lado izquierdo, una marcada separación (>2 cm) del pulmón de la burbuja estomacal sugiere un derrame subpulmonar. Esta separación de la burbuja de gas del estómago de la base del pulmón, especialmente cuando la burbuja aparece desplazada inferomedialmente, es importante en las vistas frontal y lateral. La localización atípica de un derrame pleural generalmente se debe a una anomalía en el pulmón subyacente. Cuando el pulmón no puede expandirse para llenar la cavidad torácica, la presión pleural relativa se vuelve más negativa en relación con la presión atmosférica, lo cual mejora la formación de líquido pleural, lo que lleva a la acumulación de derrames pleurales que se acumulan en estas áreas subtendidas por el pulmón con mayor retroceso elástico.

Derrames pleurales loculados: los derrames pleurales también pueden localizarse como resultado de adherencias. La loculación también denominada encapsulación es más común cuando el derrame subyacente se debe a hemotórax, ptoórax, quilotórax o pleuritis tuberculosa. Una configuración típica de una loculación a lo largo de la pared torácica, a menudo descrita como un signo pleural o extrapleural, tiene las siguientes características:

Los ángulos de interfaz entre la "masa" pleural y la pared torácica son obtusos y la masa muestra bordes cónicos. La superficie de la "masa" suele ser lisa cuando se ve en tangente, mal delimitada cuando se ve "de frente" y sólo se visualiza parcialmente cuando se muestra en una proyección oblicua ("signo de margen incompleto"), también llamadas "lesiones de un solo borde". El contenido es homogéneo. La "masa" cae en imágenes verticales debido a su contenido líquido y al efecto de la gravedad.

Ultrasonografía: La ecografía permite una fácil identificación de derrames pleurales libres o loculados y facilita la diferenciación de derrames loculados de masas sólidas. Se pueden identificar las características intrínsecas de un derrame pleural y las adherencias que lo acompañan. La toracocentesis de derrames pleurales loculados se facilita mediante guía ecográfica. Sin embargo, la tomografía computarizada (TC) es el método de elección para procedimientos intervencionistas más complicados, como el drenaje del empiema o la biopsia de masas pleurales.²³

Qureshi et al. informaron una sensibilidad del 73% y una especificidad del 100% del ultrasonido para distinguir entre enfermedades pleurales malignas y benignas, siendo el

engrosamiento pleural superior a 1 cm, la nodularidad pleural y el engrosamiento diafragmático mayor de 7 mm sugestivos de malignidad. En particular, los nódulos pleurales metastásicos discretos (mayores de 5 mm) son fácilmente detectables en el ultrasonido cuando hay derrame pleural maligno, debido a la excelente ventana acústica creada por la apariencia anecoica del líquido pleural. Además, el ultrasonido puede ser útil y preciso también para detectar la afectación de la pared torácica en pacientes con cáncer de pulmón y la sospecha de crecimiento tumoral más allá de la pleura parietal.

A pesar de que el ultrasonido no permite lograr un diagnóstico definitivo de derrame pleural maligno, puede mostrar signos sugestivos que requieren más investigaciones invasivas. Además, actualmente se recomienda la ultrasonografía para guiar la mayoría de los procedimientos de intervención pleural minimizando el riesgo de eventos adversos, como punción accidental de órganos, neumotórax y sangrado de las arterias intercostales e internas mamarias. Además, una evaluación ultrasonográfica previa a la toracoscopia puede ayudar al operador a seleccionar el sitio de entrada óptimo, permitir el reconocimiento de la señal de deslizamiento como indicador de colapsabilidad pulmonar y predecir un pulmón no expandible. ³⁶

Tomografía computarizada (TC): detecta pequeños derrames pleurales, es decir, menos de 10ml y posiblemente tan solo 2 ml de líquido en el espacio pleural. El engrosamiento de la pleura visceral y parietal, así como el realce de la pleura visceral y parietal después de la inyección de material de contraste intravenoso (el "signo de la pleura dividida") sugieren la presencia de inflamación y, por lo tanto, un derrame exudativo, en lugar de trasudativo. La administración de material de contraste intravenoso en pacientes con anomalías pleurales es importante porque facilita el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales.

Otros usos de la tomografía computarizada en la evaluación de la enfermedad pleural incluyen: Facilitar la medición del espesor pleural, distinguir un empiema de un absceso pulmonar, visualización de pequeños neumotórax en pacientes en decúbito supino, visualizar procesos parenquimatosos pulmonares subyacentes que están oscurecidos en la radiografía de tórax por un gran derrame pleural, determinación de la

ubicación exacta de las masas pleurales y caracterización de su composición, ocasionalmente identificando fístulas broncopleurales periféricas.

Ocasionalmente identificar un defecto diafragmático en un paciente cirrótico con hidrotórax hepático. Identificar anomalías del parénquima pulmonar o del abdomen superior que pueden proporcionar una pista sobre la etiología del derrame pleural (p. ej., masa pulmonar, cavidades apicales, disección aórtica, absceso infradiafragmático, cirrosis hepática con ascitis que conduce a hidrotórax hepático). Toracocentesis guiada y toracotomía con tubo de empiemas loculados.

Resonancia magnética (MRI): puede mostrar derrames pleurales, tumores pleurales e invasión de la pared torácica. En casos seleccionados, puede caracterizar el contenido de los derrames pleurales. ²³—La resonancia magnética tiende a presentar mejores imágenes de tejidos blandos respecto a la tomografía axial computarizada, sin embargo en nuestros medios no es método de diagnóstico de fácil acceso por lo que no se recomienda dentro de los métodos diagnósticos de rutina en derrame pleural maligno.

Escaneo FDG-PET: La tomografía por emisión de positrones (PET-CT) es una técnica de imagen funcional que proporciona simultáneamente reconstrucciones anatómicas de TC y el comportamiento metabólico del distrito examinado. En general, las células malignas presentan una mayor absorción de 18 F-fluorodesoxiglucosa, mientras que los tejidos benignos son menos activos metabólicamente. A diferencia del contexto de la estadificación del mesotelioma, donde la PET-TC desempeña un papel crucial, los estudios sobre la posible contribución diagnóstica de la PET-TC en derrame pleural maligno han proporcionado resultados contradictorios. La principal limitación del uso de PET-CT en derrame pleural maligno es el posible diagnóstico falso positivo en caso de inflamación/infección pleural o después de la pleurodesis del talco.

Se han realizado varios metaanálisis con el objetivo de proporcionar una estimación agrupada de la precisión diagnóstica de la PET-TC en la diferenciación de las afecciones pleurales malignas y benignas, pero los resultados aún no son concluyentes. Los datos de un meta-análisis de Porcel et al., centrado en lecturas cualitativas/visuales y semicuantitativas, revelaron que los métodos cualitativos/visuales produjeron una alta

sensibilidad del 91%, pero una baja especificidad del 67%, lo que llevó a una mayor probabilidad de resultados falsos positivos.

Finalmente, un metaanálisis más reciente de Fijaellegaard et al., centrado específicamente en derrame pleural maligno, mostró que el análisis de imagen visual/cualitativo fue superior al semicuantitativo en la detección de neoplasias malignas pleurales. Por lo tanto, la exploración PET-CT en el estudio del DPM no se recomienda de forma rutinaria, pero podría ser útil para proporcionar objetivos específicos para las biopsias pleurales guiadas por imágenes en las que la toracoscopia médica está excluida o no ha garantizado un diagnóstico tisular definitivo. ³⁶

Esta modalidad ha demostrado sólo una precisión modesta para discriminar los derrames pleurales malignos de los benignos. Si bien puede diferenciar entre derrames pleurales exudativos y trasudativos, no se recomienda de forma rutinaria para facilitar la distinción entre derrames pleurales benignos y malignos. En raras ocasiones, si el derrame pleural se acompaña de un componente pleural sólido, se puede encontrar algún valor en la realización de una tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes individuales. ²³

Citología de líquido pleural: La citología es la prueba inicial para establecer un diagnóstico de derrame pleural maligno. El rendimiento diagnóstico de la citología es cercano al 60%, con una sensibilidad muy baja para el mesotelioma (6%) y alta para los adenocarcinomas (79%). En un estudio retrospectivo reciente con 725 pacientes con una neoplasia sólida y sospecha de metástasis pleurales, la citología con líquido pleural tuvo un rendimiento diagnóstico del 63 %. Sin embargo, la sensibilidad varió según el tipo de tumor y fue menor para los tumores de cabeza y cuello y sarcomas (38% para los dos tipos) y los tumores renales (53%) y mayor para el cáncer de mama (93%) y de páncreas (100%).

Existen datos contradictorios sobre si un volumen alto de líquido pleural (>50-60 cc) puede aumentar el rendimiento diagnóstico de la citología. Sin embargo, parece que un volumen de 20-40cc sería suficiente para optimizar el rendimiento. El bajo rendimiento diagnóstico de este procedimiento se debe a que el tumor no siempre se localiza en la superficie de las células mesoteliales, donde las células malignas se exfoliarán en el

líquido pleural, sino que también pueden afectar a la capa inferior a la capa serosa; Por lo tanto, solo unas pocas células malignas alcanzarán el espacio pleural.

La inmunohistoquímica puede ayudar a diferenciar las células mesoteliales reactivas de las de mesotelioma pleural maligno y metástasis de adenocarcinoma, exponiéndolas a diferentes paneles de anticuerpos, ya que cada una de ellas tiene antígenos específicos. Para validar el diagnóstico de mesotelioma frente al de adenocarcinoma, se requieren dos marcadores positivos de mesotelioma (anticardiotenina, anticitoqueratina CK5/6, antígeno tumoral anti-Wilms-1 o antígeno de membrana antiepitelial) y dos marcadores negativos para adenocarcinoma (anti-Ber-EP4, antígeno monoclonal anti carcinoembrionario, anti factor de transcripción-1 antitiroideo o anti-MOC-31). Estos marcadores también pueden establecer el origen del adenocarcinoma con metástasis pleurales.

7.5.1.3 Pruebas de diagnóstico

Toracocentesis: es un procedimiento percutáneo en el que se extrae líquido pleural mediante una aguja (normalmente para volúmenes pequeños <30 ml), un sistema de aguja sobre catéter o un catéter de pequeño calibre. La ubicación de este procedimiento suele ser junto a la cama en un entorno hospitalario, pero se puede utilizar la misma técnica para aquellos en una sala de emergencias, quirófano o entorno ambulatorio. Aunque la derivación de pacientes a servicios de radiología intervencionista para toracentesis guiada por imágenes puede ser conveniente, la derivación es más costosa y no más segura que realizar toracocentesis guiada por ultrasonido en la clínica o junto a la cama por médicos debidamente capacitados.

Indicaciones: la toracocentesis puede ser diagnóstica y/o terapéutica.

Diagnóstico (nuevo derrame de etiología poco clara): la mayoría de los pacientes a los que se les ha detectado un derrame pleural de etiología poco clara deben someterse a una toracocentesis diagnóstica para determinar la naturaleza del derrame pleural (es decir, trasudado, exudado) e identificar las causas potenciales. Las excepciones son cuando hay solo una pequeña cantidad de líquido pleural con un diagnóstico clínico seguro (p. ej., neumonía) o cuando hay insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

clínicamente obvia con características típicas (derrame pleural bilateral y edema pulmonar).

Para los pacientes con derrame pleural que no se someten a toracocentesis, se les da seguimiento clínicamente, al igual que el derrame se sigue radiológicamente. Se tiene un umbral bajo para realizar toracocentesis si el derrame no responde como se esperaba. Este enfoque se basa en el razonamiento de que, hasta un tercio de los pacientes con una causa clínicamente aparente de derrame pleural, como insuficiencia cardíaca, tienen más de una etiología que puede distinguirse fácilmente mediante el análisis del líquido pleural (insuficiencia cardíaca y neumonía o embolia pulmonar).

Terapéutico (alivio de síntomas): la toracocentesis terapéutica se realiza comúnmente para aliviar los síntomas como la disnea o si el líquido tiene características de imagen de un derrame pleural complicado (loculaciones). La elección entre una toracocentesis terapéutica única o la inserción de un catéter o tubo torácico de pequeño calibre durante uno o más días depende de factores relacionados con el paciente, incluidos el tamaño y el carácter del derrame (loculado o de flujo libre), la necesidad de un drenaje completo, los factores, preferencia del operador y disponibilidad de experiencia.

Prevención de complicaciones: La toracocentesis también está indicada para pacientes con afecciones pleurales que corren el riesgo de engrosamiento pleural y deterioro funcional restrictivo, en caso de que no se drene. Los ejemplos incluyen derrames pleurales debido a tuberculosis posprimaria o reactivación y hemotórax.

Contraindicaciones: Líquido pleural insuficiente: la toracocentesis no está justificada para pequeños derrames pleurales de flujo libre debido al bajo rendimiento diagnóstico y al alto riesgo de neumotórax. La "ventana segura" para la toracocentesis en la ecografía se ha estimado como un punto donde la profundidad máxima del líquido pleural es >1 cm adyacente a la pleura parietal. Infección de la piel o herida en el lugar de inserción de la aguja: la infección activa de la piel en el punto de inserción de la aguja es una contraindicación debido al riesgo de introducir una infección en el espacio pleural.

Diátesis hemorrágica grave: no está claro si una diátesis hemorrágica debe corregirse antes del procedimiento o si algún resultado de laboratorio específico representa un riesgo de hemorragia excesivo que sirva como contraindicación para la toracocentesis. Mientras que series retrospectivas más antiguas demostraron un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con coagulopatía (INR >2), trombocitopenia (recuento de plaquetas <50.000 plaquetas/mm) o una concentración de creatinina sérica >6 mg/dl, las series de casos realizadas en la era de la guía ecográfica no demuestra un mayor riesgo de hemorragia en estos entornos en la mayoría de los pacientes.

En ausencia de datos, las decisiones para revertir la coagulopatía o corregir la trombocitopenia deben individualizarse y basarse en la relación beneficio-riesgo percibida y la urgencia de la toracocentesis. Los beneficios deben sopesarse con la probabilidad de sangrado en el espacio pleural, así como con la capacidad del paciente para tolerar un hemotórax y un procedimiento para drenar sangre intrapleural, en caso de que sea necesario. Por el contrario, si el análisis del líquido pleural no es necesario de inmediato, como en el caso de un paciente con sospecha de malignidad pleural, se revierte la coagulopatía cuando el INR es >1,5 o se administran plaquetas cuando el recuento de plaquetas es <50 000plaquetas/mm³.

La ventilación mecánica no se considera una contraindicación para la toracocentesis. Si bien los pacientes que reciben ventilación mecánica y se someten a toracocentesis guiada por ultrasonido pueden tener un mayor riesgo de neumotórax, en particular neumotórax a tensión, la tasa es baja. El uso de presión positiva al final de la espiración no aumenta el riesgo de neumotórax. Sin embargo, las consecuencias de desarrollar un neumotórax posprocedimiento serán más significativas en un paciente que ya requiere soporte ventilatorio. Esto debe tenerse en cuenta en el cálculo de la relación beneficio-riesgo.²⁵

Biopsia pleural: La biopsia pleural debe realizarse si se sospecha de enfermedad pleural maligna cuando la citología del líquido pleural es negativa o cuando hay alteraciones pleurales sin derrame pleural. Las biopsias pleurales pueden realizarse a ciego o bajo visualización directa.

Biopsia pleural cerrada ciega: La utilidad diagnóstica en la enfermedad pleural maligna de la biopsia pleural cerrada ciega (sin imágenes en tiempo real) es marginal comparada con la citología del líquido pleural. Se ha visto que la sensibilidad para el diagnóstico del DPM llega al 51,5%. La principal limitación de las biopsias ciegas, para la enfermedad pleural maligna, es la distribución heterogénea de la enfermedad en la pleura. Las lesiones malignas generalmente son parcheadas. Las metástasis tienen predilección por las zonas inferiores y medias, las que generalmente se evitan en las biopsias ciegas debido al riesgo de dañar estructuras cercanas. Por eso, las biopsias pleurales ciegas tienen, en la actualidad, un rol limitado en el diagnóstico de la enfermedad pleural maligna.

Biopsia guiada por ecotomografía o TAC: La guía imagenológica en tiempo real con ecotomografía (ECO) o TAC, puede mejorar los resultados diagnósticos comparados con la biopsia ciega. Se ha visto que la sensibilidad de la biopsia cerrada guiada por ECO en los DPM llega al 77,4%, comparado con el 60% de las biopsias cerradas ciegas. Las biopsias cerradas que utilizan aguja de Abrams, tienen una sensibilidad del 47% para los DPM, comparado con el 87% de las guiadas por TAC que utilizan agujas de corte.

La sensibilidad de las biopsias cerradas guiadas por TAC que utilizan aguja de Abrams, aumenta al 93,7% cuando el grosor de la pleura es ≥ 1 cm. Las biopsias guiadas por TAC tienen mayor sensibilidad que las guiadas por ECO, ya que el TAC detecta engrosamientos más pequeños de la pleura, permitiendo el acceso a estas zonas que no se ven en la ECO. Un metaanálisis que incluyó 30 estudios, encontró que el éxito diagnóstico agrupado con la biopsia guiada por ECO llegó al 84% y la guiada por TAC al 93%, con perfiles de seguridad similares.

Biopsia pleural abierta: La cirugía toracoscópica asistida por video (VATS) y la toracoscopia médica (TM) pueden realizarse para obtener biopsias pleurales bajo visualización directa. Biopsia pleural + cirugía toracoscópica asistida por video (VATS): La cirugía toracoscópica asistida por video (VATS) es considerada como el Gold standard para las biopsias pleurales, con una sensibilidad reportada del 89-95% para las enfermedades pleurales malignas.

Biopsia pleural +TM: La TM ha aparecido como una alternativa menos invasiva a la VATS para las biopsias pleurales, con una sensibilidad del 91-96%. La TM es, en general, un procedimiento seguro, sin mortalidad asociada reportada. Comparada con la VATS, la TM no muestra diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad diagnóstica (85% vs 93%), como tampoco complicaciones mayores ni menores. El costo promedio de la VATS es aproximadamente 2,8 veces mayor que la TM y la estadía hospitalaria media para la VATS es de 3 días, mientras que para la TM es de 0 días. ¹⁰

Toracoscopia médica: A pesar de la creciente evidencia que respalda procedimientos menos invasivos como la biopsia pleural guiada por US y TC, la toracoscopia médica (TM) sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de DPM. Permite al operador explorar el contenido de la cavidad pleural, guiar la biopsia a las áreas más deterioradas bajo visión directa, eliminar el líquido pleural y realizar pleurodesis. La TM puede ser realizada por neumólogos intervencionistas capacitados en una sala de endoscopia bajo anestesia local y sedación consciente. El muestreo directo de las áreas patológicas visibles en la capa pleural conduce a una excelente sensibilidad y especificidad.

Las contraindicaciones absolutas para la TM incluyen:

- Adherencia pulmonar a la pared torácica a través del hemitórax.
- Insuficiencia respiratoria que impide una sedación segura
- Tos incontrolable.

El instrumento tradicional es el toracoscopio rígido, pero más recientemente, se ha adoptado cada vez más un dispositivo semiflexible. Ofrece la ventaja de una mayor maniobrabilidad, similitudes en su diseño funcional con la broncoscopia flexible y la compatibilidad del mismo equipo. Por otro lado, su canal de trabajo más pequeño puede limitar el tamaño y la profundidad de las biopsias. Sin embargo, estas diferencias técnicas entre el toracoscopio rígido y el semirrígido no parecen tener un impacto significativo en el rendimiento diagnóstico de la TM. Dhooria et al. informaron una mejor sensibilidad general absoluta cuando la TM se realizó con instrumentos rígidos en un análisis de

Intención de Tratar (ITT), pero el rendimiento fue similar comparando solo aquellos en los que se logró la biopsia final.

Herramientas atractivas, propuestas recientemente para superar las dificultades en la toma de muestras de pleura fibrosa y para obtener biopsias más grandes mediante toracoscopia semirrígida, son el bisturí diatérmico de punta aislada y la criosonda. La viabilidad técnica, la seguridad y el rendimiento diagnóstico de la toma de muestras pleurales utilizando la criosonda flexible se han investigado en varios estudios, resumidos en dos metaanálisis recientes que muestran que, en comparación con los fórceps flexibles, la criobiopsia pleural obtuvo muestras de tejido más grandes y profundas con menos artefactos de aplastamiento, pero no muestra superioridad para el rendimiento diagnóstico.

Sin embargo, estas técnicas (rígidas, semiflexibles, criobiopsia TM) no deben ser necesariamente competitivas, ya que idealmente, en los centros de neumología intervencionista deberían estar disponibles todas las opciones anteriores para adaptar el procedimiento de acuerdo con las características de los pacientes. Aunque los datos de la literatura sugieren un posible enfoque paso a paso, comenzando con técnicas menos invasivas y progresando hacia otras más invasivas. La TM sigue siendo el estándar de oro debido a su significado diagnóstico y terapéutico y, por lo tanto, debe buscarse como un enfoque de primera línea, particularmente cuando se supone de un mesotelioma maligno. ³⁶

Toracoscopia médica y cirugía toracoscópica videoasistida VATS: La TM y la VATS permiten la visualización directa y la biopsia de las anomalías de la pleura, como la nodularidad, las masas y el engrosamiento. El uso de la ecografía antes de la TM sirve para una mejor visualización del espacio pleural y ya se ha convertido en parte del procedimiento rutinario, ya que reduce el tiempo del procedimiento y el número de complicaciones. La TM con anestésico local tiene un bajo grado de complicaciones y mortalidad a pesar de lo invasivo del procedimiento en sí. ³⁴

En pacientes con sospecha de afectación maligna de la pleura, la toracoscopia médica permite la visualización directa de las superficies pleurales (visceral y parietal) para detectar la afectación evidente de las membranas pleurales. Además, se puede

drenar completamente el líquido del espacio pleural y se pueden tomar biopsias bajo visualización directa de las partes afectadas y no afectadas de la membrana pleural parietal y, con menos frecuencia, de la visceral.

Las características endoscópicas de la malignidad pleural incluyen nódulos, lesiones polipoides y "gotas de cera de vela". Sin embargo, el mesotelioma puede parecerse a una inflamación y pasar desapercibido. Un estudio sugirió que la apariencia visual a menudo es engañosa, incluso para toracoscopistas experimentados, y como tal, se deben obtener biopsias y enviarlas para examen patológico y microbiológico. Aunque la interpretación de cortes congelados de la pleura parietal es un desafío, si se encuentra cáncer, se puede realizar una pleurodesis o la colocación de un catéter pleural permanente por vía toracoscópica en el mismo entorno.

Esto también ofrece la ventaja de realizar una pleurodesis química como procedimiento ambulatorio con un catéter pleural permanente; sin embargo, la cuestión de la relación coste-eficacia/eficacia del catéter pleural permanente colocado por vía toracoscópica (con o sin pleurodesis) en comparación con un catéter pleural permanente colocado en la cama del paciente (con o sin pleurodesis) sigue siendo controvertida. Existen varias razones por las cuales la toracoscopia puede ser exitosa cuando la toracocentesis y/o la biopsia con aguja cerrada no logran establecer el diagnóstico.

La detección citológica de células malignas requiere una exfoliación significativa de células desde la superficie pleural hacia el líquido pleural y, por lo tanto, puede pasarse por alto en la carcinomatosis pleural temprana o en el mesotelioma maligno. La enfermedad metastásica de la pleura parietal puede tener una distribución aleatoria y, en consecuencia, pasar desapercibida o ser inaccesible mediante una biopsia con aguja, en comparación con la biopsia toracoscópica, en la que el tejido se obtiene bajo visualización directa. En los casos en que la toracoscopia no revela una etiología y el derrame pleural persiste o reaparece, se puede realizar una nueva toracoscopia sin aumentar la duración del procedimiento ni producir otra morbilidad. ²⁶

7.5.2 Tratamiento

Los objetivos del tratamiento para estos pacientes deben centrarse en el alivio o eliminación de los síntomas, la restauración de la actividad y función normales, la minimización o eliminación de la hospitalización y el uso eficiente de los recursos de atención médica. Las opciones de manejo a menudo dependen de la fisiopatología del derrame, su etapa evolutiva y la condición subyacente. Uno de los aspectos cruciales en el manejo del derrame pleural maligno es determinar si el derrame pleural causa los síntomas. Por ello, antes de considerar cualquier intervención terapéutica definitiva, todos los pacientes deben someterse a una aspiración terapéutica para evaluar la mejoría sintomática y la tasa de reacumulación de líquidos.

Una vez que se determina que el derrame pleural maligno está presente y es sintomático, se procederá a la resolución del mismo. Sin embargo, a pesar de los avances en el tratamiento del cáncer, el tratamiento del derrame pleural maligno sigue siendo principalmente paliativo. La terapia ideal para estos pacientes debe incluir una mejora de la disnea y la calidad de vida, ser mínimamente invasiva o en el mejor de los casos no invasiva, bien tolerada, asequible y eliminar la necesidad de prolongar la estancia hospitalaria.⁴

El tratamiento debe centrarse en los objetivos de la terapia centrados en el paciente, que incluyen el alivio sostenido de los síntomas, la mejora en la calidad de vida, la aceptabilidad de una intervención, la asequibilidad y la preferencia por procedimientos menos invasivos. La decisión de utilizar una intervención pleural para drenar inicialmente un derrame pleural o prevenir su recurrencia depende de la presencia de síntomas respiratorios, que se presentan en el 85% de los pacientes y entre los cuales la disnea es la más común. El malestar torácico y la tos son menos comunes.

Determinar la sintomatología debida a un derrame pleural puede ser un desafío, especialmente cuando existe una enfermedad pulmonar subyacente grave o un tumor. En la mayoría de los casos, la determinación puede evaluarse clínicamente y confirmarse demostrando una mejoría o alivio de los síntomas después de una toracocentesis terapéutica inicial. Se sugiere la siguiente estrategia de tratamiento:

Derrame pleural maligno sintomático: los derrames pleurales malignos sintomáticos suelen ser de moderados a grandes en volumen, aunque la gravedad de los síntomas respiratorios no se correlaciona con el tamaño del derrame porque otros factores, como los trastornos cardíacos y pulmonares coexistentes, contribuyen a la disnea. Los derrames sintomáticos deben drenarse para el alivio paliativo de los síntomas.

Aunque existe la preocupación de que la observación prolongada de estos derrames sin drenaje resulte en un pulmón no expandible que puede complicar el beneficio paliativo del drenaje posterior, no hay datos que establezcan una asociación entre el momento del drenaje inicial de los derrames sintomáticos y la aparición de atrapamiento pulmonar. Desafortunadamente, los derrames malignos sintomáticos suelen recurrir después del drenaje inicial. El manejo posterior depende de múltiples factores centrados en el paciente, como el pronóstico, la capacidad de tolerar varias intervenciones y los deseos del paciente.

Derrame pleural maligno asintomático: los derrames pleurales malignos asintomáticos suelen ser de pequeño volumen y no requieren drenaje terapéutico, ya que el drenaje temprano no previene la progresión del derrame hasta el atrapamiento pulmonar. Dos estudios retrospectivos abordan esta preocupación y se encontró que los pacientes con cáncer de pulmón con derrames pequeños y asintomáticos no requieren intervenciones pleurales durante el curso de su enfermedad. Sin embargo, estos hallazgos pueden no extenderse a los pacientes con derrames pleurales malignos, debido a neoplasias malignas distintas del cáncer de pulmón.

En su mayoría los derrames pleurales malignos eventualmente se vuelven sintomáticos y requieren una intervención, de modo que es prudente la vigilancia clínica y radiológica continua. Este enfoque es particularmente razonable en los derrames pleurales malignos debido a algunos tipos de tumores quimiorresponsivos, como el cáncer de mama, ovario o próstata, el carcinoma de células pequeñas del pulmón, los tumores de células germinales o los linfomas, donde la terapia antitumoral puede resultar en la resolución del derrame sin intervención mecánica. ²²

7.5.2.1 Técnicas evacuadoras

Para la mayoría de los pacientes con derrame pleural maligno sintomático, recomendamos una toracocentesis terapéutica inicial en lugar de ninguna terapia. Aunque muchos pacientes responden inicialmente a este enfoque, la recurrencia sintomática del derrame pleural es común. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes eventualmente requerirán una intervención más definitiva, como una pleurodesis o un catéter intrapleurales (CNI), si los síntomas debidos al derrame disminuyen la calidad de vida.

La alta probabilidad de recurrencia es la razón por la que algunos expertos combinan la toracocentesis inicial con alguna forma de pleurodesis o drenaje prolongado del CNI en el momento de la presentación (p. ej., pleurodesis durante la toracoscopia diagnóstica o después de la colocación del catéter). Sin embargo, la dificultad de predecir la supervivencia a corto plazo respalda la opinión mayoritaria de que se debe retrasar la pleurodesis o el drenaje del CNI en caso de recurrencia del derrame, cuando se puede reevaluar la capacidad de supervivencia del paciente.

La toracocentesis terapéutica: es el tratamiento de primera línea para el derrame pulmonar sintomático y generalmente se realiza con una aguja o un catéter bajo guía ecográfica. La toracocentesis determina la respuesta sintomática al drenaje, la capacidad del pulmón para volver a expandirse por completo y la tasa de reacumulación posterior, todo lo cual informa sobre futuros tratamientos más definitivos en caso de que el derrame vuelva a acumularse.

Generalmente, se extrae tanto líquido como se tolere hasta un límite de 1,5 L debido a la preocupación de que los volúmenes extraídos por encima de esta cantidad aumenten el riesgo de complicaciones graves relacionadas con el procedimiento. Aunque la extracción de grandes volúmenes es frecuentemente necesaria, la extracción de volúmenes más pequeños puede proporcionar alivio en aquellos con enfermedad pulmonar subyacente

Se recomienda controlar cuidadosamente los síntomas de malestar en el pecho y tos durante el procedimiento para guiar el volumen de líquido que se debe extraer y

evaluar si el pulmón subyacente es expandible o no. La evidencia limitada no sugiere ningún beneficio para el uso rutinario de la manometría pleural en aquellos con derrames de flujo libre, por lo tanto, la manometría pleural puede reservarse para aquellos en quienes se sospecha que el pulmón no es expandible.²²

Pleurodesis: se refiere a la obliteración del espacio pleural mediante la inducción de inflamación pleural y fibrosis mediante un esclerosante (generalmente talco) o abrasión manual (mecánica). La pleurodesis química se puede realizar a través de un catéter pleural permanente o un tubo torácico (es decir, pleurodesis médica) o por vía toracoscópica (es decir, pleurodesis quirúrgica). Por el contrario, la pleurodesis mecánica sólo se realiza por vía toracoscópica.

Para pacientes con derrame pleural maligno recurrente rápidamente (es decir, dentro de un mes), la pleurodesis es una alternativa adecuada comparado con el catéter pleural permanente solo. Es particularmente adecuado para pacientes con pulmón expandible que tienen una supervivencia razonable (2 a 6 meses) y/o que prefieren un procedimiento más definitivo y rápido (es decir, "uno y listo") que minimice futuras intervenciones. La pleurodesis también puede ser una opción de primera línea en instituciones sin experiencia en la colocación de catéter pleural permanente (IPC) o en pacientes que rechazan o fracasan al catéter pleural permanente. La pleurodesis no es adecuada para quienes tienen una supervivencia prevista corta (<2 meses).

Existe una variación significativa en la práctica con respecto al tipo de pleurodesis (química versus mecánica; médica versus quirúrgica), método de administración (p. ej., a través de un IPC o tubo torácico), tamaño del tubo torácico (de calibre grande versus pequeño), agente esclerosante utilizado. (talco versus otros), elección del agente analgésico (opiáceo versus antiinflamatorio no esteroideo, AINE) y duración del drenaje con tubo torácico después de la pleurodesis. La elección entre estas opciones suele depender de la institución y del operador.

Según los datos disponibles derivados de estudios retrospectivos, ensayos aleatorios limitados y un metaanálisis, se prefiere la pleurodesis química utilizando suspensión de talco administrada junto a la cama a través de un tubo torácico de pequeño calibre, siempre que no se haya instalado un IPC que funcione. Se prefiere este enfoque

ya que, según la experiencia es eficaz, menos invasivo y mejor tolerado que la pleurodesis quirúrgica. Se puede administrar pleurodesis quirúrgica durante una toracoscopia de diagnóstico y también se puede administrar esclerosante, generalmente talco, en el momento de la colocación del IPC o después de la colocación del IPC.

La principal ventaja de la pleurodesis es que suele ser más eficaz en un plazo más corto que la IPC sola. La principal desventaja es el dolor significativo luego del procedimiento y un riesgo pequeño, pero potencialmente grave de complicaciones respiratorias, particularmente cuando se utiliza talco como esclerosante. Las complicaciones de la pleurodesis pueden ser hipoxemia transitoria, fiebre, dolor y síntomas gastrointestinales y en raras ocasiones, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Los datos emergentes sugieren que la ecografía a pie de cama puede desempeñar un papel en la predicción de una pleurodesis exitosa al comparar los hallazgos de imágenes previos y posteriores a la pleurodesis. Algunas características del líquido en derrame pleural maligno pueden predecir la probabilidad de éxito o fracaso asociado con la pleurodesis, pero ninguna tiene propiedades predictivas suficientes para excluir a pacientes individuales con DPM de la consideración de pleurodesis.

Por ejemplo, las características que hacen que la pleurodesis exitosa sea menos probable incluyen un pH pleural inferior a 7,20 o 7,30, glucosa pleural inferior a 60 mg/dL y lactato deshidrogenasa superior a 600 U/L. Un metaanálisis encontró que estos criterios predecían el fracaso de la pleurodesis con una sensibilidad de sólo el 55 al 59 por ciento y una especificidad del 65 al 78 por ciento. Entre los pacientes con DPM debido a cáncer de pulmón de células no pequeñas, las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico predijeron una alta tasa de éxito para la pleurodesis siendo esta mayor del 90 por ciento.

Pleurodesis química: Se prefiere la pleurodesis química con talco. El talco se puede administrar a través de un tubo torácico al lado de la cama (lechada de talco) o en el momento de la toracoscopia o toracotomía (poudrage de talco). Se prefiere la suspensión de talco administrada junto a la cama a través de un tubo torácico de pequeño calibre ya

que, según nuestra experiencia, es igual de eficaz, menos invasiva y mejor tolerada que la pleurodesis quirúrgica (es decir, administración toracoscópica de polvo de talco).

En un ensayo aleatorio abierto de 320 pacientes con DPM que fueron tratados con 4g de suspensión de talco a través de un tubo torácico de pequeño calibre o 4g de polvo de talco mediante toracosopia seguido de drenaje con tubo torácico. La tasa de fracaso a los 90 días no fue diferente entre los grupos (24 por ciento para la papilla versus 22 por ciento para la poudrage). Además, no se observaron diferencias en ningún otro resultado medido, incluido el fracaso a los 30 o 180 días, el dolor, la duración de la estancia hospitalaria, la disnea y la calidad de vida. Sin embargo, es posible que el estudio no haya tenido suficiente poder para detectar una diferencia menor que la tasa del 15 por ciento establecida al inicio del ensayo.

Aunque se prefiere la pleurodesis química a través de un catéter/tubo torácico de pequeño calibre, la elección entre suspensión de talco o poudrage también suele depender de las circunstancias médicas, los objetivos y preferencias del paciente y la práctica institucional. Por ejemplo, la toracosopia puede preferirse en aquellos con una indicación concomitante de toracosopia o en aquellos en quienes se realiza el diagnóstico de malignidad pleural durante la toracosopia.

Por el contrario, puede preferirse la administración a través de un tubo torácico en pacientes con compromiso cardiopulmonar que no pueden tolerar la toracosopia o mediante un IPC para aquellos en quienes ya existe un IPC funcional. Es importante destacar que el espacio pleural debe estar seco para obtener resultados óptimos; por lo tanto, se debe eliminar la mayor cantidad de líquido posible antes de la aplicación del esclerosante.

Los detalles adicionales sobre la pleurodesis química como los siguientes:

Tamaño del tubo torácico: No hay datos convincentes que hayan demostrado una eficacia superior de la pleurodesis química mediante un tubo torácico estándar de gran calibre (24 French) en comparación con un tubo torácico de pequeño calibre (12 French). Sin embargo, en muchos estudios, aunque no en todos, los tubos torácicos de gran calibre causan más molestias al paciente. Mientras que la Sociedad Europea de

Respiración y la Asociación Europea de Sociedad Cardiorácica (ERS/EACTS) prefieren los tubos torácicos de gran calibre, en realidad se prefiere los tubos de pequeño calibre, ya que también son mejor tolerados por los pacientes con una analgesia adecuada.

En un ensayo aleatorio de 320 pacientes con DPM, los tubos torácicos más pequeños (12 French) se asociaron con una tasa similar de fracaso de la pleurodesis a los tres meses en comparación con los pacientes a los que se les colocaron tubos torácicos de gran calibre (24 French, 30 versus 24%). Sin embargo, las puntuaciones de dolor fueron significativamente más bajas entre los pacientes con tubos torácicos más pequeños y aunque la tasa de complicaciones fue mayor con la inserción de tubos torácicos más pequeños, no fue significativamente diferente. Los defectos metodológicos, incluido el tamaño pequeño de la muestra para las comparaciones de grupos y la incertidumbre en algunos estudios sobre si los tubos torácicos de pequeño calibre se insertaron bajo guía por imágenes, limitan la interpretación de estos datos.

Agente esclerosante: el talco (lechada o poudrage) suele ser el agente preferido por muchos expertos dada su relativa superioridad para reducir la tasa de recurrencia de DPM, en comparación con otros agentes en pacientes con una variedad de tipos de células cancerosas. La tasa de éxito del talco en la prevención de la recurrencia 30 días después de la pleurodesis oscila entre el 60 y el 90%. Un metanálisis en red que revisó 62 ensayos aleatorios de pleurodesis informó que el polvo de talco toracoscópico era el método más eficaz, en comparación con varios otros métodos.

Sin embargo, la amplia heterogeneidad entre los estudios y el riesgo de sesgo limitaron la interpretación. Es difícil determinar las tasas de éxito a los 30 días porque muchos estudios excluyen a los pacientes que mueren antes de la marca de evaluación de los 30 días. Si se incluyen en los análisis los pacientes que mueren antes de los 30 días posteriores a la reinsuflación pulmonar, las tasas de éxito del talco caen entre el 50 y el 60 por ciento.

Además, parece que cuanto más tiempo sobrevive el paciente después de la pleurodesis, mayor es la probabilidad de recurrencia; algunos estudios informan que hasta el 50 por ciento de los pacientes sometidos a pleurodesis con talco experimentan recurrencia a los seis meses. Un metanálisis en red determinó tasas similares de éxito

de la pleurodesis entre la suspensión de talco y el polvo de talco cuando se incluyeron estudios homogéneos en los análisis.

La doxiciclina intrapleural es algo menos efectiva que el talco y puede estar asociada con más dolor. Como resultado, se puede utilizar en entornos donde el talco no está disponible o en entornos donde se debe evitar el talco. Las tasas de éxito informadas son aproximadamente del 80 por ciento, aunque una evaluación precisa de la eficacia está limitada por el pequeño número y la baja calidad de los estudios existentes.

También se han utilizado con éxito otros agentes esclerosantes, como la bleomicina, el nitrato de plata, la yodopovidona, la mepacrina y el *Corynebacterium parvum*. Pequeños ensayos aleatorios y un metanálisis de pacientes con derrame pleural no sugieren diferencias en las tasas de éxito entre el nitrato de plata y el talco o los derivados de tetraciclina. En una pequeña serie de casos de 17 pacientes, se ha demostrado que el nitrato de plata produce pleurodesis en el 89% de los pacientes en los que la pleurodesis previa con talco había fracasado. Ensayos aleatorios observacionales y pequeños informan que la yodopovidona indujo una pleurodesis exitosa entre el 86 y el 96% de los pacientes y no fue diferente del talco en su eficacia.

Otro ensayo aleatorizado comparó dos concentraciones de yodopovidona (1 versus 2 por ciento) en 60 pacientes con DPM debido principalmente a cáncer de mama con el propósito de identificar sistemáticamente los efectos adversos. Los efectos adversos fueron comunes e incluyeron dolor, hiper e hipotensión e hipotiroidismo subclínico que se resolvieron sin tratamiento. La bleomicina se utiliza con menos frecuencia para la pleurodesis debido a su toxicidad sistémica (fibrosis pulmonar) y su costo.

Analgesia: la membrana pleural parietal contiene un alto porcentaje de receptores del dolor, de modo que la inducción de inflamación mediante la instilación intrapleural de un esclerosante suele ser intensamente dolorosa. Con frecuencia se recetan AINE y opiáceos para controlar el dolor. La elección del agente suele ser individualizada y depende de factores que incluyen el nivel de dolor, la sensibilidad conocida a los opiáceos o AINE, los antecedentes de hemorragia gastrointestinal, el abuso de drogas opiáceas, la insuficiencia hepática o renal y la escasa supervivencia esperada.

Si bien los estudios en animales habían sugerido que los AINE disminuyen la eficacia de la pleurodesis, en un estudio aleatorizado de pacientes con DPM, se observó una tasa similar de fracaso de la pleurodesis en pacientes tratados con opiáceos (10 a 20 mg de morfina oral cuatro veces al día) en comparación con pacientes tratados con AINE (ibuprofeno 800 mg tres veces al día; 20 frente a 23 por ciento). Aunque las puntuaciones de dolor no fueron diferentes entre cada grupo, el doble de pacientes que usaron AINE requirió analgesia de rescate con morfina intravenosa.

Duración del drenaje del tubo torácico: No existe consenso sobre la duración del drenaje del tubo torácico necesario para lograr la pleurodesis después de la administración del agente esclerosante. Un estudio encontró que una duración más corta de la colocación del tubo torácico (24 versus 72 horas) no disminuyó la probabilidad de una pleurodesis exitosa, independientemente de la tasa de drenaje del líquido pleural. Individualizamos el manejo con el objetivo de retirar el tubo torácico después de 24 horas de la instilación del esclerosante. Sin embargo, para los pacientes que tienen volúmenes excepcionalmente grandes de drenaje continuo, a veces se deja 72 horas. Para los pacientes con drenaje persistente de gran volumen, evaluamos factores de complicación, como quilotórax o pulmón no expandible.

Un ensayo aleatorizado demostró que las ecografías de tórax en serie en pacientes con DPM pueden identificar a los pacientes para la extracción del tubo torácico antes de esperar a que se reduzca el drenaje del tubo torácico, pero la reducción de la estancia hospitalaria fue insignificante y no hubo diferencias en la pleurodesis exitosa a los tres meses. Los estudios difieren en cuanto a la influencia del tipo de tumor en la tasa de éxito de la pleurodesis. Algunos estudios no informan diferencias.

Por el contrario, un estudio retrospectivo de 447 pacientes sometidos a pleurodesis con talco mediante toracoscopia demostró una tasa de éxito más baja para el mesotelioma (76 por ciento) en comparación con el cáncer de mama (93 por ciento). Los autores también informaron que el éxito de la pleurodesis se vio influido negativamente por la elevada carga tumoral intrapleural, que es especialmente común en pacientes con mesotelioma.

Pleurodesis con talco más un catéter permanente: Este enfoque combina la eficacia y rapidez de la pleurodesis con la seguridad y buena tolerancia del paciente a los catéteres permanentes. Ningún estudio prospectivo aleatorio ha examinado resultados comparativos con este enfoque combinado en comparación con IPC o pleurodesis sola. Además, muchos pacientes que tienen IPC colocados se someten a pleurodesis espontánea sin instilación de talco (hasta un 40 por ciento), lo que en esencia elimina la necesidad de este último paso. Por lo tanto, creemos que esta opción puede considerarse en pacientes que tienen una fuerte preferencia por una respuesta rápida y eficaz y que tienen una esperanza de vida razonable (p. ej., >2 meses).

Pleurodesis mecánica: La pleurodesis mecánica, como la abrasión pleural, puede ser una opción en pacientes con DPM recurrente. Sin embargo, este procedimiento requiere toracoscopia o toracotomía, lo que puede ser técnicamente difícil si los intentos previos de pleurodesis no quirúrgica tuvieron éxito parcial o si el derrame está significativamente loculado. Algunos médicos pueden realizar pleurodesis mecánica durante un procedimiento toracoscópico de diagnóstico. La pleurodesis mecánica también se puede combinar con pleurodesis química (p.ej., abrasión más talco), pero no está claro si esto aumenta la eficacia del procedimiento. ²²

Drenajes pleurales permanentes: Catéter pleural permanente (IPC): (catéter pleural tunelizado), con drenaje ambulatorio intermitente por parte del paciente o de un asistente del paciente, es el paso inicial preferido para la mayoría de los pacientes con DPM recurrente, incluidos aquellos con pulmón no expandible. Varios ensayos aleatorios y metanálisis informan que la IPC proporciona un buen alivio de los síntomas y puede inducir pleurodesis espontánea; Si bien se informa que la pleurodesis exitosa ocurre hasta en un 40 a 70%. Un metanálisis en red de tres estudios informó que los pacientes tratados con un IPC tenían menos probabilidades de necesitar una intervención pleural invasiva repetida en comparación con los pacientes tratados inicialmente con una suspensión de talco.

Las ventajas adicionales son que la IPC requiere poco o ningún tiempo de estancia en el hospital, ya que el catéter puede colocarse durante un procedimiento ambulatorio. La IPC es más adecuada para aquellos con una supervivencia más corta (<2 meses) y

para pacientes que prefieren el tratamiento ambulatorio y una intervención mínimamente invasiva. También se puede utilizar una IPC en pacientes en los que fracasa la pleurodesis como tratamiento inicial, y no excluye la pleurodesis posterior si se desea.

Además, es posible la terapia combinada con IPC más pleurodesis con talco; este procedimiento produce tasas más altas de pleurodesis en comparación con la IPC sola y puede realizarse de forma ambulatoria sin riesgos de obstrucción de la IPC con talco. La principal desventaja de la colocación de IPC es el mayor tiempo de permanencia del catéter (es decir, semanas en comparación con días para la pleurodesis) y la infección. Además, requiere que el paciente o un cuidador realice el drenaje en casa. La IPC también requiere experiencia específica y generalmente la realiza un cirujano torácico, un neumólogo intervencionista o un radiólogo.

En la mayoría de los pacientes, una IPC permanece colocada durante algunas semanas (2 a 6), aunque puede dejarse colocada por más tiempo, siempre que no haya indicaciones para retirarlo (empiema, obstrucción). Después de la colocación, los pacientes o su cuidador realizan un drenaje diario. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser apropiado el drenaje cada dos días, o el drenaje según sea necesario. Se espera que el volumen o la frecuencia del drenaje disminuyan en las próximas semanas (en 2 a 6 semanas). No hay diferencia en el alivio de los síntomas con una estrategia de drenaje agresiva en comparación con una estrategia de drenaje cada dos días, aunque la pleurodesis espontánea puede ser más rápida con una estrategia agresiva.

Si el drenaje cesa debido a una respuesta al tratamiento antitumoral y/o a una pleurodesis espontánea del IPC, se puede retirar el dispositivo. Si bien es arbitrario, el criterio tradicional para la extracción de IPC es un drenaje <50 ml durante tres apariciones consecutivas, por lo general con >24 horas de diferencia. Para los pacientes que demuestran una necesidad continua de drenaje sintomático, es apropiado continuar el drenaje a través de un IPC que funcione. Se puede ofrecer pleurodesis (a través del propio IPC) a aquellos con drenaje continuo que rechazan el tratamiento prolongado con un IPC.

Las IPC parecen ser apropiadas en pacientes sometidos a quimioterapia y en aquellos con DPM debido a neoplasias hematológicas. El manejo posterior a la inserción

del IPC requiere un plan de tratamiento cuidadoso basado en los objetivos de la terapia. Se ha propuesto el uso del IPC impregnado con nitrato de plata para la pleurodesis en pacientes con DPM, pero los datos no sugieren diferencias en el éxito de la pleurodesis en comparación con la IPC sola.

Eficacia: los datos que respaldan la IPC como la terapia preferida para el DPM recurrente incluyen los siguientes:

Duración de la estancia hospitalaria e intervenciones reducidas: un metanálisis de cinco ensayos que incluyeron a 545 pacientes confirmó que, en comparación con la pleurodesis, las IPC dieron como resultado una estancia hospitalaria más corta y una menor frecuencia de intervenciones repetidas sin ningún beneficio en la supervivencia. Sin embargo, lo que potencialmente disminuye la importancia de estos resultados, una duración más corta de la estancia hospitalaria puede no ser clínicamente significativa para los pacientes y la ventaja de la reducción de las intervenciones no tiene en cuenta la frecuencia del drenaje realizado en casa con IPC. Además, tres importantes ensayos aleatorios no encontraron diferencias en la disnea pos procedimiento, el dolor torácico o las puntuaciones de calidad de vida entre los grupos.

Pleurodesis espontánea: la pleurodesis espontánea puede ocurrir en entre el 27 y el 70% de los pacientes después de 2 a 12 semanas de drenaje de IPC. Sin embargo, en base a la experiencia están en consonancia con las tasas en el extremo inferior al medio de este rango. Como ejemplo, un ensayo aleatorio de 149 pacientes con DPM tratados con IPC demostró que el drenaje diario con catéter de 1 litro de líquido, en comparación con el drenaje de 1 litro cada dos días, resultó en una aparición más frecuente de pleurodesis espontánea (47 versus 24-5) y una mediana de tiempo más corta hasta la pleurodesis (54 frente a 90 días). Otro estudio informó tasas más altas de pleurodesis con linfoma y cáncer de ovario, pero tasas reducidas con cánceres gastrointestinales e hidroneumotórax.

Rentabilidad: un estudio examinó la rentabilidad de las IPC en comparación con la pleurodesis y encontró que los catéteres permanentes eran más rentables en pacientes con una supervivencia inferior a tres meses, mientras que la pleurodesis con talco era más rentable en aquellos con una supervivencia más larga. Estos hallazgos requieren

validación en otros estudios que incluyan pacientes con un amplio espectro de tumores subyacentes y en diferentes entornos de atención médica. Complicaciones: las complicaciones incluyen sangrado, obstrucción del catéter, fractura del catéter al retirarlo, metástasis en el tracto y, en particular, infección en el punto de inserción, a lo largo del tracto del catéter o dentro del espacio pleural.²²

Derivación pleuroperitoneal: es una opción que rara vez se utiliza en pacientes con DPM refractario. También es una opción poco utilizada en quienes tienen pulmón no expandible o quilotórax maligno. Si bien la tasa de complicaciones es alta (15% por lo general debido a oclusión, fractura de la derivación e infección), la derivación pleuroperitoneal puede paliar al 95% de los pacientes y proporcionar ventajas nutricionales a los pacientes con quilotórax maligno y grandes volúmenes de drenaje de líquido pleural; esto se debe a que la derivación del líquido quiloso rico en nutrientes al espacio peritoneal permite su reabsorción.

Por lo general, la colocación de la derivación requiere toracoscopia y anestesia general, pero también se pueden colocar derivaciones mediante técnicas radiológicas intervencionistas. El catéter de derivación (derivación pleuroperitoneal de Denver), tiene una o dos válvulas unidireccionales que permiten el flujo unidireccional lejos del espacio pleural. Un extremo se inserta en la cavidad pleural y el otro a través de un túnel subcutáneo hasta el peritoneo; la cámara de bombeo de la derivación se coloca en una bolsa subcutánea que recubre el margen costal.

En manos de operadores experimentados, la colocación de una derivación pleuroperitoneal es razonablemente segura, aunque las complicaciones relacionadas con la derivación ocurren en aproximadamente el 15%. Los principales problemas han sido el fallo de la derivación, más comúnmente debido a la oclusión del catéter y a una infección. En una revisión retrospectiva de 160 pacientes que recibieron una derivación pleuroperitoneal por DPM, 12 desarrollaron oclusión de la derivación (que requirió revisión en cinco y reemplazo en siete) y otros siete desarrollaron infección.

Un paciente desarrolló una siembra maligna en la pared torácica en el sitio de inserción de la derivación, pero no se observó siembra peritoneal. No se sabe si los pacientes que han tenido una oclusión de la derivación tienen un mayor riesgo de sufrir

una oclusión después de que se coloca una nueva derivación. Datos limitados sugieren que la paliación del derrame pleural se logra entre el 73 y el 90% de los pacientes seleccionados adecuadamente. ²²

Cirugía: La pleurectomía total o parcial (resección de la pleura visceral y parietal) con decorticación (eliminación de la corteza pleural fibrosa) es un último recurso porque es altamente invasiva y las adherencias, tabiques y loculaciones malignas no son fácilmente susceptibles de extirpación quirúrgica. La excepción son los pacientes con derrame pleural maligno debido a mesotelioma. No se recomienda de rutina ya que sus beneficios no superan su mortalidad perioperatoria y el empeoramiento de la calidad de vida.

La pleurectomía total con decorticación es un procedimiento altamente invasivo para el cual se requiere toracotomía; es técnicamente difícil, tiene una morbilidad y mortalidad significativas, un largo tiempo de recuperación y una escasez de evidencia débil que lo respalde. Si se seleccionan, los pacientes deben ser buenos candidatos para la cirugía, estar dispuestos a aceptar los riesgos de la cirugía, incluida la muerte, y tener una supervivencia esperada razonablemente larga (>12 meses).

La pleurectomía/decorticación parcial se puede realizar por vía toracoscópica; sin embargo, también es un procedimiento técnicamente difícil, aunque el tiempo de recuperación puede ser menor que con una toracotomía. Los estudios existentes informan la eficacia de la pleurectomía como terapia inicial y ningún estudio informa su beneficio para los pacientes en los que fracasa la IPC con pleurodesis. Un estudio observacional informó los resultados de la pleurectomía toracoscópica de incisión única en 19 pacientes con DPM que fueron altamente seleccionados como "adecuados" para la cirugía. Los derrames pleurales no recurrieron en el 91% de los pacientes y no se observó mortalidad ni complicaciones. ²²

7.5.3 Tratamiento sistémico

En la mayoría de los pacientes, el derrame pleural no responde a la terapia antitumoral o recurre a pesar de ella. Sin embargo, en algunos tipos de tumores, el tratamiento de la neoplasia maligna subyacente puede ser eficaz para reducir el tamaño

o resolver un derrame pleural y prevenir su recurrencia (p. ej., quimioterapia, inhibidores de la proteína quinasa, anticuerpos monoclonales y radiación). Entre los ejemplos de neoplasias malignas que responden a los tratamientos antitumorales se incluyen el cáncer de mama, de ovario y de próstata, los tumores de células germinales, el linfoma y el cáncer de pulmón de células pequeñas. Sin embargo, si los síntomas del derrame son molestos, no se deben retrasar las intervenciones pleurales definitivas, como el drenaje o la pleurodesis, para la terapia sistémica del cáncer.

7.5.3.1 Terapia sistémica con fármacos antitumorales

Con la excepción de los tumores quimiorresponsivos, la respuesta de los derrames pleurales malignos a la quimioterapia sistémica es desalentadora para la mayoría de las neoplasias malignas, especialmente los derrames pleurales malignos debidos al cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Sin embargo, los informes preliminares sugieren que algunos derrames pleurales malignos debidos al CPCNP pueden responder al bevacizumab, un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o a los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI).

En un estudio de 39 pacientes con la mutación EGFR que presentaron un derrame pleural maligno, el tiempo hasta la recurrencia fue el mismo con la terapia EGFR-TKI sola en comparación con EGFR-TKI más pleurodesis (11,7 frente a 9,9 meses). Sin embargo, la mayoría de los pacientes que presentan CPNM con mutación EGFR desarrollan resistencia a la terapia dentro de un año, después de lo cual puede ocurrir una recurrencia rápida del derrame pleural maligno; la adición de bevacizumab a la terapia en curso con EGFR-TKI puede resultar en el control del derrame pleural maligno en este grupo. El ácido zoledrónico, inicialmente considerado como que tenía algún papel potencial en los derrames pleurales malignos, no resultó ser útil en un pequeño ensayo controlado aleatorizado de viabilidad.

7.5.3.2 Radioterapia

La radioterapia dirigida al tumor primario puede ser útil para resolver los DPM cuando predomina la enfermedad de los ganglios linfáticos mediastínicos como en el linfoma.

7.5.3.3 Agentes intrapleurales

Los estudios preliminares de fase I y II con agentes quimioterapéuticos intrapleurales no esclerosantes han demostrado una respuesta parcial o completa del derrame pleural maligno a corto plazo, pero este enfoque no se ha comparado directamente con la terapia estándar. Se necesitan más ensayos aleatorizados con comparaciones con la atención estándar antes de que se pueda recomendar dicho enfoque. ²²

7.5.4 Fibrinólisis en DPM

No todos los DPM parecen estar libres y un subconjunto de DPM que tienen septaciones son indicativos de enfermedad avanzada que representan una mayor mortalidad. El ensayo TIME 3 exploró el papel de la ruptura de estas septaciones con uroquinasa después de la administración de talco, siendo el tiempo hasta el fracaso de la pleurodesis junto con el cambio en la disnea las escalas de los resultados primarios.

Este estudio mostró que no hubo diferencia en los resultados primarios entre el grupo de uroquinasa versus placebo a pesar de las mejoras radiológicas evidenciadas en el primero. Con base en los resultados de este ensayo, se sugirió que, para el grupo de DPM loculados, el manejo ambulatorio basado en ambas aspiraciones pleurales seriadas o IPC, se considera la primera línea de manejo debido a una esperanza de vida más corta y con el objetivo de evitar el ingreso hospitalario.

Es probable que se necesiten más estudios para comprender completamente la función de los fibrinolíticos en DPM, pero la evidencia actual sugeriría que se deben usar medidas paliativas alternativas en estos pacientes. Sin embargo, en pacientes muy seleccionados con DPM tabicado y carga sintomática significativa, es razonable realizar un ensayo de fibrinolíticos intrapleurales para tratar de aliviar la disnea.

7.6 CAPÍTULO VI. CAUSAS DE DERRAME PLEURAL MALIGNO

7.6.1 Cáncer de pulmón

El cáncer pulmonar o broncogénico corresponde a la principal causa de muerte por neoplasia maligna a nivel mundial provocando aproximadamente 1,8 millones de defunciones cada año. Siendo la tercera causa de muerte por cáncer en hombres (luego del cáncer gástrico y de próstata) y la segunda en mujeres después del cáncer de mama. Estudios internacionales evidencian una disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer pulmonar en países desarrollados.

Sin embargo, la incidencia continúa en aumento debido principalmente al incremento sostenido del consumo de tabaco en mujeres y personas jóvenes. El cáncer pulmonar es una enfermedad heterogénea con numerosas variables clínicas que determinan el pronóstico y supervivencia. La mayoría presenta manifestaciones clínicas en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que su tratamiento es principalmente paliativo y solo entre 10-25% tiene la oportunidad de una intervención quirúrgica con intención curativa.¹²

7.6.1.1 Manifestaciones clínicas

Tos: La tos está presente en el 50 a 75% de los pacientes con cáncer de pulmón en el momento de la presentación y ocurre con mayor frecuencia en pacientes con carcinomas de células escamosas y de células pequeñas debido a su tendencia a afectar las vías respiratorias centrales. La broncorrea o tos productiva de grandes volúmenes de secreciones finas y mucoides puede ser una característica del adenocarcinoma mucinoso y generalmente indica enfermedad avanzada. Tanto el CPCNP como el CPCNP pueden causar una neumonía postobstructiva. Sin embargo, la bronquiectasia por obstrucción bronquial es poco común porque el cáncer de pulmón generalmente progresa demasiado rápido para que se desarrolle bronquiectasia.

Por el contrario, las neoplasias de crecimiento lento, como el tumor carcinoide o el hamartoma, tienen más probabilidades de presentarse con bronquiectasia. El síntoma de presentación tiene cierta relación con el pronóstico; una serie de 3800 pacientes con

cáncer de pulmón mostró que los pacientes que presentaban tos tenían un mejor pronóstico que aquellos que presentaban otros síntomas. La presentación con tos parecía correlacionarse con un estadio más temprano y posiblemente con un descubrimiento fortuito del cáncer.

Hemoptisis: en un paciente con hemoptisis, la probabilidad de cáncer de pulmón varía del 3 al 34% en diferentes series, dependiendo de la edad del paciente y su historial de tabaquismo. En fumadores con hemoptisis y una radiografía de tórax normal o no sospechosa, la broncoscopia diagnosticará cáncer de pulmón en aproximadamente el 5% de los casos. Entre el 15 y el 30% de los pacientes a los que se les diagnostica cáncer de pulmón padecen hemoptisis, aunque la bronquitis es la causa más común de este síntoma. Cualquier grado de hemoptisis puede ser alarmante para el paciente, y grandes volúmenes de hemoptisis pueden causar asfixia.

Dolor torácico: el dolor torácico está presente en aproximadamente el 20 al 40% de los pacientes que presentan cáncer de pulmón. Puede ser bastante variable en carácter y es más común en pacientes más jóvenes en comparación con pacientes mayores. El dolor generalmente está presente en el mismo lado del tórax que el tumor primario. El dolor sordo y persistente puede ocurrir a partir de la extensión al mediastino, la pleura o la pared torácica, pero la presencia de dolor no necesariamente excluye la resecabilidad. Aunque el dolor pleurítico puede ser el resultado de la afectación pleural directa, la neumonitis obstructiva o una embolia pulmonar relacionada con un estado de hipercoagulabilidad también pueden causar dolor torácico pleurítico.

Disnea: la falta de aire es un síntoma común en pacientes con cáncer de pulmón en el momento del diagnóstico, y ocurre aproximadamente en el 25 al 40% de los casos. La disnea puede deberse a una obstrucción extrínseca o intraluminal de las vías respiratorias, neumonitis obstructiva o atelectasia, diseminación tumoral linfagítica, embolias tumorales, neumotórax, derrame pleural o derrame pericárdico con taponamiento. La obstrucción parcial de un bronquio puede causar una sibilancia localizada, escuchada por el paciente o por el médico durante la auscultación, mientras que el estridor puede ser resultado de una obstrucción dentro de la tráquea.

Las pruebas de función pulmonar pueden ser útiles en pacientes con disnea debido a cáncer de pulmón, ya que pueden mostrar un aplanamiento del circuito de flujo-volumen espiratorio y/o inspiratorio debido a la presencia de un tumor en la propia tráquea, a una compresión extrínseca o a una parálisis de las cuerdas vocales. La parálisis unilateral del diafragma puede deberse a un daño del nervio frénico. Los pacientes pueden ser asintomáticos o referir dificultad para respirar.

En una serie, el cáncer de pulmón fue la neoplasia más común que afectó al nervio frénico, aunque la malignidad representó solo el 4% de los pacientes que presentaron parálisis diafragmática. Ronquera: el diagnóstico diferencial de la ronquera persistente en un fumador incluye tanto el cáncer de laringe como el cáncer de pulmón. En los pacientes con cáncer de pulmón, esto se debe a una neoplasia maligna que afecta al nervio laríngeo recurrente a lo largo de su recorrido bajo el arco de la aorta y de regreso a la laringe.

Afectación pleural: La afectación pleural puede manifestarse como engrosamiento o nodularidad pleural sin derrame pleural o como derrame pleural maligno. Aunque los derrames pleurales malignos pueden causar disnea y tos, aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con cáncer de pulmón y metástasis pleurales son asintomáticos. Aunque un derrame pleural maligno impide la resección curativa, no todos los derrames pleurales en pacientes con cáncer de pulmón son malignos. Un derrame pleural benigno puede ocurrir en un paciente con un cáncer de pulmón resecable debido a obstrucción linfática, neumonitis postobstructiva o atelectasia.

En un paciente con un derrame pleural, la presencia de tumor necesita ser confirmada o excluida para que no se pierda una oportunidad de resección curativa. Las series informan que del 5 al 14% de los pacientes con CPCNP y un derrame pleural ipsilateral tienen enfermedad resecable. La toracoscopia quirúrgica o la pleuroscopia médica deben seguir dos citologías de líquido pleural negativas para evaluar más a fondo el espacio pleural antes de la resección quirúrgica de una lesión primaria. Durante el curso de su enfermedad, aproximadamente entre el 10 y el 15% de los pacientes con cáncer de pulmón tendrán un derrame pleural maligno.

Síndrome de la vena cava superior: La obstrucción de la vena cava superior (VCS) causa síntomas que comúnmente incluyen una sensación de plenitud en la cabeza y disnea. La tos, el dolor y la disfagia son menos frecuentes. Los hallazgos físicos incluyen venas del cuello dilatadas, un patrón venoso prominente en el tórax; edema de la cara, el cuello y las extremidades superiores y una apariencia pletórica. La radiografía de tórax generalmente muestra ensanchamiento del mediastino o una masa hilar derecha. La TAC a menudo puede identificar la causa, el nivel de obstrucción y la extensión del drenaje venoso colateral. El síndrome de la vena cava superior es más frecuente en pacientes con CPCP. En la mayoría de los pacientes los síntomas se resuelven después del tratamiento del tumor mediastínico.

Síndrome de Pancoast: los cánceres de pulmón que se originan en el surco superior causan un síndrome de Pancoast característico que se manifiesta con dolor (generalmente en el hombro y, con menor frecuencia, en el brazo, la escápula y los dedos), síndrome de Horner, destrucción ósea y atrofia de los músculos de la mano. El síndrome de Pancoast es causado con mayor frecuencia por CPCNP (típicamente de células escamosas) y solo en raras ocasiones por CPCP. ²⁷

7.6.1.2 Clasificación:

Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP): constituye cerca del 15 % de los carcinomas broncogénico. El CPCP es un carcinoma neuroendocrino que tiene características patológicas superpuestas con otros tumores raros, incluido el carcinoma neuroendocrino de células grandes del pulmón, así como tumores carcinoides típicos y atípicos. Los tumores neuroendocrinos tienen características moleculares, patológicas y clínicas claramente diferentes, así como enfoques de tratamiento.

En el momento del diagnóstico, casi el 30 % de los pacientes de CPCP presenta tumores confinados al hemitórax donde se originó el cáncer, el mediastino o los ganglios linfáticos supraclaviculares. Estos pacientes presentan enfermedad en estadio limitado (EL). Los pacientes con tumores que se diseminaron más allá del área supraclavicular presentan enfermedad en estadio diseminado (ED). El CPCP responde mejor a la quimioterapia y la radioterapia que los cánceres de pulmón con otros tipos de células. Sin

embargo, la cura resulta difícil de lograr debido a que el CPCP cuenta con una mayor tendencia a la diseminación extensa en el momento del diagnóstico.

La clasificación actual de CPCP incluye los siguientes subtipos:

- Carcinoma de células pequeñas.
- Carcinoma de células pequeñas combinado (es decir, CPCP combinado con componentes adicionales de cualquiera de los tipos histológicos de carcinoma de pulmón de células no pequeñas). ¹¹

Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Los tipos más comunes de CPCNP son el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células grandes y el adenocarcinoma. Hay otros tipos menos frecuentes y variantes histológicas poco comunes en todos los tipos. Aunque el CPCNP se relaciona con el consumo de cigarrillos, es posible que se presenten adenocarcinomas en pacientes que nunca fumaron. El CPCNP suele ser un tipo de cáncer menos sensible a la quimioterapia y la radioterapia que el CPCP.

En ocasiones, los pacientes con enfermedad resecable se curan con cirugía sola o cirugía seguida de quimioterapia. El control local se puede lograr con radioterapia en muchos pacientes que tienen una enfermedad irresecable, pero solo unos pocos se curan. Los pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable a veces logran una supervivencia prolongada con radioterapia y quimioterapia. Los pacientes con enfermedad metastásica avanzada pueden obtener una mejora de la supervivencia y paliación de los síntomas con quimioterapia, fármacos dirigidos y otras medidas de apoyo.

- Adenocarcinoma: cáncer que empieza en las células que revisten los alvéolos y producen sustancias como el moco.
- Carcinoma de células escamosas: cáncer que se forma en las células delgadas y planas que revisten el interior de los pulmones. También se llama carcinoma epidermoide.

- Carcinoma de células grandes: cáncer que empieza en varios tipos de células grandes. ²⁸

7.6.1.3 Estadificación

El sistema de estadificación de tumores, ganglios linfáticos y metástasis (TNM) para el cáncer de pulmón es un sistema aceptado internacionalmente que se utiliza para caracterizar la extensión de la enfermedad. El sistema TNM combina características del tumor en grupos de estadios que se correlacionan con el pronóstico y están vinculados a las recomendaciones de tratamiento. Los criterios de diseño para las clasificaciones de estadios equilibran las características individuales de los tumores, así como las prioridades externas para la aplicabilidad e implementación en los sistemas de salud internacionales. ²⁸

Tabla 3. Descriptores T, N y M para la octava edición de la clasificación TNM para el cáncer de pulmón.

T: tumor primario	
Tx	El tumor primario no se puede evaluar ni se puede comprobar por la presencia de células malignas en el esputo o en los lavados bronquiales, pero no se puede visualizar mediante imágenes o broncoscopia.
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Tumor ≤3 cm en su mayor dimensión rodeado de pulmón o pleura visceral sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (es decir, no en el bronquio principal)
T1a (mi)	Adenocarcinoma mínimamente invasivo
T1a	Tumor ≤1 cm en su mayor dimensión
T1b	Tumor >1 cm, pero ≤2 cm en su mayor dimensión
T1c	Tumor >2 cm, pero ≤3 cm en su mayor dimensión
T2	Tumor >3 cm, pero ≤5 cm o tumor con cualquiera de las siguientes características: Afecta al bronquio principal independientemente de la distancia desde la carina, pero sin afectación de la carina. Invade la pleura visceral Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, afectando parte o todo el pulmón.
T2a	Tumor >3 cm, pero ≤4 cm en su mayor dimensión
T2b	Tumor >4 cm, pero ≤5 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor >5 cm, pero ≤7 cm en su mayor dimensión o asociado con nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo que el tumor

	primario o que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluidos los tumores de la pleura parietal y del surco superior), nervio frénico, pericardio parietal
T4	Tumor >7 cm en su mayor dimensión o asociado con nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente al del tumor primario o invade cualquiera de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina.
N: Afectación de ganglios linfáticos regionales	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales y/o hiliares ipsilaterales y ganglios intrapulmonares, incluida afectación por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos y/o subcarinales ipsilaterales
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos ipsilaterales o contralaterales o supraclaviculares
M: metástasis a distancia	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia presente
M1a	Nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo contralateral; tumor con nódulo(s) pleural(es) o pericárdico(s) o derrame pleural o pericárdico maligno
M1b	Metástasis extratorácica única
M1c	Metástasis extratorácicas múltiples en uno o más órganos.

Fuente: Elaboración propia, 2024.

La octava edición de la estadificación TNM creó una nueva categoría, M1b, que designa una única metástasis extratorácica, que se distingue de M1c, en la que hay múltiples lesiones metastásicas en uno o varios órganos. Estos cambios llevaron a la designación de la enfermedad en estadio IVA, en la que la enfermedad se limita a la afectación metastásica intratorácica o a una única metástasis extratorácica, frente a la enfermedad en estadio IVB, en la que existen múltiples metástasis extratorácicas. Se pretende que este grado de precisión ayude en última instancia a orientar las opciones de tratamiento para la enfermedad oligometastásica. ²⁸

7.6.2 Mesotelioma pleural

El Mesotelioma Pleural Maligno (MPM) se considera como una patología rara y muy agresiva. Se trata de un tumor maligno primario de la pleura. El principal factor de riesgo para desarrollar MPM es la exposición a cualquier fibra de asbesto. La enfermedad puede ser ligada no solo a exposición a la fibra del mineral sino también oncogenes virales (virus SV-40), anormalidades cromosómicas, radiaciones ionizantes y susceptibilidad genética. La prevalencia exacta es desconocida, pero se estima que representa menos del 1% de todos los tumores malignos. La incidencia está en aumento, en la mayoría de los países de Europa y en los Estados Unidos (2200 casos por año). Por el contrario, en los países en vías de desarrollo el incremento se prevé dramático, aunque no existen datos estadísticos muy claros al respecto. ¹³

7.6.2.1 Etiopatogenia

Exposición laboral a asbesto: La causa fundamental del mesotelioma pleural, conocida desde los años 60, es la exposición a cualquier fibra de asbesto. Los tipos más comunes son el crisólito y las anfíbolos, las cuales incluyen la crocidolita, la amosita, la tremolita, la actinolita y la antofilita (silicatos naturales que se encuentran en el suelo). Se clasifica en dos grupos: serpentina y anfíboles. De ellos, el tipo crocidolita es el que más se asocia al MP. Las fibras de asbesto cortas, menores de 5 micras, pueden ser eliminadas por los macrófagos alveolares o transportadas por el epitelio mucociliar hasta la tráquea. Sin embargo, las fibras largas no pueden ser fagocitadas y pueden alcanzar la pleura por vía linfática o directamente, produciendo fibrosis, placas pleurales, derrame pleural o MP.

Los profesionales de mayor riesgo para padecer MP son los trabajadores de minas de amianto, en fábricas de fibrocementos, trabajadores de lavanderías y limpieza en seco, en la industria naval, conductores de material de riesgo y ajustadores eléctricos. Otras profesiones con menor riesgo son soldadores, plomberos, fontaneros y trabajadores de la construcción. No todos los pacientes expuestos desarrollan la enfermedad, habitualmente suele haber una latencia de 30 años entre exposición y enfermedad. Por ello no es sencillo correlacionar exposición como causalidad del MP.

Dado que también hay casos descritos en niños, el desarrollo del MP debe estar asociado a la presencia de otros factores por el momento no identificados. ¹⁶

Existen varias hipótesis explicativas de la capacidad genotóxica y carcinogénica del asbesto, entre las cuales destacan las siguientes: Las fibras generan especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, lo cual produce daño oxidativo al ácido desoxirribonucleico (ADN), debido a la gran cantidad de hierro que contienen las células mesoteliales de la pleura. Las fibras provocan inflamación crónica acompañada de liberación de citocinas y factores de crecimiento que pueden alterar el ciclo celular y generar la aparición de células cancerosas.

Este proceso inflamatorio provoca una sobreexpresión del factor nuclear kappa B (NF-kappa B) en las células mesoteliales y, a su vez, la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y las proteínas de alta movilidad de caja 1 (HMGB-1), con lo que se adquiere un fenotipo antiapoptótico, además de que el proceso provoca angiogénesis y fibrogénesis en el tejido circundante.

La acción mecánica de las fibras de asbesto interfiere con la segregación de cromosomas al interactuar con el huso mitótico, provoca aberraciones en la migración de los cromosomas durante la mitosis. Las fibras estimulan la proliferación de las células mesoteliales, además, de que algunas alteraciones somáticas afectan regiones críticas de genes supresores de tumores, tales como p16/CDKN2A en 9p21 y NF2 en 22q12. Las fibras de asbesto inducen la transducción de señales intra y extracelulares, como la vía de NF kappa B, además de la transformación maligna de células mesoteliales al inducir una reacción inflamatoria. ¹³

Radiación ionizante: En el pasado fueron consideradas como factores de riesgo, pero estudios retrospectivos de cohortes en pacientes radiados por linfoma y cáncer de mama pero se no confirma esta asociación. Exposición ambiental: Existen zonas geográficas en países como Turquía, Chipre, Córcega y Grecia donde existen altos niveles ambientales de fibras de erionita y tremolita que provocan casos de MP sin identificarse con una exposición ocupacional. Oncogenes virales: El virus SV-40 es un

poliomavirus que tiene un potencial efecto oncogénico en roedores y humanos. Su acción está relacionada con la inactivación de un gen supresor tumoral. ¹⁶

7.6.2.2 Clínica y diagnóstico

Clínicamente, se caracteriza por disnea progresiva acompañada de dolor torácico no pleurítico, anorexia y pérdida de peso en los casos más avanzados. Al examen físico se describe presencia de matidez ipsilateral a la percusión, expansividad torácica disminuida, murmullo vesicular abolido o disminuido en el hemitórax afecto. El 90 % de los casos se presentan con derrame pleural unilateral y un pequeño número de pacientes se encuentra asintomático al momento del diagnóstico.

En la enfermedad avanzada casi siempre existe invasión local de la pared torácica, pericardio o diafragma. Las metástasis a distancia son raras. La invasión al pulmón contralateral y el peritoneo ocurre en el 10-20 % de los casos. La invasión local puede provocar raramente disfagia, síndrome de Horner, síndrome de vena cava superior, compresión medular, taponamiento cardíaco, parálisis de cuerdas vocales o parálisis diafragmática. ¹³

El diagnóstico de esta enfermedad es un reto, ya que las herramientas con las que se cuenta hasta el momento no son lo suficientemente sensibles ni específicas. El primer paso es la elaboración de una historia clínica, en la cual se abarquen todos los trabajos y posibles exposiciones que ha tenido el enfermo. El diagnóstico diferencial del MPM se hace principalmente con metástasis de adenocarcinoma (36 %), mama (25 %), linfoma, tumores gastrointestinales, genitourinarios, timomas e infecciones como la tuberculosis.

El primer estudio de imagen es la radiografía de tórax, aunque la de elección es la tomografía axial computarizada (TAC) torácica con contraste, en la que se puede observar derrame pleural, frecuentemente del lado derecho. Además, es posible encontrar desplazamiento del mediastino, engrosamiento pleural, ya sea en forma de nódulos o rodeando completamente al pulmón, y destrucción de las partes óseas de la caja torácica, principalmente las costillas.

Otras técnicas útiles son la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía por emisión de positrones (PET) y PET/TAC. Los hallazgos en TAC son característicos de

MPM, pero no patognomónicos, ya que puede ser indistinguible de la afectación metastásica tumoral. Estos hallazgos pueden ayudar a orientar sobre benignidad o malignidad de la afectación pleural, por lo que puede evitar procesos invasivos innecesarios. También puede servir para localizar el mejor sitio de punción y para guiarla. Los datos que orientan más hacia malignidad ante un engrosamiento pleural son:

- Afectación de la pleura parietal con un grosor mayor de 1 cm.
- Afectación de pleura mediastínica o pericardio.
- Engrosamiento circunferencial de la pleura (“encapsulamiento” del pulmón) y/o pérdida de volumen acompañante en ese hemitórax.
- Engrosamiento pleural nodular (se considera masa pleural cuando el tamaño es mayor de 3 cm).
- Afectación unilateral.
- Diseminación hacia estructuras adyacentes, metástasis pulmonares o ganglionares.

Las pruebas invasivas tienen un papel muy importante, ya que inician un abordaje más riguroso. La citología de líquido pleural solo es positiva del 30 al 50 % de las veces, sin embargo, sigue practicándose por ser la primera maniobra indicada al presentarse un paciente con derrame pleural. En tanto, la biopsia puede ser guiada por ultrasonido o por tomografía, pero el estándar de oro es la toracoscopia, la cual ayuda en el diagnóstico en el 98 % de los casos. Las características histológicas más comunes son la invasión del estroma, un aumento de la densidad celular, la presencia de papilas complejas, la estratificación celular y la necrosis, los tipos histológicos que existen son el epitelial (60 %), el sarcomatoide (10 %) y el bifásico (30 %).

Para el diagnóstico definitivo no existe una tinción inmunohistoquímica en especial, sino que se requiere contar con una combinación de pruebas positivas para MPM y negativas para cáncer broncogénico. El MPM epitelial se caracteriza por ser positivo para calretinina, citoqueratinas 5/6, vimentina, mesotelina, WT1, trombomodulina, GLUT-1, p53, EMA y D2-40, y es negativo para el antígeno carcinoembrionario, Napsin A, Ber-

EP4, MOC31 y el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1). Debe mencionarse que las tinciones negativas adquieren relevancia, ya que sirven para realizar el diagnóstico diferencial con adenocarcinoma e hiperplasia mesotelial.

Por otro lado, el MPM produce varios factores angiogénicos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el PDGF, el factor de crecimiento transformante beta (TGF beta) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). La creciente necesidad de encontrar herramientas diagnósticas ha llevado a los investigadores alrededor del mundo a buscar biomarcadores serológicos, tales como la mesotelina, el factor de potenciación de megacariocitos y la osteopontina.¹³

7.6.2.3 Tratamiento

El tratamiento estándar para el mesotelioma no suele ser curativo, salvo que sea un mesotelioma localizado. Algunos pacientes sobrevivirán a largo plazo con los abordajes de tratamiento intensivo, pero no está claro si la supervivencia general (SG) se altera de forma significativa con diferentes modalidades de tratamiento o con las combinaciones de estas. La neumonectomía extrapleural quizás mejore la supervivencia sin recidiva en ciertos pacientes con enfermedad en estadio temprano, pero se desconoce el efecto en la SG. La pleurectomía y la decorticación producen alivio paliativo de los derrames sintomáticos, el malestar de la carga tumoral y el dolor causado por un tumor invasivo. La terapia trimodal es la combinación de quimioterapia, cirugía definitiva y radioterapia.

Dada la escasa frecuencia del mesotelioma y la complejidad de la selección de los pacientes, la técnica quirúrgica y la secuenciación óptima del tratamiento, los resultados de la administración de la terapia trimodal han sido mejores en centros con experiencia en el tratamiento del mesotelioma. La mortalidad quirúrgica de la pleurectomía con decorticación es de menos del 2 %, pero la mortalidad por neumonectomía extrapleural oscila entre el 6 % y el 30 %.

En múltiples estudios de fase II de un solo grupo se observaron tiempos de supervivencia más prolongados (comparados con el grupo de control histórico) para pacientes seleccionados que recibieron terapia adyuvante después de la cirugía definitiva. La mayoría de los pacientes con mesotelioma pleural que recibieron

radioterapia experimentaron alivio del dolor, sin embargo, el control sintomático de los síntomas dura poco. En otros estudios de fase II de un solo grupo se investigó el uso de quimioterapia neoadyuvante con derivados del platino y pemetrexed o gemcitabina, cirugía definitiva y radioterapia adyuvante. En estos estudios también se observó una supervivencia más prolongada en comparación con controles históricos, no obstante, las ventajas esperan confirmación en un estudio aleatorizado. ¹⁵

7.6.2.4 Seguimiento y supervivencia

Los pacientes con enfermedad limitada pueden considerar el uso de la terapia multimodal de cirugía radical (neumonectomía extrapulmonar o pleurectomía radical con decorticación) con quimioterapia o sin esta, que se administra con o sin radiación. Este tratamiento se ha relacionado con una supervivencia relativamente prolongada en series de observación. Para los pacientes tratados con abordajes quirúrgicos radicales, los siguientes son los factores relacionados con una mejora de la supervivencia a largo plazo.

- Tipo histológico epitelioide.
- Ausencia de compromiso en los ganglios linfáticos.
- Ausencia de compromiso en los márgenes quirúrgicos.

Para los pacientes tratados con abordajes quirúrgicos radicales, el estado ganglionar es un factor pronóstico importante. Se notificó una mediana de supervivencia de 16 meses para los pacientes con enfermedad pleural maligna y de 5 meses para los pacientes con enfermedad diseminada. En algunos casos, el tumor crece a través del diafragma, lo que dificulta la identificación del sitio de origen. Es indispensable interpretar de forma cautelosa los resultados del tratamiento de esta enfermedad, debido a las diferencias de selección entre las series. Los derrames, tanto pleurales como peritoneales, representan problemas sintomáticos importantes para por lo menos el 66 % de los pacientes. ¹⁵

7.6.3 Linfomas

Los linfomas son un grupo amplio y heterogéneo de neoplasias malignas linfocíticas con características histopatológicas y de respuesta a tratamiento específicas, en donde las células malignas se diseminan hacia los ganglios linfáticos, la médula ósea y, frecuentemente, a otros órganos y tejidos. Estas células malignas se originan a partir de subconjuntos de linfocitos B, linfocitos T y células asesinas naturales (NK) detenidas en diferentes etapas de maduración.

Tradicionalmente, los linfomas han sido clasificados en dos grandes grupos, linfomas de Hodgkin (LH) y linfomas no Hodgkin (LNH), los que, a su vez, están subclasificados en función del tipo celular y de los hallazgos histopatológicos. No obstante, existen otras formas de clasificar a los linfomas, que están basadas en las características clínicas, moleculares, genéticas, morfológicas e inmunofenotípicas de las neoplasias. Así, la OMS propuso un sistema de clasificación consensuado cuya última actualización fue realizada en el 2017, en donde se categorizan a más de 100 entidades definidas o provisionales, basándose tanto en la agresividad, pronóstico como en el estado de diferenciación y origen celular de la neoplasia.

Los linfomas representan el quinto cáncer más común y la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial, afectando de 3 a 6 personas por cada 100.000 habitantes cada año. Del total de linfomas diagnosticados, aproximadamente un 90% son LNH mientras que el restante 10% se corresponde a los LH, los cuales solo se presentan en 3 de cada 100.000 personas. Estas neoplasias son mayormente diagnosticadas en los mayores de 60 años de edad, aunque el LH también se caracteriza por ser frecuentes en adolescentes y jóvenes.

7.6.3.1 Linfomagénesis

Los linfomas se originan de manera similar a otras neoplasias, es decir, a partir de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas que derivan en mutaciones que promueven la malignización de las células. En el caso de los linfomas, estas mutaciones del material genético tienen lugar en los diferentes estadios de maduración de los

linfocitos B, linfocitos T y NK, siendo la evasión de la respuesta antitumoral uno de los mecanismos que ha ganado relevancia durante los últimos años.

Es conocido el papel fundamental que tiene el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo 1 y 2 en la presentación de antígenos a células T citotóxicas para la vigilancia inmunitaria tumoral, por lo que es de esperarse que mutaciones en genes relacionados a este complejo estén asociados al desarrollo de linfomas. Así, deleciones del gen de la β 2-microglobulina han sido identificados en LH y en el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), siendo esta mutación la responsable de la falta de expresión del CMH tipo 1 en la superficie celular de las células neoplásicas, ya que el gen de la β 2-microglobulina codifica una subunidad necesaria para su ensamblaje.

Otra forma de evasión de la vigilancia inmunitaria, es la mutación del gen que codifica a CD58 también identificada en el LH y el LDCBG, un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas que actúa como ligando para el receptor CD2 expresado en linfocitos T y NK, cuya función es la de mediar la citotoxicidad contra células neoplásicas por parte de los linfocitos T citotóxicos y NK. Asimismo, algunas alteraciones cromosómicas como las deleciones, variación en el número de copias, reordenamientos estructurales y fusiones de genes, han sido descrito como responsables de la Linfomagénesis.

Así, en algunos tipos de linfomas se han identificado reordenamientos estructurales cromosómicos y variaciones en el número de copias de genes de ligandos de los receptores de muerte celular programada (PD-L) 1 y 2 (genes Pd-I1 y PDCD1LG2). En ciertos linfomas hay una sobreexpresión de Pd-I1 y una regulación negativa en la expresión de antígeno leucocitario humano de clase II, hallazgos que se corresponden con la fusión de genes del transactivador CIITA del CMH de clase II. Se ha descrito deleciones en 3` regiones no traducidas (UTR) de Pd-I1 y PDCD1LG2, y la microinversión que desplaza la 3`-UTR de Pd-I1 interrumpiendo la secuencia codificante de PDCD1LG2. Se ha descrito una elevación de las transcripciones aberrantes de PD-L1 originada por variaciones estructurales que alteran la región 3`-UTR del gen PD-L1.

Ahora bien, la desregulación de las vías de señalización de los receptores de antígenos, también juegan un papel importante en el proceso de linfomagenesis. aunque el rol de la desregulación del espliceosoma en la patogénesis del linfoma aún no está completamente clara, reciente evidencia señala que las mutaciones adquiridas de genes que codifican proteínas o ARN espliceosomales se asocian a los procesos oncogénicos linfoides. Otra alteración importante en la patogénesis del linfoma, es la proteólisis desregulada.

Finalmente, la reprogramación metabólica celular es otro de los componentes fisiopatológicos necesarios para el desarrollo de linfomas. En este sentido, se ha demostrado que en algunos linfomas de células B, las células neoplásicas se caracterizan por obtener energía a partir de la fosforilación oxidativa, canalizando la mayor parte del piruvato hacia las mitocondrias, donde la cadena de transporte de electrones muestra una mayor actividad, alta producción de ATP y de oxidación de ácidos grasos, mientras que otras células neoplásicas se caracterizan por el alto flujo glicolítico.¹⁹

7.6.3.2 Clasificación

Los linfomas no Hodgkin (LNH) afectan sitios extraganglionares con más frecuencia que el linfoma de Hodgkin y pueden implicar prácticamente cualquier tejido, originándose en las células B en el 85% de los casos. Su incidencia es de 14 sobre 100.00 individuos y aumenta exponencialmente con la edad después de los 20 años. La clasificación de la OMS de 2008 incluye 3 tipos de linfoma de la zona marginal (LZM): los primarios del bazo, los ganglionares y los extraganglionares. Estos últimos son neoplasias con múltiples localizaciones anatómicas asociadas o no a mucosas, siendo el linfoma primario gástrico el más común, pero también se han reportado casos en glándula salival, tiroides, tracto respiratorio superior, pulmón, piel, mama, hígado, vejiga, riñón, próstata y meninges.

La región subpleural normal es rica en tejido linfático y la estimulación crónica de los linfocitos B y la reducción de linfocitos T circulantes podrían llevar a la hiperplasia de células linfoides, de manera similar a lo observado en la asociación *Helicobacter pylori* y linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) gástrico. La edad promedio de las

personas con linfoma del MALT al momento de realizarse el diagnóstico es alrededor de 60 años. Este linfoma suele crecer lentamente, se mantiene limitado al área donde comienza y a menudo es curable si la extensión de la neoplasia es limitada.

El LNH representa alrededor del 7% de las causas de DPM y generalmente se acompaña de adenomegalias mediastinales, detectándose al momento del diagnóstico en 10% de los casos. Cuando el linfoma es apropiadamente tratado, la presencia de derrame pleural al momento de la presentación no tiene un efecto adverso sobre la supervivencia. Numerosos estudios han mostrado que la PET-TC es más efectiva que la tomografía sola en la detección de ganglios y enfermedad extra ganglionar, sobre todo en bazo y médula ósea, aunque pueden existir falsos negativos en linfomas de bajo grado tales como el tipo MALT.

En una serie de casos del año 1963, se definieron criterios para considerar el diagnóstico de linfoma pulmonar primario y diferenciarlo de la afectación por enfermedad diseminada. Estos fueron: afectación pulmonar uni o bilateral, con o sin adenopatías mediastínicas o hiliares y sin evidencia de enfermedad extratorácica en los 3 meses siguientes al diagnóstico. La apariencia endoscópica del linfoma pleural primario ha sido descrita (aunque no abunda literatura) como lesiones nodulares multifocales con compromiso inespecífico difuso de la pleura. Se han descrito 2 tipos más frecuentes de linfoma pleural primario: el linfoma de cavidades en pacientes con VIH y el linfoma pleural asociado a piotórax crónico en TBC. ²

7.6.3.3 Diagnóstico y estadificación

El diagnóstico inicial debe ser confirmado a través de la realización de una biopsia de ganglio linfático abierta. El tipo específico de linfoma se identifica a través de estudios de morfología celular, inmunohistoquímica y citometría de flujo, los cuales detectan biomarcadores antigénicos, celulares y proteicos que permiten un diagnóstico preciso. En el caso específico de los LH, es necesario identificar la célula de Reed-Sternberg maligna para poder confirmar el diagnóstico.

Estas células, que se originan a partir de las células B del centro folicular, suelen estar rodeadas por células linfocíticas, por histiocitos y eosinófilos normales. Entre los

tipos de biopsias comúnmente realizadas en estos pacientes, se encuentra la biopsia escisional e incisional, sin embargo, en algunos casos se puede practicar una biopsia mínimamente invasiva guiada, bien sea con agujas finas o gruesas, aunque estas suelen ser desaconsejadas porque la arquitectura del ganglio linfático es extremadamente importante para el diagnóstico.

Cuando el diagnóstico de linfoma ya ha sido confirmado por biopsia, deben realizarse estudios complementarios que permitirán la estadificación del linfoma, y, por ende, el valor pronóstico del paciente. Los exámenes complementarios incluyen análisis sanguíneos, hematología completa, pruebas de función hepática, pruebas de función renal, niveles de lactato deshidrogenasa, estudios de imagen como radiografías, tomografías computarizadas (TC), resonancias magnéticas, ultrasonido y tomografía por emisión de positrones (TEP), además de biopsia de medula ósea y punción lumbar para análisis del líquido cefalorraquídeo, pueden ser realizados para evaluar la extensión o diseminación del linfoma.

Partiendo de los hallazgos obtenidos en estas pruebas, es posible determinar el estadio del linfoma, y, por tanto, la prognosis del paciente. Inicialmente fue desarrollado el sistema de estadificación de Ann Arbor tanto para el LH como para el LNH72. Posteriormente, el sistema de clasificación de Lugano surge como fruto de la incorporación de los resultados tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (TEP-TC) al sistema de Ann Arbor, agregando dos nuevas categorías para el LH basadas en síntomas: A (ausencia de síntomas) y B (presencia de fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos) Es importante mencionar que algunos tipos específicos de linfomas tienen sus propios sistemas de estadificación y pronóstico. 19

7.6.3.4 Abordaje terapéutico del linfoma

De forma tradicional, el abordaje terapéutico del linfoma está basado en el uso de quimioterapia sola o en conjunto con radioterapia, existiendo evidencia clínica que soporta la preferencia del uso de la terapia combinada. Al respecto, una revisión sistemática que incluyó 1388 pacientes con LH en etapas tempranas, reportó que en los sujetos que recibieron quimioterapia más radioterapia, la supervivencia libre de

progresión fue significativamente mayor en comparación a los que solo recibieron quimioterapia. Además, cuando evaluaron la mortalidad relacionada a infecciones, a cáncer secundarios y a enfermedades cardíacas, no encontraron evidencia de diferencias significativas entre el uso combinado de quimio y radioterapias vs el uso de quimioterapia sola.

Los agentes quimioterapéuticos empleados en los LNH también han reportado complicaciones a corto plazo como insuficiencia cardíaca, estreñimiento, hiperglucemia, neuropatías y reactivación de la infección por hepatitis B, mientras que entre sus efectos secundarios a largo plazo se han reportado la mielosupresión, miocardiopatías, neuropatía y algunos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. El manejo terapéutico de los linfomas varía en función del subtipo, sin embargo, puede ser dividido en base a si la neoplasia a abordar se trata de un LH o de un LNH.

Se han diseñado regímenes que combinan diferentes agentes quimioterapéuticos que son administrados simultánea o escaladamente a través de diferentes ciclos, los cuales han dado muy buenos resultados en cuanto a eficacia, pero que también han demostrado tener varios efectos tóxicos a corto y largo plazo. Por esta razón, con el objetivo de disminuir su toxicidad, algunas de las estrategias de tratamiento para LH han sido adaptadas con TEP-TC, de manera que al aplicar los criterios de Deauville, se pueda personalizar y orientar el tratamiento en cada paciente, determinando quienes necesitan un tratamiento más agresivo o en quienes puede practicarse el descalonado seguro.

El tratamiento tradicional para el LH consiste en distintos esquemas que combinan diferentes agentes quimioterapéuticos, los cuales han demostrado ser efectivos en la remisión de la enfermedad y en el aumento en la supervivencia de los pacientes. Entre estos esquemas se encuentra el ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), el de BEACOPP escalonado (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) o el de Stanford V (doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina, prednisona).

De todos ellos, un estudio arrojó que tomando en cuenta la eficacia, toxicidad y el costo, el régimen de desescalamiento adaptado por TEP que comienza con BEACOPP y luego cambia a ABVD según corresponda, es la estrategia más recomendable para los

pacientes con LH en estadíos avanzados. No obstante, aunque las estrategias adaptadas con TEP-TC se consideran estándar en la actualidad, el abordaje inicial terapéutico debe ser debatido y revaluado continuamente.

Por su parte, si bien el tratamiento específico de los LNH varía dependiendo de los hallazgos histopatológicos, todas las estrategias actuales de primera línea se basan en la quimioterapia. Así, tradicionalmente es administrada la estrategia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), la cual puede estar acompañada o no con el rituximab, un anticuerpo monoclonal específico para linfocitos B (R-CHOP), aunque existen otros regímenes como el R-CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona + rituximab) y el EPOCH-R (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorrubicina + rituximab), que también han demostrado ser igual de efectivos que CHOP en el manejo de las neoplasias linfocíticas no hodgkinianas, aunque con más efectos tóxicos. ¹⁹

7.7 CAPÍTULO VII. METÁSTASIS PLEURALES

7.7.1 Cáncer de mama

Actualmente el cáncer constituye una enfermedad tanto de países desarrollados como en vías de desarrollo. Se han descrito factores de riesgo que permiten identificar la posibilidad de contraer un tumor maligno, sin embargo, el cáncer puede aparecer en aproximadamente 50% de los casos sin factores de riesgo demostrables que lo expliquen. Se estima que el 12,3% de las mujeres recibirán un diagnóstico de cáncer en algún momento de su vida.

Dentro de los carcinomas más frecuentes en la población femenina, el cáncer de mama (CM) es el de mayor incidencia. Ocurre cuando las células de la glándula mamaria crecen de forma descontrolada debido al fallo de los mecanismos regulatorios que controlan su proliferación. La incidencia mundial del cáncer de mama es de 38,9% casos por cada 100 000 mujeres. Anualmente mueren en el mundo 400 000 mujeres por cáncer de mama.

Su incidencia varía en las diferentes regiones geográficas, con altas tasas en Norteamérica y Europa Occidental, valores intermedios en Sur América y Europa Oriental, mientras que las tasas más bajas se reportan en Asia. Es el tipo de cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres de América. Cada año se producen en la región más de 462 000 casos nuevos y casi 100 000 muertes por cáncer de mama. En las mujeres de América Latina y el Caribe, el cáncer de mama supone el 27% de los nuevos casos y el 16% de las muertes por cáncer. ⁴³

7.7.1.1 Factores de riesgo

Los factores de riesgo que mayor incidencia tienen son: predisposición genética de padecer carcinoma mamario, menopausia tardía, tratamiento hormonal, nuliparidad, tabaquismo, partos en añosas, menarquia precoz, alcoholismo, obesidad, la no lactancia materna, y un estilo dietético poco saludable. Estos factores de riesgo están relacionados con los niveles endógenos de estrógenos y progesterona a los que se expone el epitelio mamario. Se conoce que la terapia anti estrogénica con tamoxifeno y raloxifeno disminuye significativamente la incidencia de la enfermedad en mujeres con alto riesgo.

El cáncer de seno también se presenta en hombres en menos del 1% con respecto al total de tumores malignos. El peor pronóstico del cáncer mamario ocurre en el sexo masculino, pues exhibe una invasión linfática temprana y metástasis a distancias precoces. Un estudio realizado en la provincia de Pinar del Río, reveló que el cáncer de seno predomina entre los 50 y 59 años de edad con un 24,44 %. Por ello, se precisa la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas que mejoren el pronóstico de vida de los pacientes. ⁴³

Se sabe que es originada por la interacción de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, como sucede en la mayoría de las neoplasias, mostrando su origen multifactorial.

- Cáncer de mama esporádico: aquel que ocurre en pacientes sin ningún antecedente familiar. Responsable de 70-80% de los casos.

- Familiar: en pacientes con un claro historial, pero sin ser atribuible a la alteración de un solo gen, sino a la mutación de diversos genes (herencia multifactorial). Responsable de 15-20% de los casos.
- Hereditario: derivado de la mutación de un solo gen, en el ámbito de línea germinal (herencia monogénica). Responsable de 5-10% de los casos. En este apartado, cerca de 40% es derivado de mutaciones en el gen BRCA1 y BRCA2. ⁴²

7.7.1.2 Anatomía patológica

Existen varios tipos de neoplasias malignas causadas por mutaciones en genes específicos de un organismo. Se conoce que, en el caso del cáncer de mama (CM), mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 explican cerca del 20% de incidencia de la enfermedad. Cuando el daño en el ADN es severo, se induce en la célula el estado de muerte celular programada o apoptosis para eliminar aquellas células potencialmente peligrosas. Por otro lado, altos niveles de estrógenos, como sucede en cada ciclo menstrual, estimulan la proliferación de las células que forman la capa profunda del tejido glandular en la mama. Las neoplasias pueden originarse, en este caso, por mutaciones espontáneas en los genes que controlan el crecimiento celular.

7.7.1.3 Regulación tumoral

El tumor de mama exhibe regulación autocrina y paracrina. El control autocrino ocurre porque la propia célula tumoral produce factores de crecimiento que dan como resultado el crecimiento descontrolado del tumor. Regulación paracrina se da cuando los factores de crecimiento liberados actúan sobre células vecinas. Entre estos factores se destacan: el factor similar a la insulina, la prolactina, el factor liberador de la hormona de crecimiento (GhRH), el factor epidérmico de crecimiento (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor transformador del crecimiento (TGF). Los factores de crecimiento actúan sobre receptores de membrana, activando cascadas de señalización que permiten la síntesis de ARNm, que dirige la síntesis proteica responsable de la proliferación neoplásica.

Genes supresores de tumores: Los genes supresores de tumores son capaces de evitar que las células mutadas proliferen. Regulan el funcionamiento del ciclo celular y pueden inducir el proceso de apoptosis en células alteradas. La presencia de mutaciones en los genes supresores inhibe el mecanismo protector lo que conlleva al desarrollo de neoplasias. Para que se exprese el fenotipo canceroso deben alterarse las dos copias o alelos de los genes supresores tumorales por su carácter recesivo. Entre ellos, los más destacados son: BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, SKT11, CDH1 y MMR.

El gen p53 se encuentra mutado en el 20-30% de los pacientes con carcinoma de mama. Es capaz de activar las enzimas reparadoras del ADN, en caso de no ser posible, la célula entra en estado apoptótico. Su mayor afinidad es por los promotores de los genes de reparación del ADN. Otro de los genes supresores es la proteína de la retinoblastoma (pRb), el cual está alterado en el 30% de los pacientes con cáncer de mama. Esta proteína está implicada en la inhibición de la progresión del ciclo celular antes de la entrada en la mitosis. Se han observado cerca de 200 mutaciones en el gen BRCA1 del cromosoma 17, implicadas en el desarrollo de cáncer de mama. Mutaciones en el gen BRCA2 del cromosoma 13 también predisponen genéticamente al cáncer de mama.

Oncogenes: son responsables del desarrollo de neoplasias. Codifican proteínas que controlan la proliferación celular o la apoptosis. Solo se requiere la activación de un alelo del proto-oncogén de una célula para que se transforme en célula cancerosa debido a su acción dominante. Los principales oncogenes en el carcinoma de seno incluyen los receptores tirosina quinasa del factor de crecimiento: HER2 (Human epidermal growth factor receptor), EGFR1 (Epidermal growth factor receptor), HER3 y EGFR4. Otros oncogenes codifican proteínas reguladoras del ciclo celular como: CDK2 (Cyclin dependent kinase 2), Ciclina D1, Ciclina E, CDK4 y CDK; así como c-myc, factor de transcripción que participa en la proliferación celular, diferenciación y apoptosis; MET y Akt.

Receptores a estrógenos: Los receptores a estrógenos (RE) agrupan un conjunto de proteínas intracelulares activadas por estrógenos. Estos receptores unidos a estrógenos y cofactores activan la síntesis de ARN mensajeros lo que conduce a la producción de proteínas responsables de la replicación del ADN, la división y proliferación

celular de la glándula mamaria. Errores durante el proceso conducen al desarrollo de tumores mamarios. Los RE se encuentran sobre expresados en el 70 % de los pacientes con CM.

Vía m TOR: La vía de señalización mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) celular está implicada en el control del inicio de la transcripción del ARNm, la organización del citoesqueleto celular de actina, el tráfico de membrana, la formación de ribosomas y la regulación del crecimiento, proliferación y muerte celular. La vía es regulada por el gen PTEN. Mutaciones en el gen PTEN incrementan todas las señales de transducción de mTOR. La acción del complejo mTORC1 se encuentra modulada por distintos mitógenos, factores de crecimiento y por la disponibilidad de nutrientes.

Invasión tumoral: El proceso de invasión comprende la migración y penetración de las células malignas en los tejidos vecinos. Durante el proceso de invasión la catepsina D y las elastasas participan en la degradación de la matriz extracelular y membranas basales. En el 5-10% de los pacientes con cáncer de mama, estas enzimas se encuentran mutadas. Durante el proceso de metástasis ocurren mayores errores en el proceso replicativo del ADN y los mecanismos de reparación son defectuosos. ⁴³

7.7.1.4 Diagnóstico

Examen físico e historia clínica: inicialmente, las mujeres de manera mensual deben autoexplorar ambas mamas para que, por medio de visualización y palpación de éstas, se hallen alteraciones que a continuación serán expuestas. La autoexploración ha sido descartada por varias guías internacionales, pero se denota la importancia de que las mujeres conozcan el aspecto de sus mamas para detectar alguna anomalía, en la Guía de Práctica Clínica mexicana se sigue aceptando su uso. En la consulta médica, la historia clínica se debe indagar de manera detallada sobre factores de riesgo y descartar la presencia de sintomatología mamaria. Se debe hacer una exploración e interrogatorio detallado y dirigido, para descartar otras patologías diferenciales como fibroadenomas o quistes mamarios.

Mamografía y técnicas de imágenes: la mamografía consiste en la obtención de una imagen de la mama tomada con rayos X. La sensibilidad de la mamografía (67.8%) se

relaciona con la edad, el origen étnico, la historia personal, además de que es operador dependiente y se requiere que el aparato esté en condiciones adecuadas. Existe la mamografía digital, que se basa en la angiogénesis tumoral y también sirve para detectar cáncer de mama, este método se ha utilizado recientemente como la herramienta de elección ideal.

El ultrasonido es un estudio complementario, mas no independiente de la mamografía, y se utiliza para evaluar errores encontrados en ésta, además de abordar a mujeres embarazadas, con implantes mamarios, mamas densas, menores de 35 años o sujetos que no pueden hacerse la mamografía y no es adecuado para estructuras óseas, cuenta con una especificidad de 98%. Su limitación principal es que es un estudio operador dependiente.

La resonancia magnética es utilizada en mujeres jóvenes con factores de riesgo elevados, como toda técnica, cuenta con limitaciones, las cuales incluyen que algunos tipos de neoplasias no pueden ser detectadas, tal es el caso del ductal y carcinoma lobulillar. Cuenta con una sensibilidad de 70-96% y una especificidad de 67-100%. La tomografía computarizada se utiliza para determinar la presencia de metástasis, no es un estudio rutinario y tiene indicaciones precisas. Cuenta con una sensibilidad de 91% y con una especificidad de 93%.

PET (tomografía por emisión de positrones) es indicado con base en la terapéutica usada, y se utiliza para la visualización de la metástasis y para definir la respuesta al tratamiento. Cuenta con una sensibilidad de 61% y con una especificidad de 80%.

Biopsia: Existen varios tipos, como la biopsia por aspiración con aguja fina (aguja pequeña para extraer pocas células), biopsia con aguja de corte, toma una mayor cantidad de tejido, pero para su extracción se necesita el uso de una anestesia local, además puede ser guiada clínica, mastográfica o ultrasonográficamente y biopsia guiada por imágenes (utiliza la mamografía o el ultrasonido para su realización).La biopsia es imprescindible para realizar el diagnóstico y la posterior estadificación del cáncer, la cual nos indica el estadio clínico (EC) de la enfermedad y los enfoques terapéuticos y el pronóstico que el paciente tendrá.

Se utiliza la estadificación TNM, diseñada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

La "T" hace referencia al tamaño tumoral:

- T1 (menor o igual a 2 centímetros)
- T2 (tumor entre 2-5 centímetros)
- T3 (tumor mayor de 5 centímetros)
- T4 (cualquier tamaño, con extensión directa a piel o pared torácica).

La "N" representa el compromiso linfático nodal:

- N0 (sin extensión a ganglios linfáticos, o menores a 0.2 mm)
- N1 (diseminación de uno a tres ganglios axilares)
- N2 (diseminación de cuatro a nueve ganglios axilares)
- N3 (diseminación a más de 10 ganglios axilares)

Por último, la "M" es utilizada para reportar la metástasis a distancia:

- M0 (sin enfermedad a distancia)
- M1 (con enfermedad a distancia).

Además, existe una clasificación para el reporte de la mastografía para la posibilidad de malignidad de una lesión hallada, llamado BIRADS (Sistema de Reporte y Datos de Imagen en Mama):

- BI-RADS 0: evaluación incompleta.
- BI-RADS 1: negativa, mama normal.
- BI-RADS 2: hallazgos benignos.
- BI-RADS 3: hallazgo probablemente benigno, seguimiento cada seis meses.

- BI-RADS 4: anormalidad sospechosa: a) baja sospecha; b) posible sospecha; y c) alta sospecha (indicación de biopsia).
- BI-RADS 5: altamente sugestiva de malignidad (indicación de biopsia).
- BI-RADS 6: malignidad conocida (confirmada por biopsia) 42

7.7.1.5 Clasificación molecular

La clasificación molecular del cáncer de mama incluye tres subtipos basados en la presencia o ausencia de marcadores moleculares para receptores a estrógenos o progesterona y el factor de crecimiento epidérmico humano (ERBB2, que forma HER2). De modo que se clasifican en: positivo al receptor de estrógeno o progesterona, pero negativo al ERBB2 (subtipo HR+/ERBB2, 70% de todos los pacientes), positivo solo al ERBB2 (ERBB2+, 15-20 %) y triple negativo (HR-/ERBB2-). ⁴³

Luminal A: cuenta con receptores positivos para estrógeno y progesterona, tiene buen pronóstico y responde bien a terapia hormonal. Luminal B: se subdivide en luminal B/HER2 positivo, el cual tiene receptores positivos de progesterona, estrógeno y HER2, tiene peor pronóstico que luminal A y responde bien a inmunoterapia y terapia hormonal. Por el otro lado, está el luminal B/HER2 negativo, que cuenta con receptores positivos para estrógeno y progesterona, pero HER2 negativo se asocia a un riesgo alto de proliferación celular y responde bien a la hormonoterapia.

HER 2+: no cuenta con receptores positivos para estrógeno y progesterona, pero sí para HER2, además de un pronóstico intermedio, responde muy bien a inmunoterapia y con poca respuesta a quimioterapia. Triple negativo: no cuentan con ninguno de los tres receptores, tienden a responder bien a quimioterapia, pero recaen fácilmente. ⁴²

Histológicamente, el cáncer de mama se puede clasificar en in situ (25%) e invasivo (75%), carcinoma tubular de la mama, carcinoma lobular invasivo o infiltrante, carcinoma lobular in situ y cáncer de mama metastásico. La histología más común del cáncer de mama es el carcinoma ductal invasivo (50-75 % de los pacientes), seguido del carcinoma lobular invasivo (5-15 %). Mientras que, dentro de las formas tumorales no invasivas, el carcinoma ductal in situ es el más usual. ⁴³

7.7.1.6 Modalidades de tratamiento

El tratamiento para el cáncer de mama se compone principalmente de locales (cirugía y la radioterapia) y terapias sistémicas (quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida), estas terapias tienen sus indicaciones precisas dependiendo del paciente. La meta final del tratamiento es la curación.

Cirugía: tiene como objetivo eliminar la mayor cantidad de células cancerígenas como sea posible, evaluar la presencia de metástasis y de los ganglios linfáticos, así como restaurar la forma de la mama. Existen dos tipos de cirugías, la primera es cirugía con conservación de la mama (se extirpa solamente la parte de la mama que tiene cáncer); y la segunda es la mastectomía (se extirpa totalmente la mama e incluso todo el tejido mamario). Se debe hacer énfasis en que una de las partes fundamentales de estos procedimientos es la estadificación axilar.

Radioterapia: tratamiento que usa rayos o partículas de alta energía para eliminar las células cancerígenas. La utilización de la radioterapia depende de qué tipo de cirugía se realizó, además de si el cáncer involucra metástasis, el tamaño y la afección a la piel. Los dos tipos principales de radioterapia que se utilizan para el tratamiento del cáncer de mama son radioterapia externa y braquiterapia.

Quimioterapia: está dividida en quimioterapia adyuvante y neoadyuvante. La primera hace referencia a la quimioterapia posterior a un tratamiento quirúrgico, con el objetivo de eliminar las células cancerosas que puedan haber permanecido, tiene el objetivo de evitar la recaída. La segunda hace referencia a la administrada antes de una cirugía o la usada como terapia estándar (en casos donde no puede haber un abordaje quirúrgico). Dentro de los fármacos más empleados se encuentra la doxorubicina, epirubicina, paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida y el carboplatino.

Terapia hormonal: este tipo de terapia se utiliza en mujeres que padecen cáncer de mama con receptores positivos (ER-positivo y/o PR-positivo) después de un tratamiento quirúrgico para evitar el riesgo de recaída. Los medicamentos más empleados en la práctica clínica son el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa.

Terapia dirigida/biológica: utilizada en los casos donde los medicamentos de quimioterapia no son eficaces, tal es el caso del cáncer de mama HER2 positivo. El medicamento más usado en esta terapia es el trastuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado IgG contra HER2), el cual inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobre expresan HER2. Éste puede ser usado antes de la cirugía para tratar el cáncer de mama en etapa inicial, o para tratar el cáncer de mama avanzado.⁴²

Yuan y colaboradores (2018) ensayaron el efecto de varios tratamientos en pacientes con cáncer de mama en estado terminal. Se analizan los efectos de la quimioterapia y/o radioterapia después de la cirugía en los niveles de metaloproteinasa 9 de la Matriz extracelular (MMP-9) y su inhibidor TIMP-1, ambos participan en la invasión y metástasis tumoral. El estudio muestra que es mucho más efectivo la realización de quimioterapia y radioterapia de forma simultánea después de la cirugía, a diferencia del tratamiento convencional que solo usa quimio o radioterapia solamente, post operatoria. En cada caso, los niveles de MMP-9 y TIMP-1 están relacionados con la edad del paciente, tamaño y etapa del tumor.

Otra de las terapias neoadyuvante y adyuvante fue el empleo de epirrubicina con ciclofosfamida, seguido de docetaxel, trastuzumab y bevacizumab en el CM avanzado positivo a HER2, etapa 3. La seguridad cardíaca y actividad clínica de las 105 pacientes estudiadas fue buena y la supervivencia libre de recurrencia a cinco años fue de 79,9 %. El cáncer de mama triple negativo es típicamente más agresivo, de alto grado histológico y de peor pronóstico debido a sus características morfofisiológicas y genéticas.

Se ha propuesto nuevas terapias para el cáncer de mama triple negativo metastásico que incluyen inhibidores de la polimerasa poli ADP ribosa (inhibidores PARP), tratamientos anti androgénicos e inhibidores de control inmunológicos. Actualmente, se discuten los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante basada en platino, así como el uso del fármaco adyuvante capecitabina en pacientes que no logran una completa respuesta patológica con la quimioterapia neoadyuvante.

Los investigadores han encontrado vulnerabilidades en células procedentes de CM triple negativo. El estudio muestra que se producen altos niveles en la síntesis de nucleótidos de pirimidinas cuando los pacientes reciben la quimioterapia.

Consecuentemente, el empleo de doxorubicina y leflunomida, inhiben la síntesis de pirimidinas en modelos animales inoculados con tumores triples negativos humanos, lo que conduce a la regresión del tumor. La combinación de estos fármacos podría sensibilizar las células triples negativas al empleo de la quimioterapia como tratamiento.

Se propuso el uso del compuesto timoquinona del aceite de la semilla de *Nigella sativa* a partir de su evaluación sobre los procesos de apoptosis en células tumorales y sanas. Los resultados indicaron que la timoquinona posee un fuerte efecto sobre la proliferación celular y vitalidad, al incrementar la expresión de los genes apoptóticos BAD y BAX y disminuir el gen p53 en células tumorales de mama. El fallo primordial en el tratamiento del cáncer es la metástasis de las células madres y la quimio resistencia.

Así lo han señalado investigadores que trabajan en el uso de exosomas como nano transportadores contra estas células madre. Ello permite el incremento de la estabilidad y reduce efectos colaterales. En ese sentido, se han diseñado nanopartículas de oro, carbón, conjugados con albúmina de suero bovino y anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), óxido de hierro súper paramagnético, partículas poliméricas, liposomas, entre otras tecnologías. El ensayo permitiría la acumulación del fármaco en el sitio canceroso y la potenciación de una respuesta inmune adecuada.

Ensayos clínicos muestran la relevancia del factor STAT3 como activador de la transcripción y transductor de señales en la iniciación, progresión y metástasis del cáncer de mama triple negativo. Contribuye a la proliferación, anti apoptosis, quimio resistencia, así como la auto regeneración de células madres. Por ello, constituye actualmente un blanco terapéutico promisorio en la búsqueda de nuevos fármacos contra el carcinoma de mama. Se han desarrollado inhibidores de STAT3 que poseen una buena actividad in vitro y en modelos animales, algunas estrategias usadas en el desarrollo de estos inhibidores incluyen: dirigir los reguladores corrientes arriba, unión al dominio SH2 de STAT3 e inhibición de su activación, inhibir la fosforilación o acetilación de STAT3, bloquear la unión del ADN al factor STAT3, entre otras.

Se han identificado candidatos biomarcadores miARN (micro ARN) en CM, al comparar sus niveles entre el tejido neoplásico y el tejido sano. Los resultados señalaron dos miARN regulados positivamente y seis miARN regulados negativamente. El MiR-21

fue el más consistente, regulado positivamente, lo que podría convertirlo en un potencial candidato para el pronóstico o diagnóstico del CM.

Otra de las terapias promisorias en el desarrollo del cáncer lo constituyen las interacciones de letalidad sintética. Un concepto desarrollado a partir de la interacción y dependencia de la célula tumoral con determinados genes. De modo que se busca afectar la viabilidad celular a partir del silenciamiento de los genes implicados y la observación fenotípica posterior de la célula neoplásica. En este sentido se estudia el rol de la inhibición de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP). Las enzimas PARP participan en los procesos de reparación del ADN y muerte programada de la célula. Los inhibidores PARP son evaluados actualmente en el tratamiento neoadyuvante, adyuvante y ambiente metastásico.

Según las desventajas que suponen el empleo de terapias hormonales se avanza en el uso de productos naturales y fácil adquisición como tratamiento en el CM. En esa dirección, los ácidos grasos omega han demostrado un potencial nutracéutico debido a su actividad antiinflamatoria. El estudio muestra la actividad terapéutica adyuvante de los ácidos grasos omega-3 y omega-6, combinados con diferentes antineoplásicos en el cáncer de mama.

Existe evidencia en la literatura que sugiere que ciertos patrones dietéticos saludables caracterizados por el consumo de cereales no refinados, vegetales, frutas, nueces, aceite de oliva, así como bajo consumo de ácidos grasos saturados y carnes rojas, mejoran la supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Ese constituye el principio fundamental de la dieto-terapia. La suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega 3 y omega 6 potencian la efectividad del tratamiento y mejoran la calidad de vida. ⁴³

7.7.2 Cáncer de ovario

Los carcinomas del ovario (CEO) son un grupo heterogéneo de neoplasias que constituyen más del 90% de los cánceres de ovario. La tipificación de este tipo de tumores se ha de realizar según la clasificación de la OMS 2020, en función de las características morfológicas y el grado de diferenciación histológica de los mismos. La caracterización

molecular e inmunohistoquímica no es específica de cada tipo histológico, y no es imprescindible para el diagnóstico. Sin embargo, ha adquirido una importancia creciente debido a sus posibles implicaciones pronóstico-terapéuticas. El panel de inmunohistoquímica básico debería incluir WT1, p53, napsina A y receptores de progesterona.

La indicación del estudio genético viene dada por las implicaciones pronóstico-terapéuticas para la paciente y sus familiares, 10-15% de los carcinomas de ovario son debidos al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. El 2% se asocia a síndrome de Lynch. Hasta un 45% de pacientes portadoras de mutación germinal pueden no tener historia familiar de carcinoma de ovario y/o mama. Las mutaciones BRCA se asocian a los carcinomas serosos de alto grado 20%, si bien no son exclusivas de estos, y se han descrito en el 15% de los carcinomas endometrioides y el 10% de los carcinomas de células claras. También se han identificado mutaciones de genes involucrados en la recombinación homóloga del CEO, si bien su significado clínico aún está por evaluar. ⁴⁰

7.7.2.1 Histología

La mayoría de las neoplasias malignas primarias de ovario (95%) son epiteliales; el resto son tumores de células germinales o del estroma de los cordones sexuales. Los subtipos de cáncer epitelial de ovario incluyen seroso de alto grado, seroso de bajo grado, endometriode, de células claras y mucinoso; el seroso es el subtipo más común (75% de los carcinomas epiteliales). Los carcinomas de ovario serosos, de células claras y endometrioides a menudo parecen surgir de tejidos que normalmente no están presentes en el ovario, como las trompas de Falopio, los quistes de inclusión de Müller, la endometriosis y la endosalpingiosis.

Los tumores del estroma de los cordones sexuales del ovario surgen de las células en división que normalmente darían lugar al estroma gonadal especializado que rodea a los ovocitos, incluidas las células de la granulosa, las células de la teca, las células de Sertoli, las células de Leydig y los fibroblastos. Los tumores de células germinales del ovario son histológicamente diversos, pero tienen un origen común en la célula germinal primitiva. ⁵²

7.7.2.2 Presentación clínica

La presentación clínica del carcinoma epitelial de ovario puede ser subaguda o aguda. La mayoría de los pacientes tienen enfermedad en estadio III en el momento del diagnóstico. En la mayoría de los casos, el cáncer de ovario epitelial se presenta de forma subaguda, presentando dolor pélvico o abdominal en un 58%, distensión abdominal en un 77%, síntomas gastrointestinales en un 70%, presentan un síndrome constitucional en un 50% de los casos y síntomas urinarios y pélvicos en un 34 y 26% respectivamente, en pacientes con enfermedad temprana o avanzada. Estas afecciones suelen evaluarse en un entorno ambulatorio. Alternativamente, una masa anexial puede descubrirse incidentalmente en el momento de la obtención de imágenes para otra indicación. ⁵²

7.7.2.3 Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia maligna ginecológica más común en los países ricos en recursos y la tercera neoplasia maligna ginecológica más común en los países con recursos limitados (el cáncer de cuello uterino es el más común). El cáncer de ovario es la segunda neoplasia maligna ginecológica más común y la causa más común de muerte por cáncer ginecológico en los Estados Unidos. La edad promedio en el momento del diagnóstico de cáncer de ovario en los Estados Unidos es de 63 años. La edad en el momento del diagnóstico de cáncer de ovario es más joven entre las pacientes con síndrome de cáncer de ovario hereditario.

El riesgo de desarrollar cáncer de ovario durante la vida es del 1,3 por ciento. Un mayor riesgo de EOC se asocia con: aumento de la edad, infertilidad, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico y tabaquismo (para carcinomas mucinosos). Los factores que se asocian con un menor riesgo incluyen: embarazo previo, antecedentes de lactancia materna, anticonceptivos orales, uso de un dispositivo intrauterino y ligadura de trompas.

Se han identificado varios genes de susceptibilidad al cáncer de ovario, principalmente BRCA1, BRCA2, así como otros genes en la vía de recombinación homóloga, así como genes de reparación de errores de emparejamiento asociados con

el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis). Se ha considerado que los antecedentes personales o familiares de cáncer de mama son un factor de riesgo para el cáncer de ovario; sin embargo, las mutaciones del gen BRCA parecen explicar una cantidad significativa de este aumento del riesgo.

7.7.2.4 Diagnóstico y pronóstico

Los carcinomas de ovario son diagnósticos histológicos. En la mayoría de los pacientes, el tejido se obtiene durante la extirpación quirúrgica de un ovario o de una trompa de Falopio o mediante biopsias del peritoneo. Cuando se confirma el diagnóstico, se puede realizar la estadificación y la citorreducción. Los pacientes con enfermedad en etapa temprana (es decir, sin células malignas en la ascitis o en la citología peritoneal) se benefician de la extirpación de la masa anexial intacta, ya que la incisión o ruptura de la masa da como resultado una etapa más avanzada de la enfermedad y afecta negativamente el pronóstico. En el caso de la enfermedad metastásica, el objetivo de la cirugía es resear el tumor hasta lograr una enfermedad residual macroscópica mínima (idealmente cero).

En aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedad avanzada, el diagnóstico se basa en tejido o líquido obtenido mediante biopsia guiada por imágenes, paracentesis o toracocentesis. Aunque los CEO se consideran una entidad clínica única debido a su comportamiento clínico compartido y patogénesis común, se intenta distinguir entre estas neoplasias malignas y asignar un sitio primario aparente (es decir, ovario, trompa o peritoneo) como parte de la estadificación. Sin embargo, el tratamiento es el mismo para los tres sitios. ⁵²

Aproximadamente el 80% de los pacientes con enfermedad en etapa temprana no presentan recurrencia a los cinco años. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con cáncer de ovario en etapa avanzada sufrirán recaída. Entre aquellos con enfermedad recidivante, la mortalidad es alta. En un análisis de casi 1900 pacientes con cáncer de ovario en estadio III tratadas con cirugía primaria y seis ciclos de platino/ paclitaxel , los principales factores pronósticos asociados con un mejor resultado fueron una edad más

joven, un bajo volumen de enfermedad residual, un buen estado funcional y una histología serosa.

Otros han informado que las pacientes con una carga tumoral residual de menos de 1cm de diámetro sin citorreducción tuvieron mejores resultados que aquellas que necesitaron citorreducción para lograr esta carga tumoral residual. Entre las pacientes que lograron una citorreducción óptima, aquellas con enfermedad menos avanzada en la cirugía inicial tuvieron mejores resultados que aquellas con enfermedad más avanzada.

Los pacientes más jóvenes tienen más probabilidades de tener un pronóstico favorable porque es más probable que tengan tumores de histología menos agresiva y de menor grado, y un mejor estado funcional inicial. En un estudio de base de datos de más de 5000 pacientes, 294 de los cuales tenían <40 años, aquellos que tenían menos de 40 años tuvieron una supervivencia general media de 75 meses, frente a 46 meses entre los mayores de 40 años. ⁵²

7.7.3 Cáncer gástrico

El cáncer gástrico (CG) conlleva un gran impacto social por su alta morbimortalidad. Es una patología con origen mayoritariamente ambiental y tiende a emerger de una gastritis o inflamación crónica subyacente acompañada de hipoclorhidia, la cual suele ser ocasionada por *Helicobacter pylori*. La sintomatología inespecífica y el examen físico normal al inicio construyen el mal pronóstico del paciente por un abordaje y tratamiento tardío. Es importante conocer las generalidades del CG por su alta prevalencia y agresividad en la población. ³⁹

7.7.3.1 Etiología

El adenocarcinoma abarca aproximadamente un 90% de todas las neoplasias de estómago, el resto está conformado predominantemente por Linfoma no Hodgkin y leiomiomas. El adenocarcinoma se puede dividir en dos con la clasificación de Lauren: el tipo intestinal, que se caracteriza por la formación de estructuras tubulares que asimilan una glándula intestinal y son los que están más relacionados con factores ambientales y dietéticos, además predominan en las regiones de alta incidencia. El

segundo tipo, el difuso, consiste únicamente en células laxas que infiltran la pared gástrica sin formar una clara masa y sin el aspecto glandular, caracterizado por aparecer a menores de edad y tener un peor pronóstico; cuando involucra una amplia extensión del tejido gástrico se le llama linitis plástica.

Otra clasificación utilizada consiste en su localización anatómica: proximal (unión gastroesofágica y cardias) y distal (fondo, cuerpo y antro), los cuales interesadamente han disminuido en paralelo a la reducción de la tasa de infección por *H. Pylori*. Existe una teoría en relación con el cáncer de tipo intestinal que postula un desarrollo de cambios preneoplásicos que eventualmente convergen en la formación de la neoplasia; iniciando por la inflamación crónica, en donde la infección por *H. pylori* es la causa número uno. Conforme avanza la inflamación, evoluciona la lesión presente a nivel gástrico iniciando con gastritis superficial, posteriormente gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente cáncer. ³⁸

7.7.3.2 Clasificación

La mayoría de los tumores del estómago se clasifican como adenocarcinomas y han sido divididos en dos principales tipos: difuso e intestinal. Por aparte, el linfoma gástrico corresponde a menos del 5 % de todos los tumores gástricos malignos y está particularmente asociado con el virus de Epstein-Barr. El adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal conforma hasta 70% de los casos. Es el subtipo histológico más frecuente en áreas de alta incidencia y está plenamente influenciado por factores ambientales. Predomina en hombres de mayor edad, con un pico a los 70 años. Ante un estímulo lesivo, el epitelio normal del estómago desarrolla gastritis crónica atrófica que evoluciona a metaplasia y posteriormente a lesiones displásicas. Su localización más frecuente es en el estómago distal con ulceraciones y suele ser bien diferenciado.

El CG difuso presenta alta invasión, mal pronóstico y esta bien indiferenciado. Este predomina en ambos sexos con una mediana edad a los 38 años. Con frecuencia existe historia familiar con penetrancia autosómica dominante. En este caso, el tumor de tipo difuso no deriva de lesiones premalignas, sino que el carcinoma es la primera expresión de la enfermedad. Implica engrosamiento generalizado del estómago; especialmente en

el cardias se puede presentar como linitis plástica por la infiltración de la pared del estómago con el tumor. Se relaciona con mutaciones en el gen CDH1 entre el 30 y 50%. Esta mutación predomina en mujeres e implica pérdida de la función de la E-cadherina (molécula implicada en uniones intercelulares y migración celular).

La incidencia del linfoma gástrico está aumentando con un predominio en el género masculino y un pico a los 60 años. La mayoría son linfomas no Hodgkin, y el estómago es el sitio extra ganglionar más común. En hombres jóvenes el linfoma primario de células B del estómago deriva del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y está asociado con la infección por *Helicobacter pylori*. Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) corresponden al 5 % de todos los sarcomas y el estómago es el sitio más frecuentemente afectado. Estos surgen mayormente de la pared intestinal y parecen originarse de células intersticiales de Cajal, que tienen función peristáltica. ³⁹

7.7.3.3 Clínica

Los síntomas al inicio son inespecíficos y similares a los de otras patologías gástricas, como la úlcera péptica, por ejemplo. El dolor epigástrico que se alivia temporalmente con antiácidos es un síntoma temprano en el 70% de los casos. Conforme avanza la enfermedad, puede presentarse dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos, saciedad temprana y síndrome constitucional (anorexia, astenia y pérdida de peso). El examen físico es normal al inicio y solo un tercio de los pacientes presentarán sangre oculta en heces. Posteriormente, se puede hallar caquexia, masa abdominal y hepatomegalia. Algunas adenopatías podrían predecir metástasis, como ocurre con la adenopatía supraclavicular izquierda (nódulo de Virchow), adenopatía periumbilical (nódulo de hermana María José) y adenopatía axilar izquierda (nódulo de Irish).

Las localizaciones más frecuentes de afectación metastásica son: hígado, peritoneo, ganglios loco regionales y, a distancia, ovario, sistema nervioso central, hueso y pulmón. La afectación metastásica ovárica se conoce como tumor de Krukemberg. La afectación peritoneal (carcinomatosis peritoneal) puede provocar estreñimiento, dolor abdominal difuso y ascitis. También la enfermedad metastásica podría presentarse con fracturas patológicas o derrame pleural.

En estadios avanzados se pueden encontrar cuadros paraneoplásicos, los cuales son infrecuentes. Lo más prevalente es el estado de hipercoagulabilidad (síndrome de Trousseau), que podría presentarse con tromboembolismo y trombosis venosa profunda. Menos frecuentemente podrían aparecer lesiones cutáneas como queratosis seborreica, acantosis nigricans o vasculitis sistémicas. ³⁹

7.7.3.4 Diagnóstico y Estadaje

La endoscopía se ha considerado el método diagnóstico más confiable para detectar cáncer gástrico en etapas tempranas de la enfermedad. Sin embargo, el uso de métodos con tinción ha tenido mejores respuestas a la hora de diagnosticar lesiones gástricas más invasivas. Por lo tanto, el uso de la endoscopía en pacientes con sintomatología gástrica incipiente se considera de suma importancia para detectar enfermedad maligna temprana.

Técnicas endoscópicas: Durante la endoscopía, la presencia de una protrusión polipoidea, placa superficial, decoloración de la mucosa, depresión o úlcera se debe realizar biopsia, la cual cuenta con un 70% de sensibilidad ante la existencia de malignidad. Según las guías japonesas, el conocimiento del endoscopista y la observación minuciosa de la mucosa gástrica van a ser determinantes en el diagnóstico de la enfermedad incipiente.

Biopsia: Se menciona que, a mayor número de biopsias perilesionales, la sensibilidad en el diagnóstico aumenta en hasta un 98%. El mapeo de biopsia gástrica debe considerarse en pacientes y poblaciones de alto riesgo. En las regiones occidentales, este enfoque es razonable para pacientes con antecedentes familiares de cáncer gástrico. El mapeo de biopsia endoscópica estándar incluye un mínimo de dos biopsias no dirigidas de cada uno de los siguientes sitios: antro (curvaturas menores y mayores), cuerpo (curvaturas menores y mayores) y la incisura. Se ha descrito un método práctico para la inspección sistemática y la foto-documentación del estómago y el tracto gastrointestinal superior. Las nuevas tecnologías de imagen, como la imagen de banda estrecha (NBI).

Todo paciente con diagnóstico de cáncer gástrico debe ser evaluado de manera completa para definir su estadiaje y su tratamiento adecuado, minimizando la posibilidad de cirugía y reforzando tratamientos no invasivos si es posible. Para su clasificación se cuenta con dos sistemas, el primero, la clasificación japonesa que se basa en la distribución ganglionar para estadiar. Por otro lado, tenemos la clasificación AJCC/UICC con la clasificación TNM. ³⁸

Tabla 4. Estadificación TNM del cáncer gástrico.

TNM	Hallazgo anatomopatológico
T1a	Lámina propia
T1b	Submucosa
T2	Muscular propia
T3	Subserosa
T4a	Serosa
T4b	Estructuras adyacentes
N0	0 ganglios afectados
N1	1-2 ganglios afectados
N2	3-6 ganglios afectos
N3a	7-15 ganglios afectos
N3b	Mas de 16 ganglios afectos
M0	No afectación de órganos a distancia
M1	Afecta órganos a distancia

Fuente: Elaboración propia, 2024.

8 CONCLUSIONES

1. El (DPM), como una manifestación avanzada del cáncer, representa un desafío para su diagnóstico, se requiere el uso de citologías y biopsias para confirmar la malignidad. Las intervenciones deben adaptarse a las características del paciente y la etiología específica del derrame, equilibrando lo invasivo del procedimiento con la esperanza de vida.
2. En estudios in vitro se hizo evidente el rol de las células tumorales en la fisiopatología de (DPM), a través de la ejecución de programas transcripcionales con factores de transcripción como el factor nuclear (NF)- κ B; transductor de señal y activador de transcripción – STAT 3 evidenciando su rol en la acumulación del líquido y el crecimiento del tumor.
3. El estudio de la pleura y sus mecanismos fisiológicos destaca la delicadeza de este sistema. Una interrupción en el equilibrio entre la producción y reabsorción del líquido pleural, como ocurre en el (DPM), refleja no solo el avance de la enfermedad primaria, sino también la respuesta inflamatoria y metastásica del organismo.
4. A pesar de la evidencia actual el diagnóstico ideal en estos pacientes será aquel mínimamente invasivo, pudiendo utilizar desde métodos de imagen como la radiografía, ultrasonido, TAC, como pruebas de diagnóstico desde una toracocentesis, el uso de citologías, biopsias y toracoscopia que se considera el estándar de oro para el diagnóstico en (DPM) debido a sus mayores beneficios y mínimos riesgos.
5. Si bien el tratamiento definitivo para el (DPM) sigue siendo mayormente paliativo, la terapéutica empleada ofrece técnicas de tipo evacuadoras como el uso de pleurodesis, inserción de un catéter pleural permanente y la toracoscopia, y sistémicas que aun necesitan ser validadas, sin embargo, es evidente que persisten limitaciones en cuanto a la eficacia y durabilidad de las intervenciones.
6. El manejo de primera línea en pacientes que presenten como complicación de (DPM), una loculación del tumor, un derrame pleural maligno refractario o el

paciente con un pulmón no expandible sigue siendo basado en aspiraciones repetidas y la inserción de un catéter pleural permanente debido a que no existe suficiente evidencia para el uso de otras terapias sometiendo al paciente a un empeoramiento de la calidad de vida.

7. Esta revisión subraya la importancia de la colaboración entre especialistas de diversas áreas, medicina interna, oncología, neumología, para optimizar el diagnóstico y manejo del (DPM). La coordinación adecuada puede ofrecer no solo mejores resultados clínicos, sino también una mayor esperanza y calidad de vida para los pacientes.

9 RECOMENDACIONES

1. Los profesionales de la salud deben de participar en programas de educación continua sobre (DPM), la comprensión de sus mecanismos fisiopatológicos, junto con el estudio de las últimas técnicas para el diagnóstico y terapias permitirá una atención más eficiente y compasiva en los pacientes con esta condición.
2. Es fundamental que los equipos de atención médica trabajen de manera colaborativa. La integración de neumólogos, oncólogos, radiólogos y otros especialistas garantizará un manejo integral y personalizado, donde cada disciplina aporte su conocimiento único para ofrecer a los pacientes un tratamiento más holístico y humano.
3. La detección temprana del derrame pleural maligno es vital para mejorar el pronóstico del paciente. Se sugiere que se establezcan protocolos clínicos que faciliten la identificación de síntomas de alarma, así como la realización de toracocentesis diagnósticas en los casos sospechosos, permitiendo así un tratamiento más oportuno y efectivo.
4. El manejo del (DPM) debe priorizar el alivio de los síntomas y la calidad de vida del paciente. Se recomienda que los profesionales de la salud consideren las preferencias del paciente en la toma de decisiones sobre los tratamientos, asegurando que la intervención elegida no solo aborde la enfermedad, sino que también respete sus deseos.
5. Es esencial que se apoyen y promuevan investigaciones sobre nuevas terapias para el (DPM). Invertir en estudios que evalúen la eficacia de tratamientos emergentes no solo puede conducir a mejores resultados, sino también a la esperanza renovada para los pacientes y sus familias en su lucha contra el cáncer.
6. Se sugiere que se incluya la capacitación del personal ante el abordaje de estos pacientes como el manejo del dolor y el apoyo emocional, y el poder referir al paciente que así lo requiera a un centro atención de mayor complejidad,

asegurando que los pacientes que enfrentan un (DPM) reciban la atención correcta, compasiva y oportuna que merecen en sus momentos más vulnerables.

11 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Rivera T, Serrano E. Actualidad en el manejo clínico del derrame pleural maligno: revisión narrativa. Revisión narrativa. Rev. Oncol. Ecu 2022;32 (2):100-111. Consultado: octubre 2023. Disponible en:
https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/05/1368954/rn3_actualidad-en-el-manejo-clinico-del-derrame-pleural-maligno_v3.pdf
2. R. García Montesinos, M.C. Vera Sánchez, E. Cabrera César, L. Piñel Jiménez. Manejo del paciente con derrame pleural. Libro de Neumología 2021: No,26. 301-311. Consultado: diciembre 2023. Disponible en:
https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/26-DERRAME_PLEURAL-Neumologia-3_ed.pdf
3. Lucia Ferreiro, Juan Suárez, Luis Valdez. Malignant Pleural Effusion Management. Arch Bronconeumol. 2021;57(1): p 7-8. Consultado: noviembre 2023. Disponible en:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289620301952?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=80df95d88baf6dbc
4. Janet Rodríguez Torres. Valoración e Interpretación terapéutica en Derrame Pleural. Tesis Doctoral. Granada. Universidad de Granada. 2023. Consultado octubre 2023. Disponible en:
<https://hdl.handle.net/10481/80685>
5. Juan D. Botero B. July V. Torres. Javier I. Lasso. A. Carlos A. Cells P. Claudio Villaquiran T. Catéter pleural permanente, una opción para el manejo de derrame pleural maligno. Rev. Colomb Cancerol. 2022;26(1): p.14-21. Consultado: octubre 2023. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v26n1/0123-9015-rcc-26-01-14.pdf>

6. Jorge Olea-Soto, María J Soler-Sempere, Salvador Cerveró-Ferragut. Manejo domiciliario de un catéter pleural tunelizado permanente: a propósito de un caso. Hosp. domic. vol.4 no.1 Alicante ene./mar. 2020 E pub 25-mayo-2020. Consultado: diciembre 2023. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2530-51152020000100005
7. Rolan Nicolás, Limongi Leticia. Derrame pleural secundario a linfoma. RAMR 2021; 2:221-226. Consultado: diciembre 2023. Disponible en:
https://www.ramr.org/articulos/volumen_21_numero_2/casuisticas/casuistica_derrame_pleural_secundario_a_linfoma.pdf
8. Duarte D'Ambrosio, Xavier Nabuco de Araujo, Eserval Rocha Junior. Risk factors related to pleural empyema after talc slurry pleurodesis. Clinics volumen 77. Enero-diciembre de 2022. Consultado: octubre 2023. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100098>
9. Berthold Jany y Tobias Welte,. Derrame pleural en adultos: etiología, diagnóstico y tratamiento. Dtsch Arztebl Int. Mayo de 2019; 116 (21): 377–386. Consultado: diciembre 2023. Disponible en:
<https://doi.org/10.3238%2Farztebl.2019.0377>
10. Christopher H. Chang and David E. Ost Malignant pleural disease: a pragmatic guide to diagnosis. Curr Opin Pulm Med 2022;28:282–287. Consultado: noviembre 2023. Disponible en:
<https://gruporespiratoriointegratedmedica.wordpress.com/2023/04/11/derrame-pleural-maligno-una-guia-diagnostica-practica/>
11. Instituto Nacional de cáncer. Tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas. E.E.U.U. Marzo 2023. Consultado: noviembre 2023. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-pequenas-pdq>

12. González I. Sebastián barra m.a, Riquelme, reyes m.m. loreto spencer I., felipe alarcón, enrique seguel s. Cáncer pulmonar: caracterización, estadificación y supervivencia en una cohorte de una década en un hospital del sistema público de salud de Chile, Rev Med Chile 2022; 150: 7-16. Consultado: octubre 2023. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v150n1/0717-6163-rmc-150-01-0007.pdf>
13. Giselle Gómez Trueba. Juan Carlos Collado Otero. Malignant pleural mesothelioma. Update on diagnosis and treatment. Rev Cubana Cir vol.59 no.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2020 Epub 15-Jul-2020. Consultado: diciembre 2023. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932020000100009
14. Carla Paola Sánchez-Ríos, Jerónimo Rafael Rodríguez-Cid, Luis Manuel Martínez-Barrera. Clinical-epidemiological and molecular description of lung cancer in a national reference center. Vol. 78 - Núm. 4 / Octubre-Diciembre 2019. Consultado: diciembre 2023. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/nct/v78n4/0028-3746-nct-78-04-356.pdf>
15. Instituto Nacional de cáncer. Tratamiento de mesotelioma maligno. E.E.U.U. Marzo 2022. Consultado: octubre 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/mesotelioma/pro/tratamiento-mesotelioma-pdq>
16. A.M. Escribano Dueñas, J.M. Vaquero Barrios. Mesotelioma pleural maligno. Vol. 53. Pág. 649-656. Consultado: noviembre 2023. Disponible en: https://www.neumosur.net/files/ebooks/EB04-53_mesotelioma.pdf

17. Betancourt J, Hernández JC, Rodríguez CA, Quintana-Castillo, JC, Rojas, CA. Mesotelioma en paciente colombiano con sobrevida mayor a tres años: presentación de caso. Rev Cienc Salud. 2021;19(1):1-10. Consultado: diciembre 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.10154>
18. Dr. Jordi Remon. Cáncer de pulmón. Sociedad española de oncología médica. 02 de enero de 2023. Consultado: noviembre 2023. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon>
19. Garcés Ortega , González Brach , Ortiz Benavides, Castro Pacuruco Cajas, Vázquez Maita, Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: from a molecular, diagnostic and therapeutic perspective. AVFT. Volumen 40, número 3, 2021. Consultado: diciembre 2023. Disponible en: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5041145>
20. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M y col. Linfoma de Hodgkin. Hematol Méx. 2019 abril-junio;20(2):124-130. Consultado: noviembre 2023. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2019/re192i.pdf>
21. John E Heffner, MD. Pleural fluid analysis in adults with a pleural effusion. UpToDate 2023;61. Consultado: diciembre 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pleural-fluid-analysis-in-adults-with-a-pleural-effusion/print?search=derrame>
22. John E Heffner, MD Manejo en derrames pleurales malignos. UpToDate 2023;42 Consultado: enero 2024. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-malignant-pleural-effusions/print?sectionName=Chemical>

23. Pablo Stark, MD. Imágenes de derrames pleurales en adultos. 2023;73
Consultado: enero 2024. Disponible en:
<https://www.uptodate.com/contents/imaging-of-pleural-effusions-in-adults/print?search=derrame>
24. David E Midthun, MD. Manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón. 2022; 42.
Consultado: enero 2024. Disponible en:
<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-lung-cancer/print?search=derrame>
25. YC Gary Lee, MBChB, PhD. Evaluación diagnóstica del adulto hemodinámicamente estable con derrame pleural. 2023;40. Consultado: enero 2024. Disponible en:
<https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-the-hemodynamically-stable-adult-with-a-pleural-effusion/print?search=derrame>
26. Hans Lee, MD. Toracoscopia médica (pleuroscopia): aplicaciones diagnósticas y terapéuticas. 2023; 23. Consultado: enero 2024. Disponible en:
<https://www.uptodate.com/contents/medical-thoracoscopy-pleuroscopy-diagnostic-and-therapeutic-applications/print?search=derrame>
27. Dr. David E. Midthun. Dr Rogerio C. Lilenbaum. Manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón. 2024. Consultado agosto 2024. Disponible en:
https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-lung-cancer?search=Manifestaciones%20cl%C3%ADnicas%20del%20c%C3%A1ncer%20de%20pulm%C3%B3n&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
28. Karl W. Thomas, MD Michael K. Gould, MD, MS. Sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) para el cáncer de pulmón. 2023;22.
Consultado: enero 2024. Disponible en:

<https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-system-for-lung-cancer/print?search=derrame>

29. Christopher Ryerson, MD, Natasha B Leighl, MD, MSc, David Palma. Evaluación y manejo del cáncer de pulmón en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. 2023;29. Consultado; enero 2024. Disponible en:

<https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-lung-cancer-in-patients-with-interstitial-lung-disease/print?search=derrame>

30. Karl W. Thomas, MD, Michael K. Gould, MD, MS. Selección de modalidad de diagnóstico y estadificación de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón de células no pequeñas. 2022;44. Consultado: enero 2024. Disponible en:

<https://www.uptodate.com/contents/selection-of-modality-for-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-non-small-cell-lung-cancer/print?search=E2%80%A6>

31. V. Courtney Broaddus, Dr. David J. Feller-kopman, Dra. Geraldine Finlay. Mechanisms of pleural liquid turnover in the normal state. UpToDate, Febrero 2024. Consultado agosto 2024. Disponible en:

https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-pleural-liquid-turnover-in-the-normal-state/print?search=formacion%20y%20reabsorci%C3%B3n%20de%20liquido%20pleural&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2

32. Dr. John T. Huggins, Dr. Amit Chopra, Dra. Geraldine Finlay, V. Courtney Broaddus. Measurement and interpretation of pleural pressure (manometry): indications and technique. Junio 2023. Consultado agosto 2024. Disponible en:

https://www.uptodate.com/contents/measurement-and-interpretation-of-pleural-pressure-manometry-indications-and-technique?search=medicion%20de%20la%20presion%20pleural&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1

33. Lucia Ferreiro, Juan Suárez Antelo. Malignant pleural effusion, diagnosis and management. Canadian Respiratory Journal Volume 2020. 11 pages. Consultado marzo 2024. Disponible en:
<https://doi.org/10.1155/2020/2950751>
34. Kristijan Skok, Gaja Hladnik, Anja Grm, and Anton Crnjac. Malignant Pleural Effusion and Its Current Management, a review. Medicina 2019, 55, 490. Consultado marzo 2024. Disponible en:
<https://doi.org/10.3390/medicina55080490>
35. Ali Saeed Wahla , Mateen Uzbeck , Yaser Abu El Sameed , Zaid Zoumot. Managing malignant pleural effusion. Cleveland Clinic Journal of Medicine febrero de 2019, 86 (2) 95-99; Consultado marzo de 2024. Disponible en:
<https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.17095>
36. Francesca Gonnelli, Wafa Hassan, Martina Bonifazi, Malignant pleural effusion: current understanding and therapeutic approach. Gonnelli et al. Respiratory Research (2024) 25:47. Consultado marzo 2024. Disponible en:
<https://doi.org/10.1186/s12931-024-02684-7>
37. Dinesh N. Addala, BMBCH, MRCP Najib M. Personalized Prognostication in Malignant Pleural Effusion The Next Step?. 160. vol. 3 CHEST september 2021. Consultado marzo 2024. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.042>
38. Buján Murillo, Sebastián; Bolaños Umaña, Stephanie; Mora Membreño, Karla; Bolaños Martínez, Isabel. Gastric Carcinoma: literature review. Revista medicina legal de costa rica. Vol. 37 (1) Marzo 2020. Consultado marzo 2024. Disponible en:
<https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v37n1/2215-5287-mlcr-37-01-62.pdf>

39. Valentín Rojas-Montoya Nicole Montagné. Generalidades de cáncer gástrico.V.9 N.2: 22-29, abril 2019. Consultado marzo 2024. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2019/ucr192d.pdf>
40. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Ovarian cancer 2022. Prog Obstet Ginecol 2022; 65:90-131. Consultado marzo 2024. Disponible en:
<https://sego.es/documentos/progresos/v65-2022/n3/05%20Cancer%20de%20ovario%202022.pdf>
41. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2023. Atlanta: American Cancer Society; 2023. Consultado marzo 2024. Disponible en:
<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf>
42. Joaquín Palmero Picazo, Jareth Lassard Rosenthal, Leslie Aylin Juárez Aguilar, Carlos Alonso Medina Núñez. Cáncer de mama. Acta méd. Grupo Ángeles vol.19 no.3. Epub 04-Abr-2022. Consultado marzo 2024. Disponible en:
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032021000300354
43. Daneilys de Dios-Hernández. A step forward in the characterization and treatment of breast cancer. Rev Ciencias Médicas vol.26 no.3 Pinar del Río mayo-jun. 2022 Epub 01-Mayo-2022. Consultado marzo 2024. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942022000300024
44. Julia Reiriz Palacios. Sistema respiratorio. Barcelona. Colegio oficial de enfermeras de Barcelona. Octubre 2021. Consultado junio 2024. Disponible en:
<https://www.infermeravirtual.com/esp>
45. Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchel, Gray's Anatomy for students, cuarta edición, Elsevier, Filadelfia 2020. Consultado junio 2024.

46. Wojciech Pawlina, MD, FAA, Michael H. Ross PhD. ROSS Histología, Texto y atlas, correlación con biología molecular y celular. Octava Edición. Barcelona, Wolters Kluwer, 2020. Consultado junio 2024.
47. John E. Hall, Michael E. Hall. Guyton y Hall, Tratado de fisiología médica. España, Elsevier 2021. Consultado junio 2024.
48. Horacio Argente, Marcelo E. Álvarez. Semiología médica, fisiopatología, semiotecnia y propedéutica, 3ra edición, Ciudad autónoma de Buenos Aires, Médica Panamericana, 2021. Consultado julio 2024.
49. Bruce M. Carlson, MD, PhD, Piranit Nik Kantaputra, DDS, MS. Embriología humana y Biología del desarrollo 6ª, Ed. Barcelona, España, Elsevier, 2019. Consultado julio 2024.
50. Arthur F. Dalley, Anne M. R. Agur. Moore Anatomía con orientación clínica 9ª Edición. Filadelfia, Wolters Kluwer 2022. Consultado julio 2024.
51. David J. Feller-Kopman, MD. Diagnóstico y tratamiento de las causas pleurales del pulmón no expandible. 2023;20. Consultado: enero 2024. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-management-of-pleural-causes-of-nonexpandable-lung/print?search=derrame>
52. Lee-may Chen, Dr Jonathan S, Berek. Descripción general del carcinoma epitelial de ovario, trompa de Falopio y peritoneo. 2024. Consultado Septiembre 2024. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum?search=cancer%20de%20ovario&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3

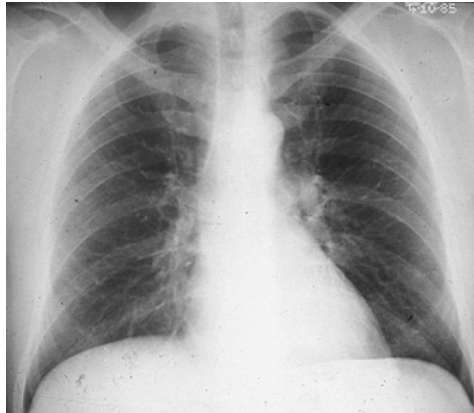
12 ANEXOS

Tabla 6. Interpretación de una radiografía de Tórax normal.

	INTERPRETACIÓN
A (Airway)	<ul style="list-style-type: none"> ○ La tráquea: debe estar en la línea media, aunque puede desplazarse ligeramente hacia la derecha en la zona de la escotadura aórtica. ○ La Carina: zona localizada entre las vértebras T4 y T6.
B (Bones)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Visualizar las clavículas, las costillas, las escápulas y las vértebras y descartar la posibilidad de que haya alguna fractura. ○ En una Rx de tórax obtenida en inspiración máxima se deben observar 9 o 10 costillas posteriores. ○ Analizar los espacios intercostales respecto a su simetría, cada espacio intercostal está numerado según la costilla situada inmediatamente por encima.
C (Circulation)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Es necesario estudiar el corazón respecto a su tamaño y a su configuración. Una de las observaciones más sencillas es la del cociente cardiorácico: la dimensión horizontal (anchura) mayor del corazón en comparación con la dimensión horizontal mayor del tórax, el corazón debe tener una anchura que sea el 50% de la anchura del tórax. ○ También hay que estudiar el mediastino, sus bordes deben estar bien definidos.
D (Diaphragm)	<ul style="list-style-type: none"> ○ El diafragma tiene una configuración en cúpula y muestra la misma densidad que el agua. El hemidiafragma derecho debe estar más elevado que el izquierdo debido a la presencia del hígado, la diferencia entre ambos debe ser de aproximadamente 3 cm, el borde de éste debe ser liso. ○ Por debajo del hemidiafragma izquierdo se puede observar la burbuja de aire gástrica
E (Edges)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Analizar los bordes pulmonares para descartar la presencia de líquido o de aire, específicamente los ángulos costofrénicos, que tienen que presentar ángulos agudos bien definidos
F (Fields)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Los campos pulmonares tienen que tener una densidad igual; en una Rx de tórax normal ninguno de los dos pulmones debe ser más claro o más oscuro que el otro. ○ Localizar la cisura horizontal en el pulmón derecho, cuya visualización puede ser difícil, se observa en el 50-60% de los pacientes. Se debe extender desde el hilio del pulmón derecho hasta la sexta costilla en la línea axilar.

Fuente: Elaboración propia, 2024.

Figura 3. Radiografía de tórax normal



Fuente: Carol M. Black, 2023.