

FG 7 FISIOPATOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO PARTE II

IV. PRINCIPALES PATOLOGÍAS DEL APARATO RESPIRATORIO CONTINUACIÓN

C. NEUMONÍAS

D. TUBERCULOSIS PULMONAR

E. NEOPLASIAS. CÁNCER DE PULMÓN

F. PATOLOGÍA DE LA PLEURA Y MEDIASTINO

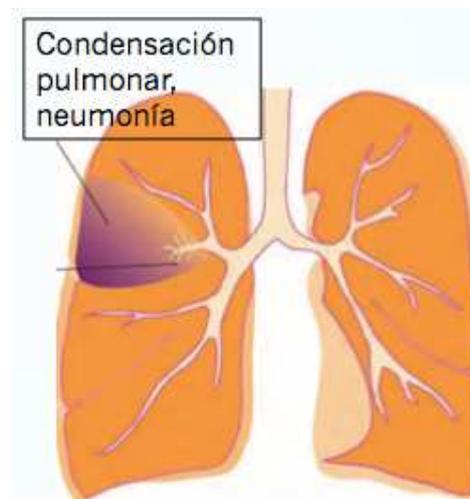
C. NEUMONÍAS

CONCEPTO: Las neumonías son procesos inflamatorios del pulmón con afectación de alveolos, intersticio y bronquiolos respiratorios de evolución generalmente aguda.

La etiología más característica es una infección.

Por tanto la **NEUMONÍA** se corresponde con **LA INFLAMACIÓN DEL PARÉNQUIMA PULMONAR DE ORIGEN INFECCIOSO, EN LA QUE HAY UNA CONDENSACIÓN PULMONAR, LOS ALVÉOLOS ESTÁN OCUPADOS POR UN EXUDADO** denso por ser rico en fibrina y células.

- ❖ El **parénquima pulmonar** está constituido por el **árbol bronquial intra-pulmonar**: bronquios lobares, segmentarios, subsegmentarios, bronquiolos, bronquiolos terminales y la *región respiratoria*, bronquiolos respiratorios, conductos, sacos alveolares y alveolos pulmonares)
- ❖ El Síndrome de **CONDENSACIÓN PULMONAR** es el **reemplazamiento de aire alveolar por material no gaseoso de naturaleza diversa, un contenido líquido más o menos denso, lo que supone la consolidación del parénquima.**
 - A) **EXUDADO**, COMO OCURRE EN LA INFECCIÓN PULMONAR ó NEUMONÍA y exudado no infeccioso en el **edema pulmonar no cardiogénico (síndrome de distrés respiratorio agudo, por alteración permeabilidad MB capilar pulmonar)**
 - B) **Trasudado**, propio del edema pulmonar cardiogénico.
 - C) **Sangre**, en hemorragia alveolar, traumática ó no;
 - D) **Tumoral**, carcinoma bronquiolo-alveolar.



En la neumonía la condensación suele limitarse a una zona pulmonar concreta (en el edema pulmonar es difusa y afecta a ambos pulmones.)

ETIOLOGÍA

a) La mayoría están causadas por **agentes infecciosos, microorganismos**; Neumonía la hemos definido como **inflamación de origen infeccioso del parénquima pulmonar.**

Los Agentes etiológicos varían según las formas de presentación:

- **Neumonía adquirida en la comunidad**: los microorganismos más frecuentes:
 - **Bacterianas**: a) *Streptococo pneumoniae* ó Neumococo (Coco Gram+): nº 1 en relación con neumonías lobares b) *Haemophilus influenzae* c) *Moraxella catarrhalis* (sobre todo en mayores con EPOC)
 - Legionella pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*: producen un patrón intersticial al igual que patologías virales
 - **Víricas**: Virus Influenza (gripe) y otros virus

- **Neumonía nosocomial:** adquirida en el hospital. Los agentes causales más frecuentes son: a) *Pseudomonas aeruginosa* b) *Staphylococcus aureus* c) Bacilos gram negativos: ej. *Klebsiella pneumoniae*
- **Neumonía por aspiración:** es la que se produce por aspiración de contenido gástrico en pacientes inconscientes, anestesiados, cuando está abolido el reflejo tusígeno. Es característica una **infección** por microorganismos **anaerobios** (Flora bacteriana, principalmente anaerobios orales como *fusobacterium*)
- **Neumonía en inmunodeprimidos:** a) *Pneumocystis*: sobre todo asociado a SIDA b) *Mycobacterium* c) *Aspergillus* d) *Candida* e) CMV Citomegalovirus
- b) De forma menos frecuente también pueden causarla otros agentes no infecciosos:
 - físicos (radioterapia)
 - químicos (inhalación de tóxicos, alérgenos...)
 - Se suele expresar que causan área de “*Neumonitis*”

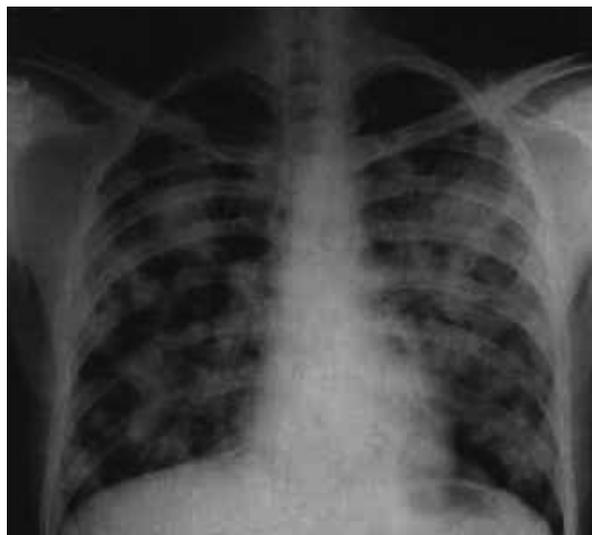
FORMAS CLÍNICAS

a) **NEUMONÍA TÍPICA Ó LOBAR:** tiene como diana el alveolo, queda muy bien definida dentro del árbol bronquial

b) **NEUMONÍA INTERSTICIAL O ATÍPICA:** a diferencia de la típica ésta tiene como diana los tabiques ó septos alveolares, el intersticio.



NEUMONÍA TÍPICA Ó LOBAR



NEUMONÍA ATÍPICA Ó INTERSTICIAL

a) **NEUMONÍA TÍPICA Ó LOBAR:** la más característica es la **NEUMONÍA NEUMOCÓCICA**, la Neumonía más frecuente a nivel comunitario.

Etiología: el agente causal es un **diplococo Gram positivo capsulado**, *Streptococo pneumoniae* ó **Neumococo** (*diplococcus pneumoniae* o *diplococcus lanceolatus*)



Streptococo pneumoniae Imagen de m. e. coloreada



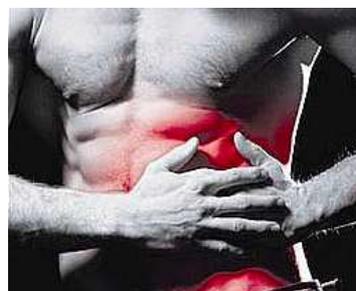
Streptococo pneumoniae en tinción de Gram de muestra de esputo

- ❖ Tener en cuenta que *Streptococo pneumoniae* ó Neumococo produce diversas patologías incluidas en la denominación de “**Enfermedad neumocócica**”, no produce solo neumonía; algunas patologías son graves e invasivas como Meningitis y Sepsis (es una de las meningitis bacterianas más frecuentes) de ahí la importancia de la vacunación: **Vacuna Neumocócica Conjugada VNC-13v Prevenar^R** incluye los serotipos de *Streptococo pneumoniae* epidemiológicamente más frecuentes. (Incorporada al calendario de vacunación en 2016)
- ❖ Patologías causadas por Neumococo: “**Enfermedad neumocócica**”

No invasivas	Invasivas
<ul style="list-style-type: none"> • Otitis media aguda • Bronquitis • Neumonías no bacterémicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía con empiema • Bacteriemia • Meningitis

Clínica: síntomas de Neumonía neumocócica

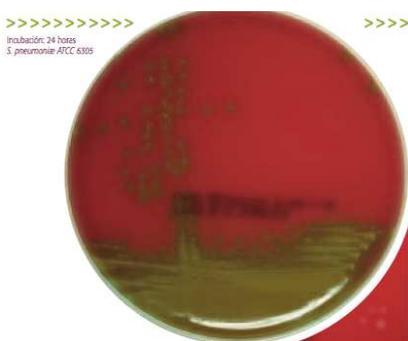
- **Síndrome Febril, con escalofríos y fiebre elevada.**
- **Se altera la función respiratoria con Insuficiencia respiratoria parcial** por alteración de la relación ventilación/ perfusión. También puede alterarse la difusión por la infiltración del exudado que afecta a la membrana alveolo-capilar, y alteración de la ventilación restrictiva por impedir la correcta expansión del pulmón.
- **Disnea,**
- **Tos y expectoración,** puede ser **hemoptoica**, esputo herrumbroso característico.
- **Dolor torácico, de carácter pleurítico, “en punta de costado”** aumenta con la inspiración y la tos.



Diagnóstico laboratorio

- **En sangre:**
 - Leucocitosis intensa con neutrofilia, elevada proporción de PMN
 - Marcadores de infección aguda elevación VSG, PCR.
 - Gasometría puede haber Hipoxemia, I.R. Parcial
 - Hemocultivo a veces es positivo
- **Espuito**
 - abundantes hematíes y PMN neutrófilos
 - Tinción de Gram
 - Cultivo (medio con sangre) e identificación
- **Serología:** Demostración de Antígenos capsulares en orina, esputo, Líquido pleural, LCR. Ej. **Antigenuria: se utiliza de rutina un test rápido inmuno-**

cromatográfico, Inmunocromatografía (ICT) de flujo lateral; en la imagen test de antígeno urinario de *S. pneumoniae*
También se utilizan Test de Látex.



Agar Columbia + 5% sangre de cordero

Medio de cultivo para aislamiento de *Streptococo pneumoniae*

Colonias verdosas por hemólisis incompleta ó alfa hemólisis de hematíes del medio (color verdoso por la Bilirrubina generada)



BinaxNOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test

b) NEUMONÍA INTERSTICIAL O ATÍPICA

Causada por **LEGIONELLA, MYCOPLASMA, VIRUS**. Comentaremos la primera.

Legionella pneumophila: Bacteria de morfología bacilar que se aisló a partir de una epidemia en Philadelphia que afectó a legionarios que participaban en la convención de la legión americana.

Patología: LEGIONELOSIS con dos formas clínicas:

- **Epidemia ó Fiebre de Pontiac, cursa con síndrome febril, sin neumonía**
- **Epidemia de Philadelphia: cursa con fiebre y neumonía**

Diagnóstico de laboratorio:

- **No hay leucocitosis con neutrofilia**, hay linfocitosis, monocitosis, neutropenia..
- Diagnóstico con **prueba rápida de Antigenuria**,
- **Confirmación mediante cultivo** y tras aislamiento **identificación con Test de aglutinación con Látex**, incluye distintos serotipos.

D. TUBERCULOSIS. TUBERCULOSIS PULMONAR

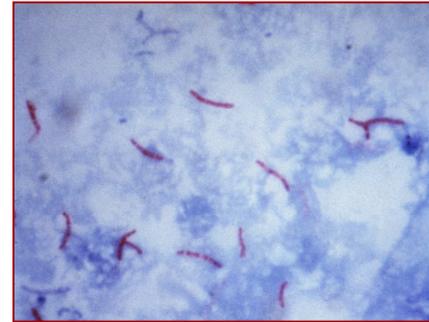
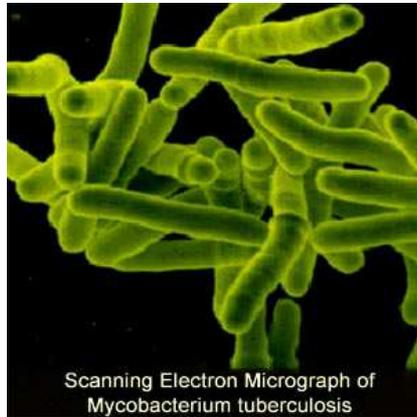
CONCEPTO Y ETIOLOGÍA

La Tuberculosis pulmonar es una infección pulmonar causada por *Mycobacterium tuberculosis* ó **Bacilo de Koch, una Micobacteria**.

- ❖ **Las Micobacterias** son bacterias con una **pared especial**, con un contenido alto en lípidos, especialmente ácidos grasos denominados **ácidos micólicos**. Esta pared es un factor de virulencia, hace a estas bacterias **resistentes** por ej. a la destrucción por fagocitosis y además les da un **característico comportamiento a la tinción**, no se tiñen adecuadamente con la tinción de Gram y para su identificación se usan otras tinciones, especialmente la Tinción de Ziehl Nielsen, capaz de identificar una característica: **la acido alcohol resistencia de estos bacilos**. Esto consiste en que teñidas con ciertos colorantes derivados de las anilinas (p. ej., fucsina fenicada, color rosa) retienen esta coloración a pesar de ser tratadas con un ácido y un alcohol (no cogen la coloración de contraste azul ó verde, se quedan **color rosa**) por lo que

se denominan **Bacilos ácido-alcohol-resistentes ó BAAR**. Hay dos grandes grupos de Micobacterias:

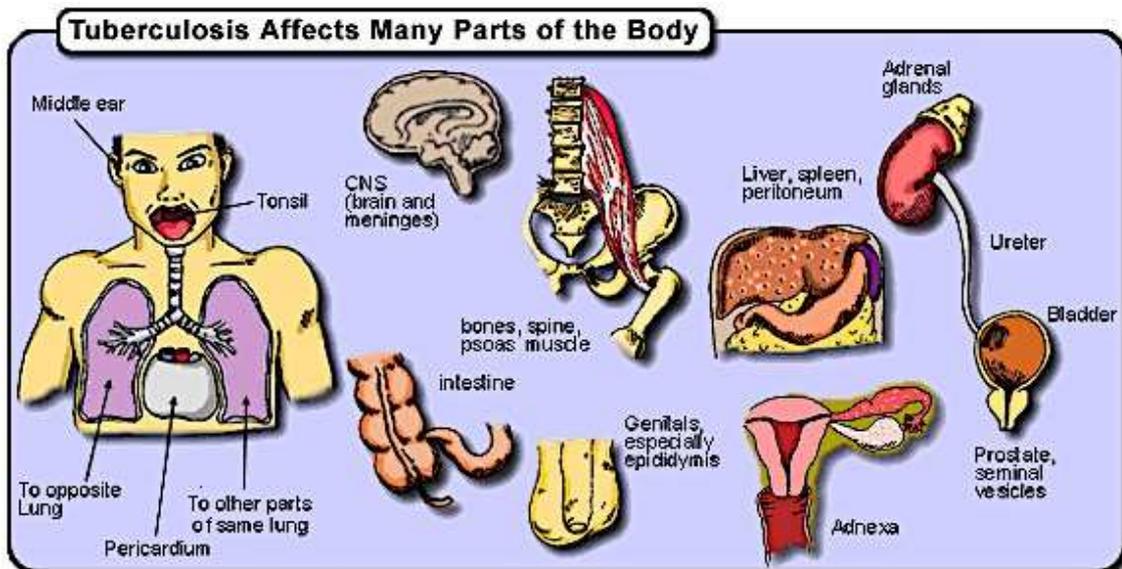
- M tuberculosas causantes de Tuberculosis humana y Lepra: *M. tuberculosis*, *M. leprae*
- M no tuberculosas ó ambientales: causantes de patologías llamadas Micobacteriosis: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. gordonae*...



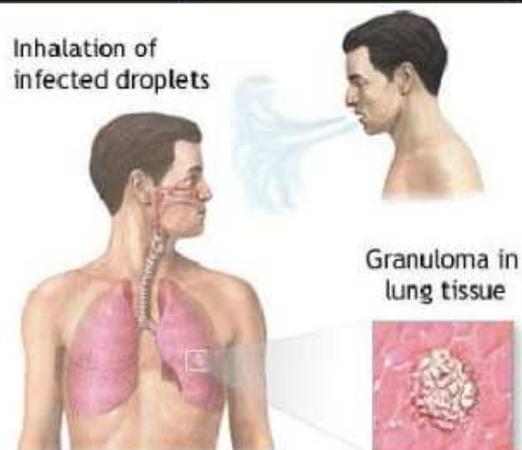
Mycobacterium tuberculosis Tinción de Ziehl Nielsen muestra de esputo. Baciloscopia.

CLÍNICA

LA TUBERCULOSIS es una enfermedad crónica y granulomatosa , a nivel tisular produce **granulomas caseificantes** (necrosis en su interior de contenido llamado “caseum”) que **suele afectar a nivel pulmonar**, aunque puede tener otras muchas localizaciones: renal, ósea, meníngea, genital... e incluso ser una enfermedad diseminada: TBC miliar.



El mecanismo de transmisión es la transmisión vía aérea, por gotitas de Pflügge ó núcleos goticulares de Wells

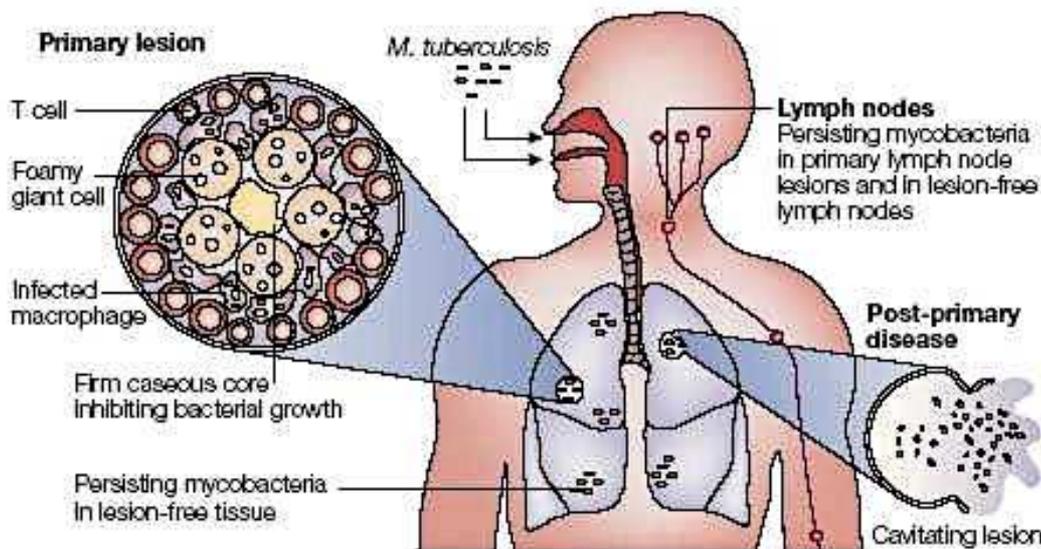


Conviene distinguir entre **infección tuberculosa y enfermedad tuberculosa**

- **LA INFECCIÓN TUBERCULOSA** supone el contacto con el bacilo tuberculoso, con respuesta positiva a la prueba cutánea con tuberculina, pero sin ningún signo de enfermedad
- **ENFERMEDAD TUBERCULOSA:** aparición de síntomas como tos, expectoración a veces hemoptoica, fiebre, malestar general, astenia, anorexia, pérdida de peso y sudoración nocturna o **signos radiológicos de enfermedad.**

Puede producirse durante:

- **La primoinfección tuberculosa: Tuberculosis primaria,** aparece en el primer contacto con el bacilo
- **Una fase de reactivación de la infección: Tuberculosis secundaria ó post-primaria ó de reactivación;** aparece cuando tras un periodo de latencia (meses ó años) se reactiva el foco tuberculoso ó más raro por reinfección



Lesión pulmonar: neumonitis produciendo por lo común una adenopatía hiliar. Se denomina **Complejo primario de Ghon a: adenitis regional parahiliar, linfangitis y neumonitis**

Progresión local pulmonar: infiltrado pulmonar, granuloma, pleuritis

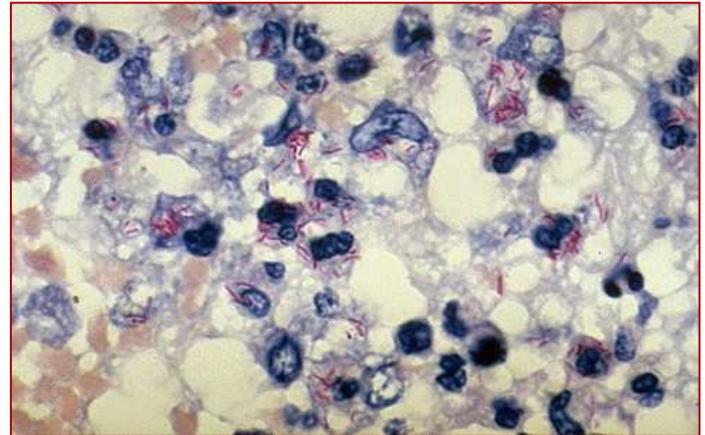
- Las personas con **Infección tuberculosa ó Infección TB latente**, no se sienten enfermos y no tienen síntomas. Tienen infección ó están infectados por *M. tuberculosis*, pero no tienen la enfermedad; el único dato diagnóstico es una reacción positiva a un **Mantoux** ó Intradermorreacción de Mantoux ó Test de tuberculina. El esputo es negativo y en principio no transmiten la infección.
 - Pero hay que tener en cuenta que **sin tratamiento**, como un 5 a 10% de las personas infectadas desarrollarán la enfermedad tuberculosa en algún momento de sus vidas.
 - La mitad de los que desarrollan TB lo harán en los dos primeros años de infección. Las personas con un sistema inmune debilitado, especialmente si tuvieran infección por VIH, el riesgo es considerablemente mayor que para personas con sistema inmune normal.

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS

- **Valoración clínica**
- **Radiología**
- **Prueba de la tuberculina ó intradermorreacción de Mantoux.** Se inyecta intradérmicamente PPD, un Derivado Proteico Purificado de *Mycobacterium* y a las 48-72 horas (Reacción tipo IV celular, retardada) se observa si se ha producido reacción, con formación de una pápula. Se considera Reacción + si el diámetro es ≥ 5 mm e indica que se ha establecido contacto con el bacilo.
- **Laboratorio de Microbiología**
 - **Baciloscopia:** observación microscópica de extensión y tinción de una muestra de esputo,
 - Tinción de Ziehl Nielsen ó**
 - Tinción fluorescente (Auramina)**



Intradermorreacción de Mantoux



Tinción de Ziehl Nielsen de muestra de esputo

- **Cultivo** de esputo para TBC pulmonar: se realiza en dos medios,
 - **A. Löwenstein-Jensen**, medio sólido, se añade la muestra de esputo tras descontaminación y tras 6-8 semanas se observan las colonias de crecimiento de micobacterias
Ventaja de este medio: mayor número de aislamientos



Crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* en Löwenstein-Jensen



A

- **B. Middlebrook**, medio líquido que se utiliza con **sistemas automatizados (fluorométricos, como el Sistema MGIT)** que **detectan el crecimiento micobacteriano**

En el tubo además del medio de cultivo hay en el fondo un compuesto emisor de fluorescencia, Rutenio, que es sensible a la concentración de oxígeno y si su concentración es alta no emite fluorescencia; se añade la muestra tras descontaminación y en 4-6 semanas, si se produce crecimiento bacteriano, la concentración de oxígeno disminuye en el medio y el rutenio emite fluorescencia que será captada por un detector.
Ventaja de este medio: mayor rapidez de detección.



B

- **Identificación**
- **Bioquímica**, paneles que se inoculan con muestras obtenidas tras cultivo y en los que se realizan distintas pruebas bioquímicas para identificar qué micobacteria esta presente.
- **Identificación molecular**: las más usadas en la rutina del laboratorio de Micobacterias son las Técnicas de HIBRIDACIÓN CON SONDAS en una muestra de las colonias tras aislamiento en cultivo, permite identificación de varias especies de Micobacterias: *M tuberculosis* y otras Micobacterias no tuberculosas (ej. *M. Avium*, *M. intracellulare*, *M. gordonae*, *M. marinum*...) También se dispone de Técnicas de PCR a realizar directamente en muestras; se utilizan para identificación de *M. tuberculosis*, y las formas de *M. tuberculosis resistentes a antibióticos* como *M t* resistente a Rifampicina
- **Espectrómetro de masas MALDI-TOF ó Matrix assisted Laser Desorption and Ionization Time of Flight. Tiempo de vuelo tras Ionización y Desorción Laser asistida por matriz.** Técnica proteómica, **identifica los microorganismos** detectando su **perfil ó espectro de proteínas** característico. En una placa soporte, la muestra se mezcla con una Matriz que permite la extracción de las proteínas del microorganismo y su Ionización y Desorción (separación, lo contrario a fijación ó adsorción) cuando incide sobre la muestra un haz de Laser. Dicho laser provoca la vaporización de las proteínas, que se desprenden de la muestra de la placa y se desplazan por el interior de una columna al aplicarse un campo eléctrico. Las proteínas “vuelan” en el tubo hacia un detector, con distinta velocidad según su carga y masa, de forma que se mide su “Tiempo de vuelo” al ir llegando a un detector. La detección se expresa en una gráfica que constituye un **espectro característico** de cada especie bacteriana (Se usa para identificación de Bacterias y Hongos)
Técnica novedosa, muy específica y que aporta **rapidez** al diagnóstico.
- **Antibiograma**: para comprobar la sensibilidad ó resistencia a los Antibióticos utilizados en el tratamiento antimicobacteriano

E. NEOPLASIAS. CÁNCER DE PULMÓN

EL CÁNCER DE PULMÓN ES UN CONJUNTO DE ENFERMEDADES RESULTANTES DEL CRECIMIENTO MALIGNO DE CÉLULAS DEL TRACTO RESPIRATORIO

- **El cáncer de pulmón es uno de los cánceres más comunes en el mundo.**
- **De todos los tipos de cáncer, es el que más muertes produce.** Fundamentalmente porque más de dos tercios son diagnosticados en estados avanzados, considerándose en el momento del diagnóstico en Estadio IV
Es la primera causa de mortalidad por cáncer en hombres y la tercera, después del de colon y mama, en la mujer.



ETIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO

La aparición del cáncer de pulmón es resultado de **una combinación de factores, el consumo de Tabaco es el factor principal pero existen también otros factores**; estos juegan un papel que explica el cáncer también en personas no fumadoras:

- **TABACO. FUMAR CIGARRILLOS ES EL FACTOR DE RIESGO PRINCIPAL** para contraer cáncer de pulmón. El humo del cigarrillo, las pipas o los puros que fuman otras personas (humo secundario) también causa cáncer de pulmón.
 - El humo del tabaco es una mezcla mortal de más de 7,000 sustancias químicas, muchas de ellas tóxicas. Se sabe de al menos 70 que son **carcinógenos**, causan cáncer en personas o animales.
 - Las personas que dejan de fumar tienen menos riesgo de padecer cáncer de pulmón que si continuaran fumando, pero más riesgo que las que nunca fumaron. Dejar de fumar a cualquier edad puede reducir el riesgo de cáncer de pulmón.
 - El tabaco causa cánceres en el pulmón, la boca, la nariz, la garganta, las cuerdas vocales (laringe), el esófago, el hígado, la vejiga, riñones, páncreas, colon, recto, cuello uterino, estómago, sangre y médula ósea (leucemia mieloide aguda).
- **Factores endógenos ó predisposición genética:** algunas personas heredan mutaciones del ADN que actúan como oncogenes; cada día existe más evidencia de la participación **factores genéticos y biomarcadores de susceptibilidad en la predisposición al cáncer de pulmón**
 Ej. presencia en no fumadores con cáncer de pulmón de un incremento de variantes del oncogen p53; existencia de un factor genético ligado a la enzima aril-hidrocarbano-hidroxilasa (AHH) que es una enzima del metabolismo de benzopireno; presencia en más de la mitad de los tumores de Cáncer de células no pequeñas de alguna mutación
Hay tres mutaciones activantes detectadas en el Cáncer de células no pequeñas que se han convertido en **biomarcadores. Dos de ellas son dianas terapéuticas que ya están en la práctica clínica, la mutación EGFR** (Receptor de factor de crecimiento epidérmico) **y la translocación ALK** (Anaplastic Linphoma Kinase, se hace Tratamiento con Inhibidores de Tirosina Kinasa)
- **Exposición laboral a carcinógenos:** amianto, cromo, níquel, arsénico, azufre, hollín o alquitrán etc.
- **Contaminación urbana y atmosférica:** emisiones de diésel, dióxido de sulfuro, gas radón, gas natural que viene de las rocas y la tierra y que puede quedar atrapado en las casas y otras edificaciones....
- **Radioterapia**
- **Virus**
- **Dieta**

CLÍNICA

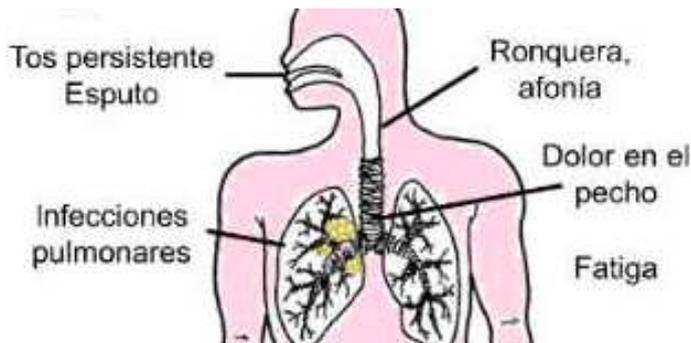
Los síntomas de cáncer de pulmón pueden ser **distintos en cada persona**.

Algunas **personas tienen síntomas respiratorios**, otras solo presentan **malestar general**.

En **gran parte** de casos, el **cáncer de pulmón no produce síntomas hasta que está avanzado**

SÍNTOMAS del cáncer de pulmón pueden ser:

- **tos persistente o que empeora**
- **tos con expectoración hemoptoica**
- **Ronquera, afonía.**
- **Dolor torácico**, que a menudo empeora cuando respira profundamente, tose o se ríe
- **Disnea**, Aparición de sibilancias
- **Episodios repetidos de Neumonía**, Infecciones como bronquitis y neumonía que no desaparecen o que siguen recurriendo
- **Síntomas generales como astenia, pérdida de peso sin causa conocida.**



CÁNCER DE PULMÓN puede crecer de tres maneras:

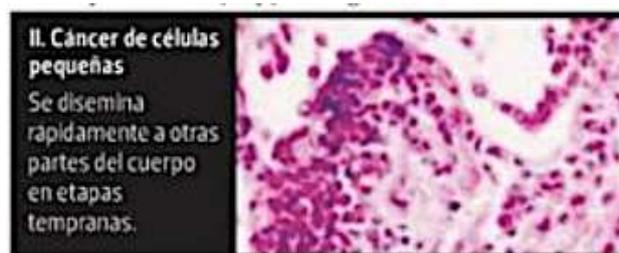
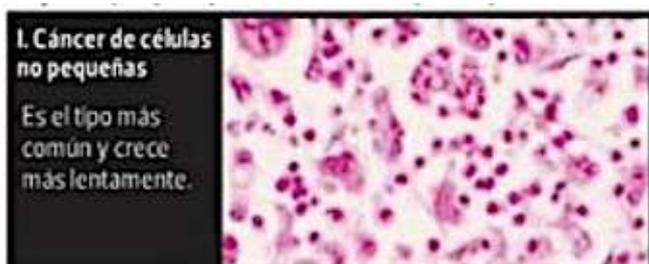
- **Crecimiento local:** el crecimiento local se produce por **invasión en profundidad a través de la pared pulmonar** (de dentro a fuera). Puede afectar a estructuras de alrededor, que serán diferentes en función de la localización del tumor en el pulmón (central o periférico, superior o inferior). De manera que puede llegar a afectar al corazón, los grandes vasos, el esófago o los cuerpos vertebrales.
- **Diseminación linfática:** se realiza a través de la linfa. Cuando los tumores están localizados en el tercio medio e inferior de los pulmones se afectan, fundamentalmente, **los ganglios del mediastino**. Cuando los tumores están situados en el tercio superior, los ganglios más afectados son los **supraclaviculares** (por encima de las clavículas).
- **Diseminación hematogena:** esta diseminación se realiza a través de los vasos sanguíneos, preferentemente hacia el **hígado, glándulas suprarrenales (situadas encima de los riñones), cerebro y huesos.**

TIPOS DE CÁNCER DE PULMÓN. FORMAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS

Los distintos tipos histológicos tienen diferente evolución clínica natural y, por tanto, como paso previo al tratamiento, es necesario un diagnóstico histológico preciso por anatomía patológica

Hay dos clasificaciones principales del cáncer de pulmón:

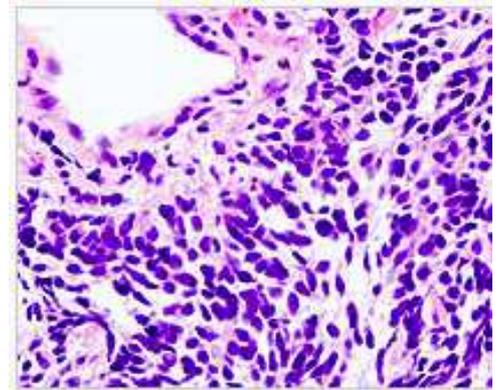
- **A. CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS CPCP Ó MICROCÍTICOS (SCLC small cell lung cancer).**
- **B. CARCINOMAS NO MICROCÍTICOS Ó CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS CPCNP (non-small cell lung cancer, NSCLC)**
- **De otra parte está EL CÁNCER DE PULMÓN METASTÁSICO.**



A. CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS CPCP Ó MICROCÍTICOS

Un **20%** de los cánceres de pulmón son de este tipo.
Se desarrolla en fumadores y ex fumadores
Se localiza preferentemente en la zona **central** de los pulmones, pudiendo comprimir vasos u órganos localizados en ese nivel (vena cava, etc.).
Se caracterizan por su **alta agresividad y crecimiento rápido**.

- ❖ Se denominan según las clases de células que se encuentran:
 - Carcinoma de células pequeñas ó Cáncer de células en grano de avena
 - Carcinoma combinado de células pequeñas.



Vista microscópica de una biopsia de carcinoma de pulmón de células pequeñas.

B. CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS CPCNP Ó CARCINOMAS NO MICROCÍTICOS ES EL TIPO DE NEOPLASIA PULMONAR MÁS FRECUENTE

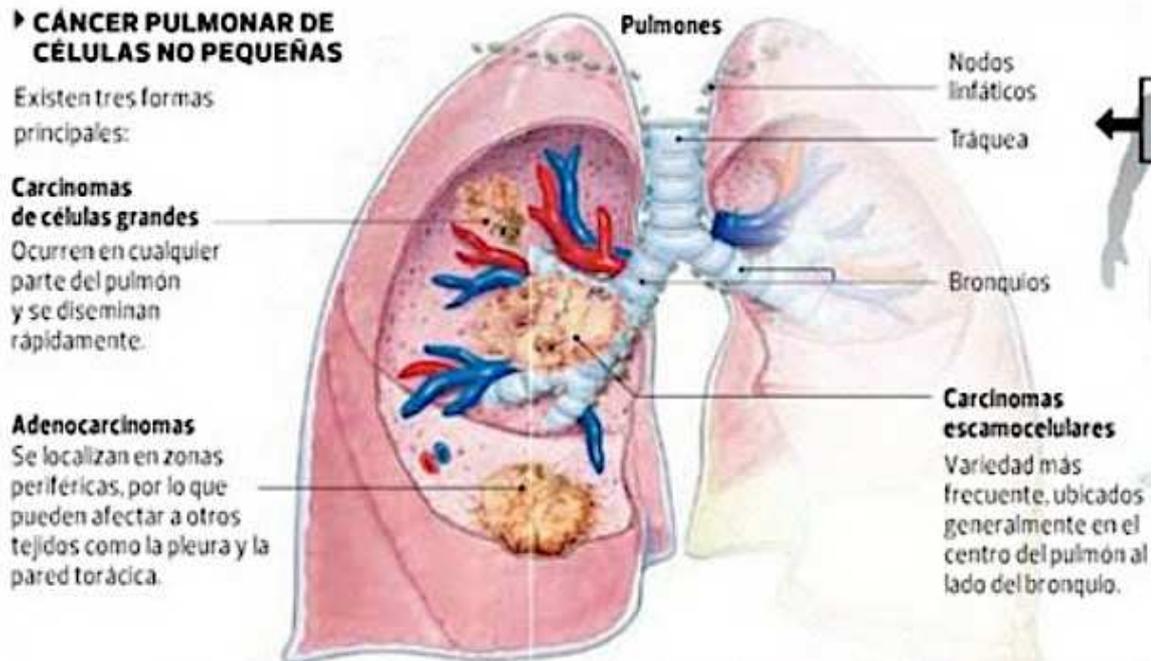
Puede describirse en función del tipo de célula epitelial donde el cáncer comienza:

- **1) El carcinoma escamoso ó escamocelular ó epidermoide** se origina en las células que recubren las vías respiratorias, células epiteliales
- **2) El adenocarcinoma** comienza en las células que producen moco, células glandulares
- **3) El carcinoma de células grandes** se origina en células que no pertenecen a los dos tipos descritos anteriormente.

1) CARCINOMA ESCAMOSO O EPIDERMOIDE: Es la variedad de cáncer broncopulmonar más frecuente en nuestro país, representando el **40%** de los carcinomas no microcíticos. Suele localizarse en la **parte central** de los pulmones, y con frecuencia se necrosa en su interior y se asemeja a un absceso. Tiene un **crecimiento relativamente lento**.

2) ADENOCARCINOMA: Representa el **30%** de los carcinomas no microcíticos. Es el **menos relacionado con el consumo de tabaco**, pero aún así es más frecuente en fumadores. Suele aparecer más entre las mujeres y localizarse en **zonas más periféricas** de los pulmones, por lo que frecuentemente afecta a la pleura y pared torácica. En los últimos años, esta variante histológica representa un ejemplo de avances en terapia, ha cobrado especial interés al descubrirse que un subgrupo de pacientes tienen **alteración molecular (mutación del EGFR) que permite que estos pacientes sean tratados con fármacos de diana terapéutica**.

3) CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES: Se denomina así por el tamaño de las células que lo componen. Se localizan en **cualquier zona y diseminan rápidamente**. Es el tipo **menos frecuente de los carcinomas broncopulmonares**.



DIAGNÓSTICO CÁNCER DE PULMÓN

- **Examen físico y antecedentes**
- **Pruebas de laboratorio**
 - **CITOLOGÍA DE ESPUTO:** PARA VERIFICAR LA PRESENCIA DE CÉLULAS CANCEROSAS.
 - **SI HAY DERRAME PLEURAL TORACENTESIS : EXUDADO, CÉLULAS TUMORALES**
- **Diagnóstico por imagen: Radiografía del tórax, TC (PET-TAC)**
 - **LDCT** la tomografía computarizada de baja radiación es la única prueba que en cáncer de pulmón ha demostrado que se puede reducir la mortalidad un 20% si se hace en pacientes de riesgo, costosa
- **Biopsia. Anatomía patológica:**
Biopsia por aspiración con aguja fina (AAF) del pulmón
Broncoscopia y Biopsia. **EBUS: Ultrasonografía endobronquial**, combinación de endoscopia y ecografía, ultrasonido, mayor probabilidad de diagnóstico y precisión en biopsias
- **Estudio de Marcadores: Inmunohistoquímica y estudios moleculares (NGS next generation sequencing) Dos BIOMARCADORES en CPCNP:** mutaciones en el EGFR y la proteína de fusión EML-ALK (Tratamiento inhibidores de Tirosina-Kinasa (TKIs)
- **Biopsia líquida: test de ADN tumoral circulante** ó análisis del ADN tumoral en una muestra de sangre

F. PATOLOGÍA DE LA PLEURA Y MEDIASTINO

PLEURA:

NEUMOTÓRAX

DERRAME PLEURAL

TUMORES PLEURALES SON RAROS: MESOTELIOMAS

MEDIASTINO

SÍNDROME MEDIASTÍNICO

MEDIASTITIS

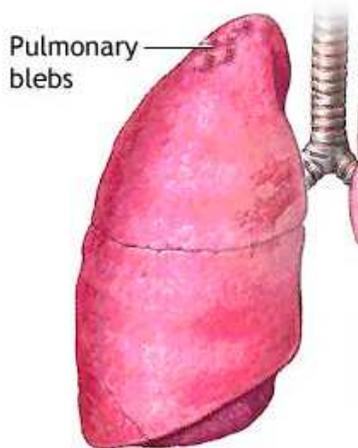
NEUMOMEDIASTINO Ó ENFISEMA MEDIASTÍNICO

PATOLOGÍA PLEURAL. NEUMOTÓRAX

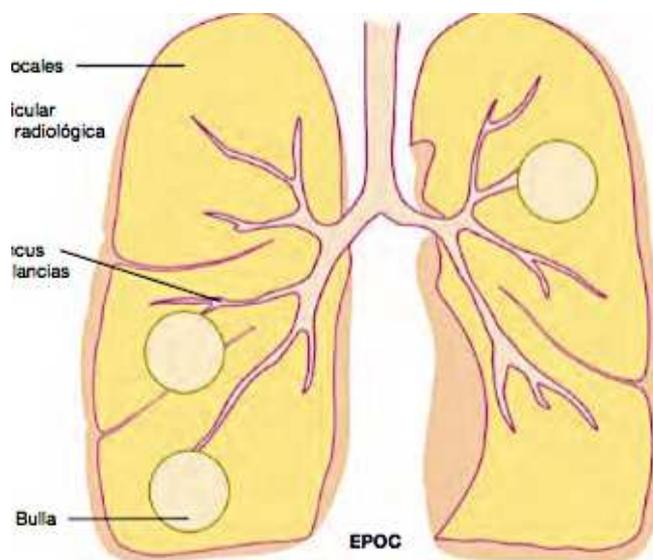
Consiste en la **PRESENCIA DE AIRE EN LA CAVIDAD PLEURAL**.

TIPOS DE NEUMOTÓRAX: Según la etiología y mecanismo de producción se clasifica en dos tipos, Espontáneo y Traumático.

- **N. ESPONTÁNEO:** sin mecanismo de puerta de entrada de la pared torácica, el aire penetra a partir del parénquima pulmonar por la rotura de pequeñas **bullas pulmonares** en contacto con la pleura u otros “sacos de aire” más pequeños ó **blebs**, dilataciones aéreas de pared delgada, subpleurales, de menor tamaño que la bullas, no más de 1-2 cm de diámetro
 - **NE 1º ó PRIMARIO:** cuando se da en *ausencia de patologías pulmonares como enfisema*. Estas personas presentan estas pequeñas dilataciones, blebs sin que sean consecuencia de patología alguna.
 - **NE 2º ó SECUNDARIO:** Por *existencia de lesiones pulmonares* como enfisema, EPOC; a consecuencia de estas patologías el paciente presenta las bullas en el tejido pulmonar.



Affected individuals may have one bleb to more than thirty blebs. Once a bleb ruptures and causes a pneumothorax, there is an estimated 13 to 60 % chance that will recur.

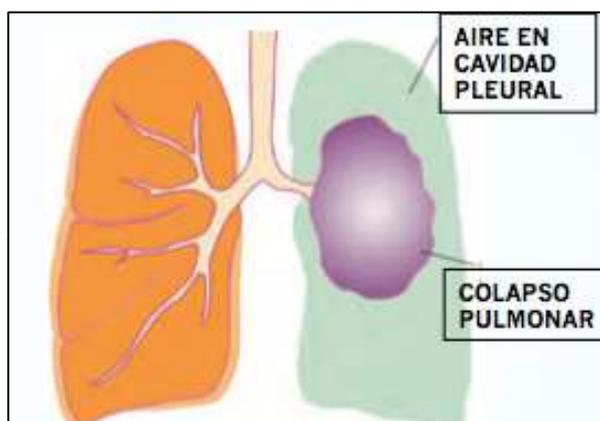


En EPOC: la **destrucción del parénquima pulmonar** se manifiesta por las denominadas **Bullas**, zonas circunscritas de hiperclaridad radiológica, recuerdan un globo de límites finos

- **N. TRAUMÁTICO:** hay puerta de entrada en la pared torácica, el aire penetra por comunicación de la cavidad pleural con el exterior por un traumatismo p. ej., herida torácica penetrante en la cavidad pleural, fractura de costilla...

NEUMOTÓRAX

Función respiratoria: trastorno ventilatorio restrictivo y un desequilibrio de la relación Ventilación/Perfusión VA/Q por **ATELECTASIA compresiva**
Clínica: DOLOR TORÁCICO, TOS Y DISNEA



PATOLOGÍA PLEURAL. DERRAME PLEURAL

Es la **ACUMULACIÓN DE LÍQUIDO EN LA CAVIDAD PLEURAL**

ETIOLOGÍA. Las causas principales:

- **Insuficiencia cardíaca congestiva (Trasudado)**
- **Neoplasias (Exudado)**
- **Infecciones (Exudado)**

TIPOS DERRAME PLEURAL

Atendiendo a la naturaleza del líquido acumulado:

- **TRASUDADO:** el líquido contiene
 - **Concentración baja de proteínas y de LDH (Lactato Deshidrogenasa).** La concentración de proteínas es menor de un 50% de las plasmáticas ó la relación de proteínas líquido pleural / proteínas séricas es inferior a 0,5. La LDH LP sea mayor del 60% de la LDH en suero. Ver tabla
 - **Escaso número de células, predominantemente mesoteliales**
- El trasudado es propio de:
 - circunstancias que **umentan la presión hidrostática en los capilares de la pleura: INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA**, si hay fallo del ventrículo izquierdo **la sangre de cavidades cardiacas izquierdas se retiene** y causa **congestión pulmonar pasiva**, que propicia la estasis de sangre en los vasos bronquiales, lo que a su vez aumenta la presión hidrostática en los capilares de la pleura visceral.
 - cuando **desciende de forma importante la presión oncótica del plasma:** tiene trascendencia en casos de **hipoalbuminemia intensa** (p. ej., en el síndrome nefrótico, se pierden proteínas en orina y en algunas formas de malnutrición proteico-energética) y situaciones de **edema generalizado**
- **EXUDADO** Se caracteriza por:
 - una **elevada concentración de proteínas:** La concentración de proteínas en LP (Líquido Pleural) sea mayor de un 50% de las proteínas plasmáticas ó relación proteínas LP/proteínas Suero mayor a 0,5
 - **una elevada concentración de LDH:** La LDH LP sea mayor del 60% de la LDH en suero ó relación LDH LP/LDH suero mayor a 0,6. La LDH sea mayor que los 2/3 del límite superior normal de la LDH en suero.
 - un **alto número de células:**
 - **Leucocitos: INFECCIÓN**
 - **Células neoplásicas: NEOPLASIA**
 - **por un tumor que infiltra la pleura.**
- Cuando el exudado contiene elevada proporción de **leucocitos polimorfonucleares** es dato indicativo de **INFECCIÓN**, el líquido pleural adquiere un **aspecto purulento**, lo que se conoce como **EMPIEMA= derrame pleural purulento**.
- El exudado es propio de la existencia de **un aumento de la permeabilidad de los capilares de la pleura**, producida por:
 - **mediadores de la inflamación** liberados en la propia pleura (p. ej., infección vírica o tuberculosa) o en regiones pulmonares adyacentes p. ej., por **Neumonía**
 - **por un tumor que infiltra la pleura.**

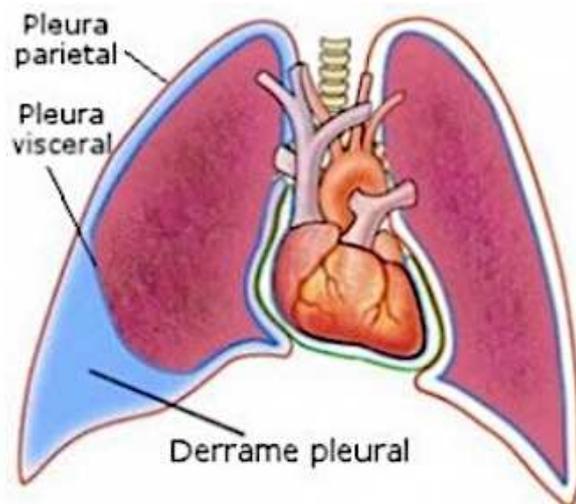


Tabla 3. Criterios de Light para diferenciar exudado de trasudado

El líquido pleural se considera un exudado si uno o más de los siguientes criterios están presentes:

- Relación proteínas líquido pleural/proteínas séricas $>0,5$
- Relación deshidrogenasa láctica del líquido pleural/deshidrogenasa láctica sérica $>0,6$
- LDH en líquido pleural $>2/3$ del límite superior normal en suero

	Trasudado	Exudado
LDH LP/LDH suero	$< 0,6$	$> 0,6$
LDH LP	$< 2/3$ límite sup. de normalidad suero	$> 2/3$ límite sup. de normalidad suero
proteínas LP/proteínas suero	$< 0,5$	$> 0,5$

- **HEMOTÓRAX**, que consiste en la **acumulación de sangre en la cavidad pleural**, generalmente como consecuencia de una **lesión traumática** de los vasos de la pleura.
- **QUILOTÓRAX**: el líquido pleural adopta un **aspecto lechoso** que le confiere la **linfa vertida a la cavidad pleural** por hallarse **bloqueado el drenaje linfático**. es la consecuencia de una **lesión u obstrucción de los vasos linfáticos pleurales o del conducto torácico**; Por lesiones **traumáticas** ó procesos **neoplásicos**

CLÍNICA DERRAME PLEURAL

La repercusión del derrame pleural sobre la **función respiratoria** se concreta en un trastorno ventilatorio restrictivo y un desequilibrio de la relación VA/Q por la atelectasia compresiva que produce el derrame.

La clínica puede ser asintomática ó sintomática:

- **DOLOR**
- **DISNEA**, depende de la cantidad del derrame
- Tos seca

DIAGNÓSTICO

- **LABORATORIO: ANÁLISIS DEL LÍQUIDO PLEURAL** obtenido mediante punción de la pared del tórax ó **Toracocentesis** que es **diagnóstica y terapéutica, porque alivia la disnea**.
Permite estudiar sus **características biológicas**: trasudado, exudado...
- **Radiografía de tórax**
- **Biopsia pleural**



Derrame pleural por Neumonía

PATOLOGÍA DEL MEDIASTINO

El mediastino es el espacio sobre el diafragma limitado por las superficies internas de ambos pulmones, el esternón y la columna vertebral.

SÍNDROME MEDIASTÍNICO

Conflicto de espacio que provoca una masa como tumores, quistes, bocio etc. Clínicamente hay una alteración, un “sufrimiento”, compresión, de los órganos mediastínicos por el conflicto de espacio. Puede ser **asintomático**, hasta que la lesión alcanza un cierto tamaño. Síntomas muy variados.

- **TUMORES. SON LA CAUSA MÁS FRECUENTE:** pueden ser embrionarios, como Teratoma o proceder de los ganglios, del timo, de los nervios: **Linfomas, Adenopatías ó Linfadenopatías metastásicas, Timoma, Tumores neurogénos**
- **Masas no tumorales que ocupan espacio:** Quistes broncogénos, Bocio intratorácico, Aneurisma aórtico

MEDIASTINITIS

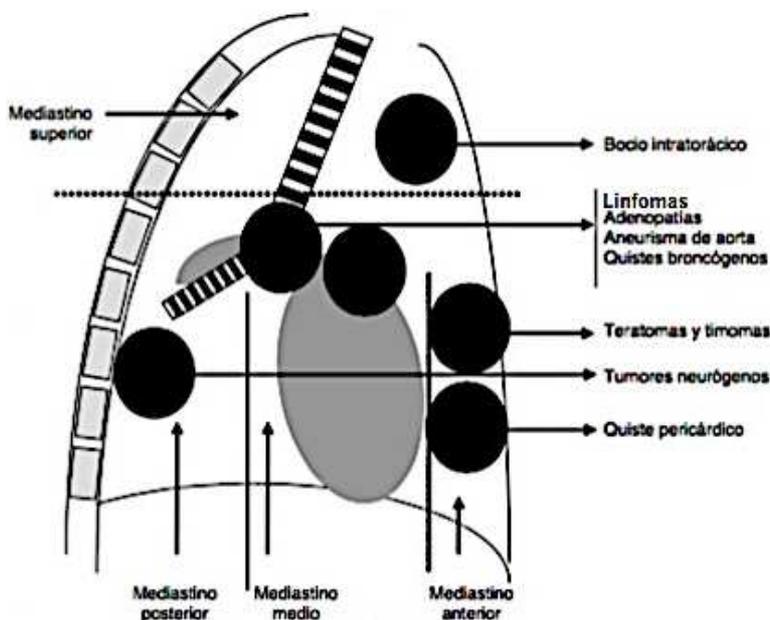
Inflamación del mediastino, aguda ó crónica

- **M aguda:** Generalmente por propagación de **infecciones** próximas (ej. absceso oro-faríngeo) ó por **lesión** de alguna estructura ej. Perforación del esófago, Tras una cirugía cardíaca...
- **M. crónica:** por Adenopatías granulomatosas (tuberculosis, sarcoidosis..) ó un por proceso que ocasiona fibrosis del mediastino, ocupado por tejido conjuntivo; afección conocida como **mediastinitis fibrosante**, es rara.

NEUMOMEDIASTINO Ó ENFISEMA MEDIASTÍNICO

Consiste en la **PRESENCIA DE AIRE EN EL INTERSTICIO DEL MEDIASTINO**, con posterior paso al tejido subcutáneo y **ENFISEMA SUBCUTÁNEO**, *aire en tejidos blandos del cuello y el tórax*, se manifiesta a la palpación por burbujas, como “hielo picado”, que provocan crepitaciones al comprimir la piel.

El aire puede proceder de una **Ruptura alveolar (sobre todo en ventilación mecánica)**, **Neumotórax** o **trauma tras una perforación ó rotura de tráquea, bronquios o esófago.**



Síndrome mediastínico



Enfisema subcutáneo