

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**ESTUDIO FUNCIONAL RESPIRATORIO
Y DE LA PERMEABILIDAD DE
LA MEMBRANA ALVEolocapilar EN LA
NEUMONITIS RADIOINDUCIDA**

FRANCISCO CASAS MALDONADO

Granada, Enero de 1992.

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN Medicina

Curso de 1991 a 1992

Folio 126^{ta}

Número 253

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Francisco Casas Maldonado el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: "Estudio funcional respiratorio de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar en la neumonía radiocárdica"

Terminada la lectura y contestadas la objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de Apto "cum laude" por unanimidad.

Granada 6 de Marzo de 1992

EL PRESIDENTE,

El Secretario del Tribunal,

Fdo.: Francisco Casas Maldonado

Fdo.: Jose Hdez Amos

EL VOCAL,

EL VOCAL,

EL VOCAL,

Fdo.: J. M. Alvarez Florin

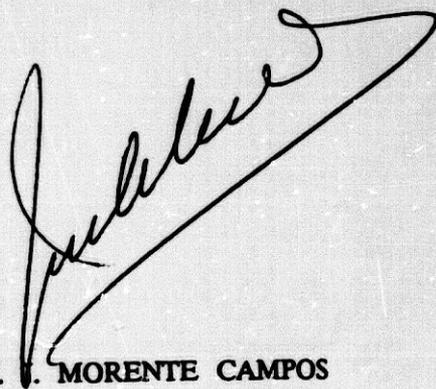
Fdo.: Jose Villaverde

Fdo.: J. de la Higuera

FIRMA DEL GRADUANDO,

D. JUAN MORENTE CAMPOS, DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA Y JEFE DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA.

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, D. Francisco Casas Maldonado sobre el tema " ESTUDIO FUNCIONAL RESPIRATORIO Y DE LA PERMEABILIDAD DE LA BARRERA ALVEolocapilar EN LA NEUMONITIS RADIOINDUCIDA ", ha sido realizada bajo mi dirección durante estos últimos tres años, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor en condiciones tan aventajadas que lo hacen acreedor al título de Doctor, siempre que así lo consiére el citado Tribunal.



Fdo. Prof. J. MORENTE CAMPOS

Granada, Enero de 1992.

D. JUAN JOSE MARTINEZ SAMPERE, DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA Y JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA.

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, D. Francisco Casas Maldonado sobre el tema " ESTUDIO FUNCIONAL RESPIRATORIO Y DE LA PERMEABILIDAD DE LA BARRERA ALVEolocapilar EN LA NEUMONITIS RADIOINDUCIDA ", ha sido realizada bajo mi dirección durante los últimos tres años, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que lo hacen acreedor al título de Doctor, siempre que así lo considere el citado Tribunal.



Fdo. Dr. J.J. MARTINEZ SAMPERE

Granada, Enero de 1992.

A Rosa María, por su apoyo y comprensión

A Leticia y Sandra

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS.

Al Profesor Doctor J. MORENTE CAMPOS, mi Director de Tesis, por su confianza en este estudio y valiosa labor de dirección, así como por las inapreciables enseñanzas recibidas desde mi llegada al Servicio de Neumología del Hospital Universitario.

Al Profesor Doctor JJ. MARTINEZ SAMPERE, Co-Director de Tesis, cuya disposición, cooperación y acertados consejos han facilitado la realización de este estudio.

A MR. CABELLO SALAS, musa de este estudio, con quien he compartido muchas horas de trabajo, por su constante orientación y estímulo científico.

Al Profesor Doctor J.L. GARCIA PUCHE, por su amable colaboración en la búsqueda bibliográfica y por las facilidades que me ha dispensado para la realización de este estudio.

Al Prof. J. BOLAÑOS CARMONA, al Dr. J. RUIZ GARCIA, al Prof. M. RUIZ DE ALMODOVAR y al Prof. J.D. LUNA DEL CASTILLO por su inestimable ayuda en el desarrollo informático y estadístico.

A MA. ACOSTA COLLADO y a F. CON PINTOR, por su colaboración en la valoración de los estudios radiológicos, y a todos mis compañeros del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Granada que me han honrado con su afecto y apoyo a lo largo de estos años.

A D. BURGOS TRUJILLO, por su amabilidad en la explicación de los aspectos radioterápicos del tratamiento estándar del cáncer de mama.

A R. SOTO DIAZ, A. MENGIBAR BELLON y a A. GAZQUEZ CAZORLA, por su desinteresada colaboración en la realización del estudio funcional respiratorio.

A todos los profesionales del Servicio de Medicina Nuclear por su amabilidad, profesionalidad e inapreciable colaboración en la realización de los estudios gammagráficos.

Al personal de las Unidades de Quimioterapia y Cobaltoterapia por su colaboración en la recogida de las pacientes.

A todos los médicos residentes y a todas las personas del Servicio de Neumología y otras áreas hospitalarias, que se han prestado amablemente para constituir el grupo control.

A todas las pacientes, sin las cuales no hubiese sido posible este estudio.

INDICE.

I. INTRODUCCION.

I.1. NEUMONITIS RADIOINDUCIDA	1
A. ORGANIZACION ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DEL PULMON.	
A.1. LA UNIDAD PULMONAR	5
A.2. POBLACIONES CELULARES: CINETICA DEL SISTEMA ALVEOLAR	9
B. PATOGENESIS DE LA LESION PULMONAR RADIOINDUCIDA.	17
B.1. RADIOBIOLOGIA	19
B.2. CELULA DIANA	21
B.3. MODELOS DE SUPERVIVENCIA CELULAR	29
C. HISTOPATOLOGIA DE LA LESION PULMONAR RADIOINDUCIDA	32
D. LESION PULMONAR RADIOINDUCIDA.	
D.1. CLINICA	36
D.2. EVALUACION RADIOLOGICA	38
E. FUNCION PULMONAR EN LA NEUMONITIS RADIOINDUCIDA: METODOS DE ESTUDIO NO INVASIVOS.	
E.1. GAMMAGRAFIA DE VENTILACION Y/O PERFUSION PULMONAR ...	41
E.2. ESTUDIO FUNCIONAL RESPIRATORIO	43
E.3. ESTUDIO DE LA MEMBRANA ALVEOLOCAPILAR.	
E.3.1. BASES ESTRUCTURALES:	
E.3.1.A. BARRERA MICROVASCULAR	48
E.3.1.B. ESPACIO INTERSTICIAL	50
E.3.1.C. BARRERA ALVEOLAR	54
E.3.2. FISIOLOGIA DEL INTERCAMBIO DE FLUIDOS Y SOLUTOS:	
E.3.2.A. BARRERA MICROVASCULAR	56
E.3.2.B. BARRERA ALVEOLAR	64
E.3.2.C. FACTORES DE SEGURIDAD	68
E.3.3. ESTUDIO ISOTOPICO: ACLARAMIENTO PULMONAR DE SOLUTOS AEROSOLIZADOS	70
E.3.3.A. GENERADORES DE AEROSOLAS	72
E.3.3.B. RADIOTRAZADORES	74
E.3.3.C. ACLARAMIENTO EPITELIAL DEL ⁹⁹ Tc-DTPA (RC-DTPA): ..	77
E.3.3.C.1. MEDIDA DEL RC-DTPA	80
E.3.3.C.2. LIMITACIONES DEL RC-DTPA	82
E.3.3.C.3. APLICACIONES CLINICAS	87
F. CONTROL DE LA LESION PULMONAR RADIOINDUCIDA	97
I.2. QUIMIOTERAPIA EN EL CANCER DE MAMA Y NEUMONITIS ...	99

II. OBJETIVOS	102
----------------------------	-----

III. MATERIAL Y METODO.

III.1. MATERIAL.

A. SELECCION DE PACIENTES	104
B. GRUPO CONTROL	111
C. INSTRUMENTACION	
C.1. UNIDAD DE COBALTOTERAPIA	112
C.2. UNIDAD DE EXPLORACION FUNCIONAL RESPIRATORIA	112
C.3. ACLARAMIENTO PULMONAR DE SOLUTOS AEROSOLIZADOS	
C.3.1. VENTICIS-II	113
C.3.2. MATERIAL SUPLEMENTARIO	114
C.3.3. RADIOTRAZADOR	115
C.3.4. SISTEMA BASICO DE DETECCION DE RADIOACTIVIDAD ..	115

III.2. METODO.

A. PROTOCOLO DE ESTUDIO DE LAS PACIENTES	119
B. RADIOTERAPIA ESTANDAR EN EL CANCER DE MAMA: CALCULO DE LA DOSIS IRRADIADA A PULMON	125
C. ESTUDIO FUNCIONAL RESPIRATORIO: PARAMETROS DE LA FUNCION PULMONAR	128
D. ACLARAMIENTO PULMONAR DE SOLUTOS AEROSOLIZADOS:	
D.1. ADQUISICION DE LA INFORMACION	129
D.2. PROCESO DE DATOS	132
D.3. ANALISIS MATEMATICO DE LA CURVA DE ELIMINACION PULMONAR DEL RADIOTRAZADOR	134
E. METODO ESTADISTICO	139

IV. RESULTADOS 145

IV.1. TABLAS GENERALES:

A. TABLAS DESCRIPTIVAS:

A.1. TABLAS INDIVIDUALES DE LAS PACIENTES 147
A.2. TABLA GLOBAL DE PACIENTES Y GRUPO CONTROL 179

B. TABLAS COMPARATIVAS PACIENTES - CONTROLES 183

C. TEST DE FRIEDMAN Y WILCOXON: MUESTRA GLOBAL 189

IV.2. DEFINICION DE GRUPOS 190

**IV.3. GRUPOS CLASIFICADOS MEDIANTE CLUSTER DE CASOS:
GRUPO I - GRUPO II.**

A. TABLAS DESCRIPTIVAS GRUPOS I - II 194

B. TABLAS COMPARATIVAS GRUPOS I - II 199

C. TEST DE FRIEDMAN Y WILCOXON PARA GRUPOS I - II 206

D. SUBGRUPOS T ½ - DLCO

D.1. TABLAS DESCRIPTIVAS SUBGRUPOS T ½ - DLCO 210

D.2. TABLAS COMPARATIVAS SUBGRUPOS T ½ - DLCO 221

D.3. TEST DE FRIEDMAN Y WILCOXON: SUBGRUPOS T ½ - DLCO .. 235

**IV.4. GRUPOS DE CLASIFICACION SEGUN QUIMIOTERAPIA (QT):
GRUPOS CON QT - SIN QT.**

A. TABLAS DESCRIPTIVAS GRUPOS CON QT - SIN QT 239

B. TABLAS COMPARATIVAS GRUPOS CON QT - SIN QT 244

C. TEST DE FRIEDMAN Y WILCOXON PARA GRUPOS CON QT - SIN QT ... 251

**IV.5. GRUPOS DE CLASIFICACION SEGUN QUIMIOTERAPIA (QT):
GRUPOS CON PAUTA CMF - PAUTA FAC.**

A. TABLAS DESCRIPTIVAS GRUPOS CON PAUTA CMF - PAUTA FAC .. 254

B. TABLAS COMPARATIVAS GRUPOS CON PAUTA CMF - PAUTA FAC. ... 259

C. TEST DE FRIEDMAN Y WILCOXON PARA GRUPOS
CON PAUTA CMF - PAUTA FAC 266

IV.6. GRUPOS DE CLASIFICACION SEGUN EL PESO DE LAS PACIENTES: GRUPOS CON PESO < 70.5 - PESO > 70.5 Kg.	
A. TABLAS DESCRIPTIVAS GRUPOS: PESO < 70.5 - PESO > 70.5 Kg	269
B. TABLAS COMPARATIVAS GRUPOS: PESO < 70.5 - PESO > 70.5 Kg	274
C. TEST DE FRIEDMAN Y WILCOXON PARA GRUPOS: PESO < 70.5 - PESO > 70.5 Kg	281
IV.7. TEST DE CORRELACION	284
IV.8. ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA:	
A. FASE BASAL	293
B. FASE BASAL - RT1	295
C. FASE RT1 - RT2	303
IV.9. EXPOSICION DE RESULTADOS	309
V. DISCUSION	333
VI. CONCLUSIONES	357
VII. BIBLIOGRAFIA	I-XVII.

I. INTRODUCCION.

I. 1. NEUMONITIS RADIOINDUCIDA.

Los efectos de la radiación sobre el pulmón ya fueron reconocidos por BERGONIE y TESSIER en su trabajo sobre Tuberculosis Pulmonar y Rayos X publicado en 1898. Desde entonces la radioterapia ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de enfermedades malignas, si bien no es hasta la tercera década del siglo XX, en relación con la aplicación de los rayos X de alta energía, cuando aparecen las primeras descripciones de efectos adversos sobre el pulmón y la pleura por las radiaciones terapéuticas.

GROOVER, CHRISTIE y MERRITT publican en el año 1922 las primeras observaciones clínicas. De forma paralela TYLER y BLACKMAN comunican varios casos de lesión pulmonar inducida por radiaciones terapéuticas, siendo introducido en la literatura médica el síndrome de neumonitis radioinducida. En el año 1925 EVANS y LEUCUTIA diferencian dos formas de lesión pulmonar secundaria a irradiación pulmonar, neumonitis y fibrosis. ENGELSTAD en el año 1934 en animales, y en 1940 en hombres, describe los cambios histológicos que acontecen en el pulmón irradiado, y en 1939 MCINTOSH y SPITZ publican los cambios radiológicos, siendo posteriormente completados por los estudios de WARREN y SPENCER (76,154,171,172,188).

El parénquima pulmonar reacciona frente a la radiación ionizante en el 100% de los casos, constituyendo un factor dosis-limitante en la irradiación radical o postoperatoria de las neoplasias torácicas. Uno de los casos más comunes es la radioterapia en el cáncer de mama, la cual afecta a (7,8,65,154):

1) La región apical del pulmón, incluida en el campo supraclavicular, y una banda paramediastínica apical, contenida en el campo sobre cadena ganglionar mamaria interna, que reciben entre 40-50 Gy en cuatro o cinco semanas.

2) Un segmento de la parte anterolateral del pulmón, de 1-2.5 cm. de espesor, incluida en los campos tangenciales. La dosis que alcanza el pulmón varía entre 5 y 30 Gy, pero pueden reducirse realmente a menos de 5 Gy mediante una cuidadosa planificación de los campos tangenciales.

La intensidad de la respuesta del pulmón depende de numerosos factores, como son: *la dosis total administrada, el volumen pulmonar irradiado, el fraccionamiento, el tiempo de administración, la calidad de la radiación y la susceptibilidad individual* (5,65,150,154,177,212). Otros factores a tener en cuenta como probables potenciadores de la lesión pulmonar radioinducida son:

1) La radioterapia previa, siendo bien conocido por todos que la realización de un segundo ciclo de radioterapia sobre el pulmón, puede precipitar la aparición de neumonitis radioinducida haciendo que ésta sea más precoz, e incluso más severa (7,9).

2) Los agentes quimioterápicos utilizados para el control del cáncer de mama, pueden ser inductores de lesión pulmonar, ejerciendo un efecto aditivo con la radioterapia (1,6,9,16,175).

3) La suspensión brusca de la corticoterapia también ha sido descrita como un factor precipitante de la aparición de neumonitis grave (29,155).

4) Se ha mencionado en la literatura, que las pacientes de mayor edad presentarían más fácilmente neumonitis en base a una menor irrigación pulmonar, secundaria a esclerosis vascular, si bien esta hipótesis parece poco probable (76).

LIBSHITZ y cols (115) analizaron los cambios radiológicos postirradiación y concluyeron que la neumonitis radioinducida aparece raramente a dosis cercanas a 30 Gy, de forma variable entre 30-40 Gy y casi siempre está presente cuando se superan los 40 Gy.

Algunos estudios muestran la ausencia de una relación entre volumen pulmonar irradiado y neumonitis. No obstante, hay que hacer notar que la aparición de neumonitis radiológica no implica que tal lesión provoque una clínica significativa. Además, la reserva funcional del pulmón no irradiado puede compensar la pérdida funcional del volumen pulmonar irradiado. Por ello, hay que distinguir entre la incidencia de neumonitis radiológica y la incidencia de afectación funcional pulmonar, o de complicaciones clínicas serias. Mientras la lesión pulmonar es probablemente volumen-independiente, las manifestaciones clínicas dependen del volumen pulmonar irradiado (5,9).

En la revisión de la literatura realizada, llama la atención las diferencias en la incidencia de neumonitis radioinducida en función del autor consultado. Ello puede deberse a la confusión semántica antes mencionada, ya que éste término es utilizado por algunos autores para definir los cambios radiológicos y por otros para describir el síndrome clínico. La incidencia de neumonitis radioinducida descrita en la literatura para pacientes irradiadas por cáncer de mama se desglosa en la tabla n° 1.

AUTORES	AÑO	INCIDENCIA %	
		RADIOLOGICA	CLINICA
MCINTOSH y SPITZ (188)	1939	60	17
ENGELSTAD (188)	1940	26	
LEACH y cols (188)	1942	22	
WIDMANN (188)	1942	23	
CHU y cols (76)	1955	25	8
ROSS (172)	1956	86	
BATE y GUTTMAN (188)	1957	70	14
EMIRGIL y HEINEMANN (56)	1961	57	
FLEEMING y cols (76)	1961	56	13
CUDKOWICZ y cols (44)	1969	54	
HAGEN y KOLBENSTVEDT (83)	1971	87	
PEREZ ARNAY y PEDRAZA MURIEL (154)	1977	53	
ROTHWELL y cols (174)	1985		16
MAH y cols (119) *	1986	75	
KAUFMAN y cols (108)	1986	57	
SCHEIER y cols (179)	1987	65	7
SLANINA y cols (185)	1987	86	
FRÖLICH (66)	1987	64	30
GROTH y cols (80)	1989	54	
VALORES MEDIOS		57	15

* valorados mediante tomografía computarizada.

**A. ORGANIZACION ESTRUCTURAL
Y FUNCIONAL DEL PULMON.**

A. 1. LA UNIDAD PULMONAR.

El bronquio y sus ramificaciones posteriores hasta los bronquiolos terminales constituyen el sistema de conducción del aire. Los bronquiolos terminales se subdividen en varios bronquiolos respiratorios, marcando esto el inicio del sistema alveolar que interviene en el intercambio gaseoso (figura 1). Así pues la última estructura conductora pura es el bronquiolo terminal (7,222).

La pared de las vías aéreas conductoras consta de una mucosa, formada por una lámina de tejido conectivo y otra epitelial, un manguito de músculo liso y un tubo envolvente de tejido conectivo, que contiene cartílago sólo en los bronquios.

La mucosa bronquial está constituida por un epitelio columnar ciliado pseudoestratificado con células glandulares mucosecretoras. La submucosa contiene glándulas mucosas y seromucosas que están rodeadas por una cubierta muscular, estando conectadas con la superficie bronquial a través de conductos largos y estrechos. Las células madre responsables del recambio celular se esparcen por la capa basal.

La mucosa de los bronquiolos respiratorios está formada por una cubierta simple de células cuboidales, algunas células ciliadas y otras mucosecretoras, habiendo desaparecido en ellos la estructura cartilaginosa. Las células clara y las células ciliadas halladas a nivel de la vía aérea distal entre la línea de células epiteliales, son las responsables del recambio celular del epitelio ciliado y no ciliado.

Los cambios de la estructura de las vías aéreas conductoras son esquematizados en la figura 2.

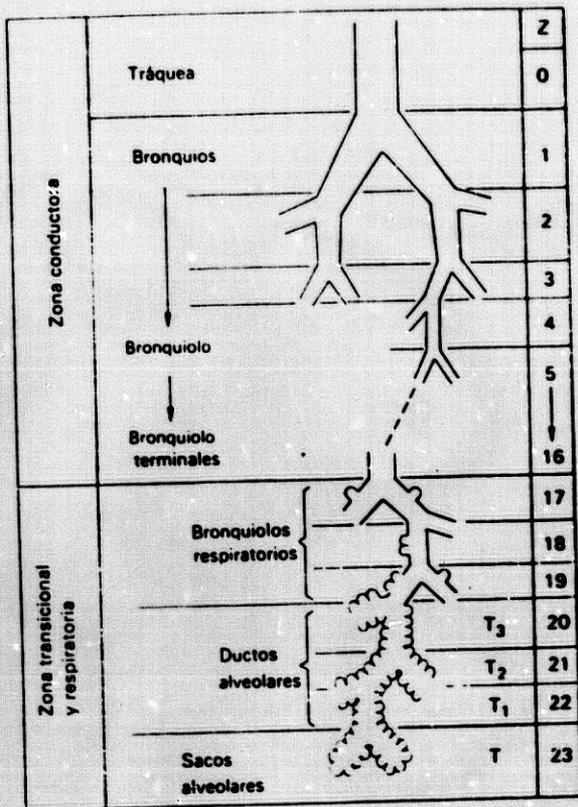


Figura 1. Ramificación de las vías aéreas en el pulmón humano por dicotomía regularizada, desde la tráquea a los sacos y ductos alveolares.

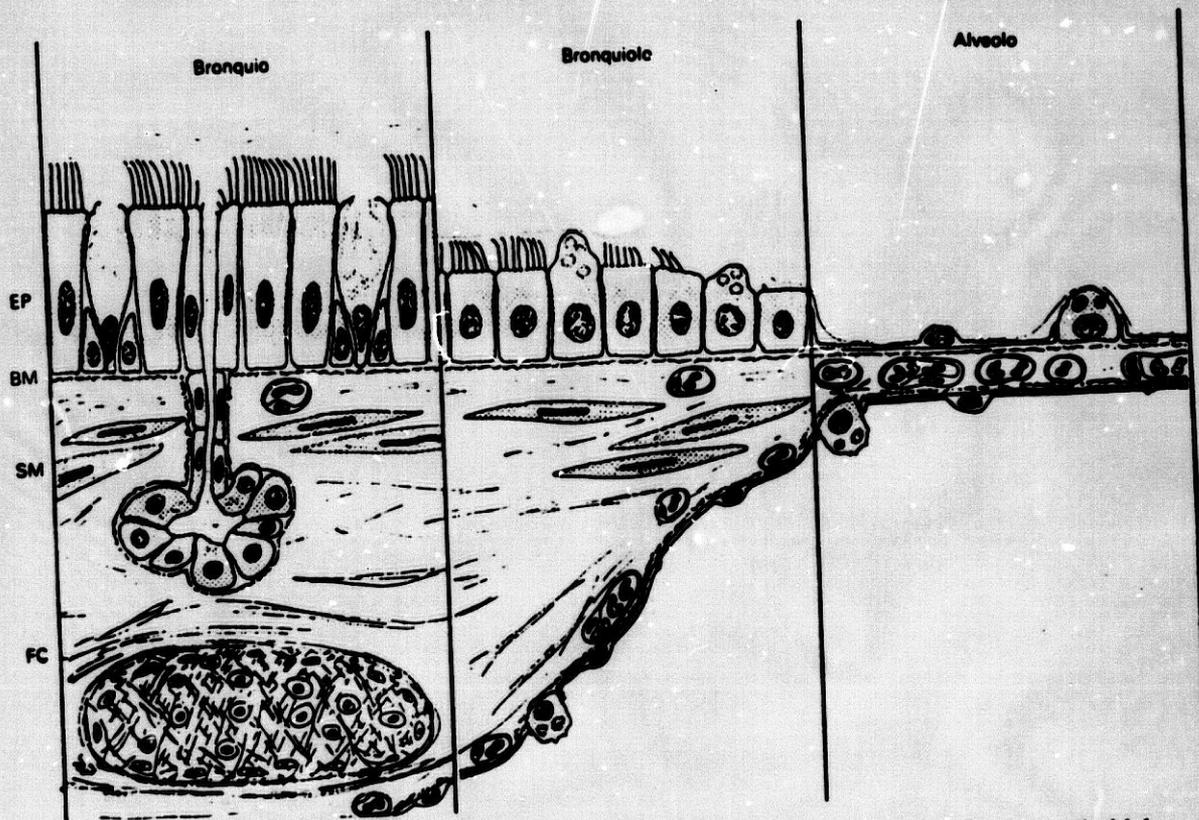


Figura 2. La capa epitelial (EP) se reduce gradualmente desde pseudoestratificada a cuboidal y después a escamosa. La capa de músculo liso (SM) desaparece en los alveolos. La cubierta fibrosa (FC) sólo contiene cartílago en los bronquios. Membrana basal (BM).

El acino es la unidad respiratoria distal al bronquiolo terminal y está integrado por un número variable de bronquiolos respiratorios, de los que parten a su vez de 2 a 11 ductos alveolares que se subdividen en sacos alveolares. De las finas paredes de los ductos y sacos alveolares emergen numerosos alveolos terminales. La comunicación entre los alveolos es establecida a través de poros situados en los septos interalveolares, existiendo también comunicaciones entre los conductos alveolares y entre los alveolos y los bronquiolos terminales. Los septos interalveolares (figura 3) contienen tejido conectivo y una red de capilares que conforman el lecho vascular pulmonar (65,222).

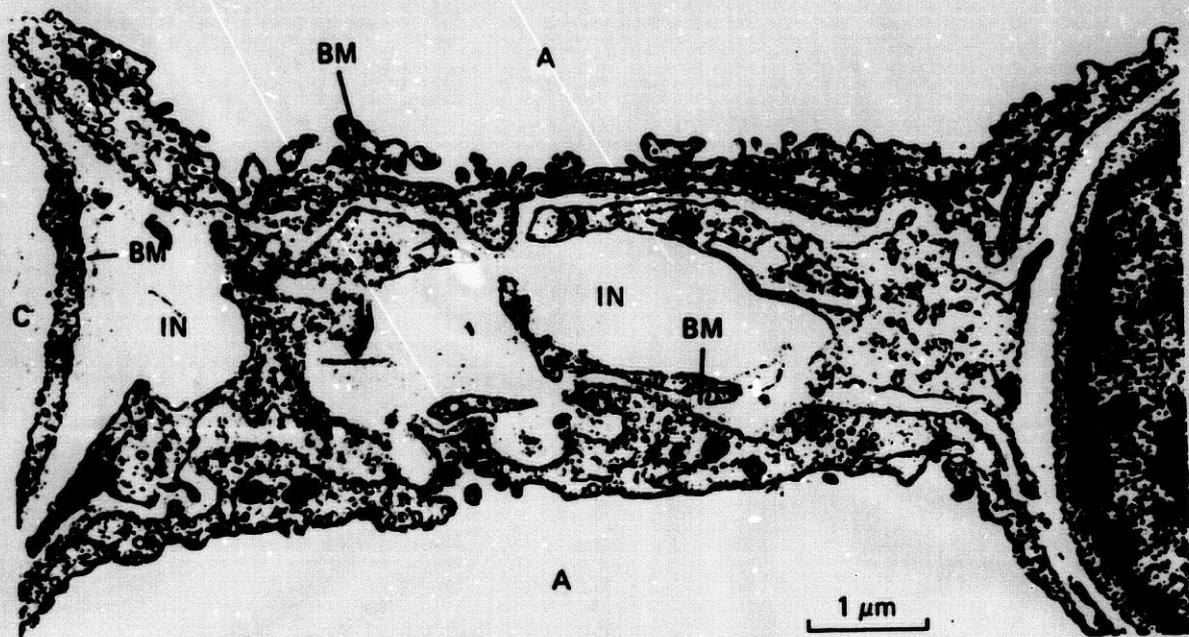


Figura 3. F = fibroblastos. BM = membrana basal. IN = intersticio. C = capilar. A = alveolo. EN = célula endotelial.

El lobulillo pulmonar es una unidad estructural constituida por 5-10 acinos correspondientes a 3-6 bronquiolos terminales. Los lobulillos subpleurales periféricos se diferencian de los más profundos por su (7):

- 1) Fácil colapsabilidad.
- 2) Idoneidad para la implantación de metástasis por vía hemática.
- 3) Mayor facilidad para ser dañados por la radiación.

**A. 2. POBLACIONES CELULARES:
CINETICA DEL SISTEMA ALVEOLAR.**

El sistema alveolar incluye dos subpoblaciones celulares principales (7,30,31,65,222):

1) Una población de células parenquimatosas representadas por las células epiteliales de tipo-I y II, que recubren la superficie alveolar.

2) Una población de células del estroma, representadas por el endotelio capilar y los fibroblastos situados en los septos interalveolares. Las células endoteliales están en íntimo contacto con las células epiteliales. Los septos interalveolares contienen fagocitos emigrados desde la sangre que pueden alcanzar los alveolos (macrófagos alveolares).

A.2.1. NEUMOCITOS TIPO-I.

Son unas células aplanadas, bien diferenciadas, que recubren más del 95% de la superficie alveolar. Su diámetro es de 50 μm y su superficie de unos 2300 μm^2 . Poseen un núcleo oval, generalmente situado en el centro, y se reconocen fácilmente por la presencia de unas extensiones citoplasmáticas muy delgadas (0.1 a 0.3 μm de espesor). El citoplasma contiene escasos orgánulos.

Los neumocitos tipo-I reposan sobre una membrana basal continua que se funde, a lo largo de amplios tramos, con la membrana basal de las células endoteliales de los capilares alveolares (figura 4).

Las células epiteliales forman así, junto con las láminas basales y el endotelio vascular, la barrera para el intercambio gaseoso alvéolo-capilar. No poseen capacidad proliferativa teniendo una vida media relativamente larga y un lento recambio celular a partir de los neumocitos tipo II.

A.2.2. NEUMOCITOS TIPO-II.

Son unas células cuboidales de unos 9 μm de diámetro, que recubren menos del 5% de la superficie alveolar (figura 4). Normalmente se presentan de forma aislada y, esporádicamente, en grupos de dos a tres células.

El núcleo celular, en posición central, muestra un prominente nucléolo. Presentan un retículo endoplasmático rugoso, ribosomas libres, mitocondrias, lisosomas y un gran aparato de Golgi, distinguiéndose de los neumocitos tipo-I por la presencia de unas vesículas citoplasmáticas de 0.2 a 2 μm de diámetro que contienen surfactante, constituyendo los denominados corpúsculos laminares (figura 4). Tienen un lento recambio celular (28-42 días) y tras una lesión proliferan activamente diferenciándose hacia neumocitos tipo-I para regenerar el epitelio alveolar. Esta diferenciación requiere un íntimo contacto entre células epiteliales, endoteliales y mesenquimales, y una membrana basal intacta.



Figura 4. EP-I = neumocitos tipo-I. EP-II = neumocitos tipo-II. MA = macrófagos. C = capilar. A = alveolo. I = endotelio. F = fibroblasto.

El surfactante pulmonar no es una sustancia químicamente pura, sino una emulsión de fosfolípidos, proteínas y carbohidratos. Los lípidos constituyen el 90% del total, mientras que las proteínas comprenden el 10% restante. El 90% de los fosfolípidos son lecitinas (fosfatidilcolina-PC), encontrándose el 60% como dipalmitil-lecitina (DPL), y el resto como fosfatidilglicerol (PG) y colesterol. A nivel pulmonar distinguimos un compartimiento intracelular y otro intraalveolar (60,71,99):

1) En el compartimiento intracelular el surfactante es almacenado en los corpúsculos laminares osmófilos de los neumocitos tipo-II, liberándose a la luz alveolar por un mecanismo de exocitosis mediante una señal química iniciada por estímulo β -adrenérgico (figura 5a).



Figura 5a. Excreción del surfactante en el espacio alveolar por un neumocito tipo-II (flechas). Las porciones de surfactante liberadas en el espacio alveolar se extienden como una película monomolecular sobre el epitelio.

2) En el compartimiento intraalveolar, el surfactante se extiende por la superficie alveolar en una fina capa denominada *hipofase*, que contiene proteínas y electrolitos (figura 5b).

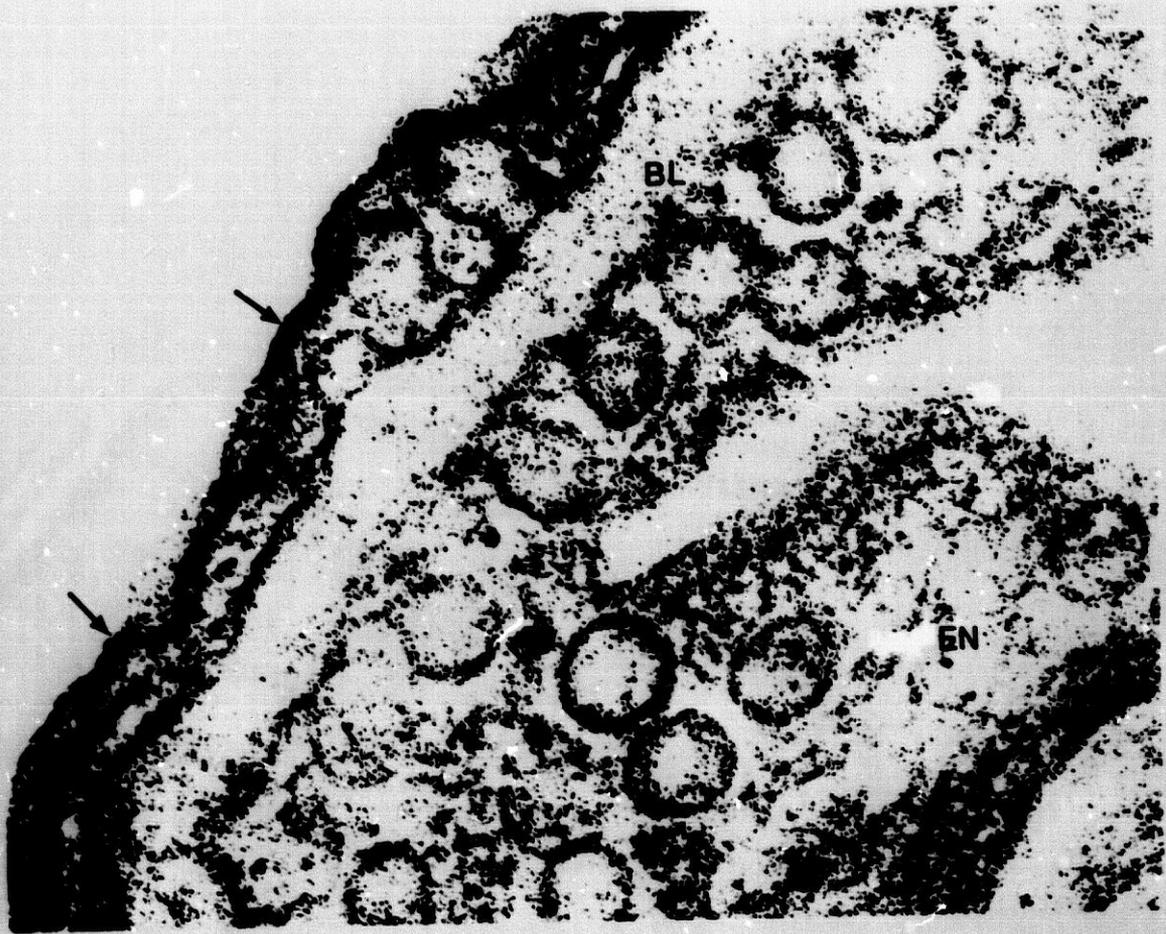


Figura 5b. Pared alveolar con surfactante adherido. La capa de surfactante reposa sobre una prolongación de un neumocito tipo-I. EN = endotelio capilar. BL = membrana basal conjunta.

Tiene una vida media aproximada de 14 horas. Posee una estructura anfótera con un extremo lipófilo dirigido a la luz alveolar y otro hidrófilo dirigido hacia la hipofase. Gracias a esta estructura previene la formación de una interfase aire-agua, reduciendo la tensión superficial entre el epitelio alveolar y el aire (TSA). Ello, impide el colapso de las unidades alveolares durante la espiración y permite su insuflación rápida durante la inspiración. Esta modificación dinámica de la TSA basta para estabilizar los alveolos y mantener el equilibrio de fluidos entre capilar, intersticio y alveolo, dificultando el paso de fluidos hacia el alveolo y evitando que los alveolos pequeños se vacíen en los más grandes (71).

Los macrófagos alveolares son los encargados de eliminar el surfactante alveolar (figura 6), y el ejercicio es un mecanismo regulador del proceso de renovación del surfactante intraalveolar (71).



Figura 6. El material surfactante no extendido en la luz alveolar (flechas), es fagocitado por un macrófago alveolar. AL = luz alveolar. MA = macrófago alveolar.

A.2.3. EL ENDOTELIO CAPILAR.

Las células endoteliales pulmonares, al igual que los neumocitos tipo-II, tienen un lento recambio celular respondiendo a la injuria pulmonar mediante una aceleración de su actividad proliferativa (7,181,194,199,209). Además de su participación en el intercambio gaseoso, producen una serie de productos activos fisiológicamente, que son de especial interés para la monitorización en animales de la lesión pulmonar radioinducida (7,207):

1) La angiotensina-II es un potente agente vasoconstrictor que juega un importante papel en la regulación hormonal de la circulación. El endotelio capilar pulmonar es el único lugar del organismo en el que la angiotensina-I es convertida en angiotensina-II, mediante la actuación de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).

2) El endotelio capilar es la principal fuente de prostaglandina-I₂ (PGI₂), un producto derivado del metabolismo del ácido araquidónico. La PGI₂ es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y tiene una importante acción vasodilatadora.

3) Los tromboxanos (TXA) son otros productos metabólicos del ácido araquidónico sintetizados por las células endoteliales. Antagonizan la acción de la PGI₂ induciendo vasoconstricción y promoviendo la agregación plaquetaria.

4) El factor activador del plasminógeno (PLA) es otro producto liberado endoteliales a la luz vascular y al espacio intersticial. Convierte el plasminógeno en la enzima fibrinolítica plasmina, evitando así la acumulación de fibrina y su posterior organización hacia tejido fibroso.

**B. PATOGENESIS DE LA LESION
PULMONAR RADIOINDUCIDA.**

Anatomopatológicamente, la neumonitis radioinducida es una alveolitis y representa un proceso inflamatorio que, tras una fase de latencia, progresa en estadios (7,76,186). La relación entre neumonitis precoz y fibrosis pulmonar tardía es controvertida y aparentemente tienen distintas características, representando procesos independientes o dos fases en la evolución del mismo proceso, siendo su patogénesis conocida de forma incompleta (77,101,186,193,199,209). Algunos radioterapeutas y radiobiólogos las consideran como dos formas de lesión pulmonar relacionadas con distintas dianas celulares. Esta hipótesis está basada en una serie de observaciones clínicas y experimentales. Así, recientemente se ha visto que en algunas razas de ratones los dos procesos están disociados y la fibrosis pulmonar puede ocurrir sin ser precedida por la neumonitis. Para otros autores la neumonitis y la fibrosis pulmonar representan dos fases del mismo proceso, pudiendo resolver la neumonitis aguda después de una regeneración fructífera o progresar hacia la fibrosis (7,77,154,186).

Aunque en modelos bien definidos de lesión pulmonar radioinducida se haya demostrado una amplia variación en los patrones de respuesta pulmonar a la irradiación, no cabe duda de que, la agresión directa de las poblaciones celulares es la base principal para el desarrollo de la neumonitis. No obstante, los hallazgos histopatológicos sugieren la participación en su patogénesis de mediadores celulares y humorales, que mantienen y amplifican la respuesta inflamatoria del pulmón a la irradiación (7,22,69,117,181,186).

Para unos autores el blanco de la radiación sería la célula endotelial (156,159) y para otros el neumocito tipo-II, relacionándose estrechamente la aparición de neumonitis con la fase de replicación de los neumocitos tipo-II tras la irradiación pulmonar (78,207).

Diversas publicaciones afirman que la afectación puede producirse también fuera del área pulmonar irradiada (14, 70,80,172,189) y varios autores demuestran, mediante el estudio del lavado broncoalveolar (42) y la gammagrafía con ⁶⁷Ga (69), que los efectos de la irradiación no solo se circunscriben al área irradiada, sino que la inflamación es más amplia ocurriendo neumonitis intersticial linfocítica en el pulmón irradiado y en el no irradiado (42,69).

Todo ello apoyaría la hipótesis de una neumonitis por hipersensibilidad, en el contexto de una respuesta pulmonar autoinmune (22,69,117). Otros autores justifican esto mismo en base a la variabilidad normal de la respuesta de la población (76) o mediante la actuación de mediadores celulares y humorales, que mantienen y amplifican la respuesta inflamatoria del pulmón a la irradiación (89,186).

La hipótesis de una neumonitis por hipersensibilidad estaría apoyada por el hecho de que la repoblación del pulmón por nuevos linfocitos puede controlar la respuesta autoinmune, justificando ello que ésta sea a menudo una enfermedad autolimitada. Además, podría dar respuesta a algunas cuestiones no explicadas como son (69):

1) ¿ por qué a igualdad de dosis unos pacientes desarrollan neumonitis y otros no ?.

2) ¿ por qué algunos pacientes presentan fracaso respiratorio progresivo y muerte ?.

3) ¿ por qué algunos pacientes desarrollan severa sintomatología tras la irradiación de pequeños volúmenes pulmonares y otros no ?.

B. 1. RADIOBIOLOGIA.

Los mecanismos mediante los cuales la radiación ionizante lesiona los sistemas biológicos no son bien conocidos.

La absorción de la radiación ionizante por los tejidos va a generar la producción de radicales libres altamente reactivos y producen cambios químicos, incluyendo la escisión de los enlaces, y efectos biológicos (7,8,10,76,77). Algunos de estos cambios producidos por la radiación son reparados en las primeras horas, pero si hay moléculas de oxígeno presentes, éstas pueden reaccionar con los radicales libres produciendo peróxidos orgánicos que hacen irreversibles dichos cambios. Así pues, la radiación produce mayor daño biológico sobre los tejidos mejor oxigenados (7,97,136).

Han sido reconocidas en los tejidos biológicos al menos dos dianas para la radiación, siendo la cronología y expresión del daño producido sobre ambas dianas diferente (4,10,76):

1) **Material genético:** La radiación ionizante produce roturas en el DNA y en los cromosomas, causando la muerte durante la mitosis de las células capaces de proliferar. A excepción de los linfocitos, en el pulmón no parece existir ninguna gran población celular que experimente muerte inmediata o intermitótica. Este hecho justifica que la lesión celular no se manifieste de forma precoz, dependiendo el intervalo entre la irradiación y la expresión biológica del daño cromosómico de la tasa de renovación de los diferentes elementos celulares que componen el pulmón.

Así pues, la lesión por radioterapia que limita o impide la repoblación celular pulmonar tardará de dos a cuatro meses en manifestarse, esto es, hasta que se producen una o dos divisiones en el proceso de renovación celular normal (156,159).

2) **Material no genético:** La lesión del material no genético por la radiación, produce unas alteraciones más rápidas y extensas derivadas de los cambios inflamatorios agudos (aumento de la permeabilidad), de la destrucción de las membranas celulares y de la fragmentación del tejido conectivo (171). También pueden producir efectos tardíos secundarios a la destrucción de la membrana basal, que imposibilita la reconstrucción de la arquitectura pulmonar normal (76,77,186).

B. 2. CELULA DIANA.

Este concepto es motivo de una fuerte controversia habiendo sido indicados como candidatos dos tipos celulares (7,10,77,181):

- 1) Los neumocitos tipo-II.
- 2) Las células del endotelio capilar.

Ambos tipos celulares participan de un lento recambio celular en condiciones normales, pero reaccionan frente a la injuria acelerando su actividad proliferativa. Tanto las células parenquimatosas como las endoteliales muestran cambios ultraestructurales en las primeras 24 horas de su irradiación (7). Para explicar estos cambios se han invocado diversas hipótesis que a continuación analizamos someramente.

B.2.1. HIPOTESIS DE LA LESION VASCULAR.

La importancia de los cambios inducidos por la radiación en la microcirculación, derivan de la lenta y progresiva arteritis obliterativa y de la fibrosis intersticial. La repercusión funcional de estos cambios puede ser variable dependiendo ésta de varios factores, siendo los principales implicados: la relación de las células parenquimatosas con los vasos, la reserva de la vasculatura, el grado de afectación del flujo sanguíneo, la circulación colateral, la capacidad de regeneración vascular y la demanda funcional pulmonar en esta situación (177).

De acuerdo con esta hipótesis, el daño al endotelio capilar produciría un incremento en la permeabilidad por (7,77,181):

- 1) Daño celular directo con necrosis endotelial.
- 2) Exposición de la membrana basal endotelial que induce activación del factor Hageman y agregación plaquetaria con liberación de mediadores vasoactivos.
- 3) Aumento de los tromboxanos y disminución de PGI₂ y PLA. Esto, va a favorecer la aparición y desarrollo de fenómenos trombóticos a nivel de la microvasculatura.

Todos estos factores van a contribuir a incrementar la permeabilidad vascular y a la extravasación de fluidos y proteínas plasmáticas, incluyendo fibrinógeno, al espacio intersticial y al alveolo. Las consecuencias de este aumento de la permeabilidad van a depender, en parte, de la naturaleza de las proteínas extravasadas a los alveolos. Así, algunas proteínas como el fibrinógeno pueden permanecer durante largo tiempo en el alveolo convirtiéndose en fibrina (156,159,182). Si la actividad fibrinolítica del pulmón fracasa en resolver la organización de la fibrina, los fibroblastos pueden infiltrar la fibrina para más tarde formar colágeno.

La hipótesis de la lesión vascular parece ser sustentada en base a la demostración de:

1) Una capacidad fibrinolítica pulmonar reducida un mes después de la irradiación, alcanzando un nivel mínimo entre el segundo y sexto mes postirradiación. Esto es atribuido a una reducción en la actividad del PLA, la cual precede a la aparición de fibrosis pulmonar (186).

2) Unos incrementos crónicos de la albúmina y el fibrinógeno tras la irradiación pulmonar que son dosis-dependientes (42).

Ha sido descrito un incremento transitorio en la perfusión pulmonar durante las primeras 2-3 semanas después de la irradiación (7), siendo éste seguido por una reducción constante en la perfusión pulmonar, que alcanza una meseta a los 3-6 meses postirradiación (7,63,72,102). Esta disminución de la perfusión, junto a la reducción de la superficie del lecho capilar que tiene lugar, van a ocasionar una desacomodación V/Q y un deterioro paralelo del intercambio gaseoso. Así mismo, la isquemia afectará seriamente a la nutrición de las células alveolares con reducción de la producción de surfactante pulmonar, esencial para la estabilidad del alveolo, produciéndose una disminución del volumen alveolar y de la compliance (102). Durante la fase de hipoperfusión podemos detectar dos anomalías funcionales (7,8,10):

1) Un aumento en la producción de PGI₂ (potente vasodilatador, agente antitrombótico y captador de radicales libres) que tiene lugar tras un período transitorio en el que está reducida, y una mayor liberación de tromboxanos, agentes que incrementan la agregación plaquetaria.

2) Una reducción de la actividad de la ECA y PLA.

Estos cambios metabólicos y enzimáticos preceden a la aparición de las lesiones pulmonares y representan una respuesta del endotelio a la radiación, pudiendo ser utilizado esto como argumento en favor de la hipótesis de la lesión vascular (219). Sin embargo, la observación de que tales cambios alcanzan su meseta generalmente cuando las otras manifestaciones de la lesión pulmonar están aún progresando, sugiere que otros factores deben contribuir en la presentación y desarrollo de la lesión pulmonar radioinducida (7).

B.2.2. HIPOTESIS DE LA LESION EPITELIAL.

Esta hipótesis identifica a los neumocitos tipo-II como las células diana en la lesión pulmonar radioinducida en base a dos hallazgos (7,78,176,182):

1) Su potencial como célula madre y su capacidad para regenerar el epitelio alveolar.

2) Son las células responsables de la secreción de surfactante alveolar y su supresión favorece el colapso alveolar y el edema pulmonar.

Un daño ultraestructural evidente a los neumocitos tipo-II puede demostrarse a las 24 horas de la irradiación pulmonar. Sin embargo la prueba manifiesta de muerte celular no aparece hasta pasados unos meses, cuando estos intentan dividirse. Ello favorecerá el colapso de unidades alveolares, ocurriendo una hipertrofia compensatoria del tejido pulmonar no irradiado del pulmón homo y/o contralateral.

A las pocas horas (1-24 h.) de irradiarse el pulmón puede observarse, mediante el microscopio electrónico, una afectación de los neumocitos tipo-II y la precoz degranulación de surfactante. En este momento los estudios histopatológicos aún son negativos, pero los estudios ultraestructurales demuestran que una serie de lesiones ya se han iniciado. Este incremento en la degranulación de surfactante no es significativo hasta el tercer día (6 Gy) y es máximo hacia el 5°-7° día, correspondiendo con un nivel de irradiación de 10-15 Gy (7,77,176,177,182).

El aumento precoz y transitorio de la liberación de surfactante no es debido a una lisis celular ni tampoco a una lesión de la membrana celular, ya que no hay un incremento detectable de la enzima láctico deshidrogenasa (LDH), representando una respuesta pseudofisiológica que implica a un proceso fisicoquímico y a receptores de membrana β -adrenérgicos relacionados con el proceso de exocitosis (182).

Entre la segunda y sexta semanas del inicio de la irradiación se repite este aumento en la liberación de surfactante, con un pico hacia la tercera o cuarta semana, ocurriendo también un aumento en la producción (mayor número de cuerpos laminares osmófilos) que es considerado una expresión del daño celular radioinducido (182).

La acumulación de surfactante en el alveolo puede verse favorecida por una disminución en su eliminación por los macrófagos. La relación entre ésta segunda elevación en la secreción de surfactante y el subsecuente desarrollo de neumonitis es difícil de evaluar, particularmente si la secreción de surfactante revierte otra vez a la normalidad antes de la aparición de neumonitis (182).

B.2.3. HIPOTESIS UNIFICADA PARA LA LESION PULMONAR RADIOINDUCIDA.

Las hipótesis endotelial y parenquimatosa pueden ser asumidas para adoptar un concepto unificado basado en dos afirmaciones (7):

1) Estructural y funcionalmente, el endotelio capilar y el epitelio alveolar constituyen unos componentes que están integrados en el parénquima pulmonar y la lesión, de uno u otro o de ambos, puede favorecer la aparición de neumonitis.

2) La neumonitis precoz y la fibrosis tardía representan dos fases del mismo proceso, siendo expresión de la lesión a estos componentes celulares.

La idea de que la lesión radioinducida puede ser resultado de la agresión a uno u ambos componentes, puede ser justificado en base a las siguientes consideraciones:

1) La estrecha asociación estructural y funcional entre el endotelio capilar y el epitelio alveolar.

2) Ambos tipos celulares tienen un lento recambio celular siendo su respuesta a la irradiación tardía (7,8,76,156,182).

3) La regeneración del epitelio alveolar requiere un idóneo alineamiento del endotelio capilar y el epitelio alveolar, entre sí y respecto a la membrana basal, mientras que la membrana respiratoria es restituida estructural y funcionalmente (7,8,63).

4) La alteración de las funciones metabólicas y enzimáticas del endotelio precede a la aparición de la lesión radioinducida. De forma parecida, la evidencia de lesión de los neumocitos tipo-II, incluyendo los disturbios en la producción de surfactante, precede también a la aparición de neumonitis. Esto sugiere la posibilidad de la participación del daño celular en la inducción de la lesión pulmonar (7,42,182,185,219).

5) Los agentes que preservan la función de las células endoteliales (D-penicilamina o captopril) o de los neumocitos tipo-II (corticoides), pueden proteger también frente a la lesión radioinducida.

La muerte tardía de células endoteliales y epiteliales puede desencadenar (7) una respuesta regenerativa que intenta restituir la membrana respiratoria y una hipoxia local, que induce vasoconstricción con desviación del flujo sanguíneo hacia unidades alveolares no lesionadas. Esto libera a las zonas lesionadas de su carga funcional favoreciendo su regeneración.

Si la regeneración es completa, las unidades pulmonares son restituidas resolviendo la neumonitis con escasas consecuencias. Sin embargo, la regeneración puede ser incompleta o fracasar totalmente induciendo una atrofia y colapso de unidades alveolares con evolución hacia la fibrosis (7,76,186). En la figura 7 se resume la secuencia de eventos que tienen lugar desde el inicio de la agresión a la barrera alveolocapilar hasta su reparación (figura 7a) y se representa de forma esquemática la lesión y reparación del epitelio alveolar (figura 7b) .

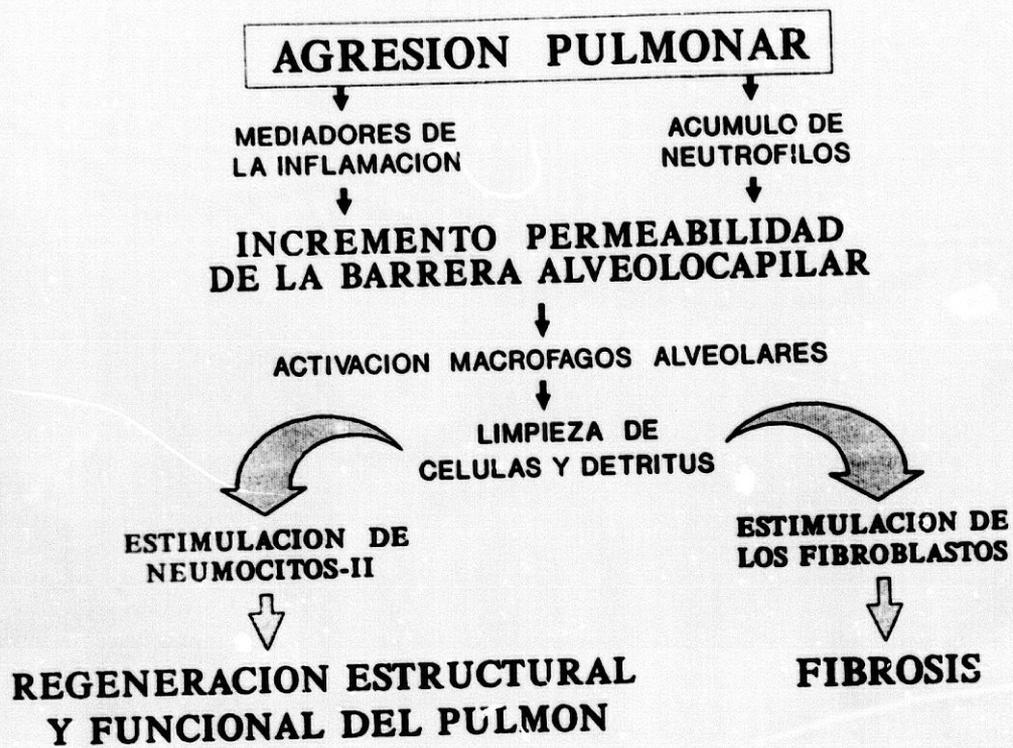
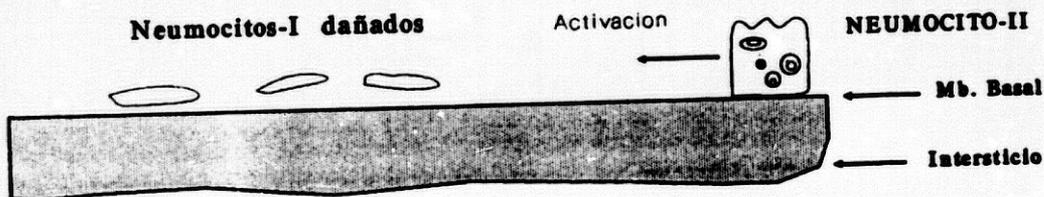


Figura 7a.

LESION



REPARACION

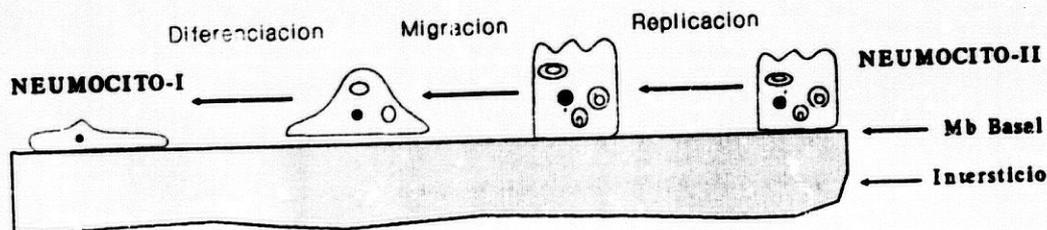


Figura 7b.

B. 3. MODELOS DE SUPERVIVENCIA CELULAR.

El fenómeno inicial tras ser administrada una dosis de irradiación es la muerte de un porcentaje de las células que componen el órgano, bien de inmediato, bien cuando inician la mitosis (4,7,8,10,31,39,77). La proporción de células muertas tras una dosis de irradiación es diferente de una estirpe celular a otra, en función de su radiosensibilidad intrínseca, expresándose en las llamadas curvas de supervivencia celular a la irradiación. Estas son unas curvas gráficas semilogarítmicas, representándose en abscisas la dosis suministrada y en ordenadas el logaritmo de la fracción de células supervivientes (4,5,10,216).

Por dificultades inherentes a los métodos no se pueden determinar con exactitud las fracciones celulares supervivientes en la región de las dosis bajas, que son las utilizadas en radioterapia, por lo que es necesario deducirlas a partir de la extrapolación de puntos correspondientes a las dosis altas, donde pueden obtenerse con mayor facilidad las fracciones de células supervivientes (216).

Las distintas formas de extrapolación, y sus supuestos teóricos, han originado distintos modelos de curvas de supervivencia a las radiaciones, de las que actualmente tienen interés en radioterapia tres modelos (28,45,216):

- 1) Blanco simple-impacto simple.
- 2) Blanco múltiple-impacto simple.
- 3) Lineal-cuadrático (L-Q).

El modelo L-Q, en la actualidad, es el de mayor aceptación y asume que el efecto de la radiación puede ser expresado como la suma de una función lineal y otra cuadrática de la dosis (Efecto= $\alpha D + \beta D^2$). Hoy día representa la mejor aproximación al conocimiento de los efectos biológicos de la radiación y un procedimiento que permite cuantificar el isoefecto producido por distintos esquemas terapéuticos, pudiendo ser utilizado en la irradiación clínica del cáncer de mama con las siguientes finalidades (4,28,213):

1) Definir los perfiles de tolerancia de los tejidos corporales a la irradiación.

2) Conocer la ganancia terapéutica de un determinado esquema terapéutico respecto de otro.

3) Comparar entre sí, en términos de isoefecto, la efectividad de dos tratamientos cualesquiera.

Para analizar el efecto de la dosis recibida por el pulmón, y evaluar la respuesta de éste a la irradiación fraccionada, suele utilizarse en la actualidad el parámetro definido por DALE (45) como Dosis de Tolerancia Extrapolada (ETD). Este parámetro está basado en el modelo L-Q de muerte celular tras una determinada irradiación y su fórmula matemática viene dada por la expresión (45):

$$ETD = D(1+d/\alpha/\beta) \quad \text{donde,}$$

D, representa la dosis total de radiación recibida por las células. En nuestro caso es el producto de la dosis determinada para cada sesión (d) por el número total de sesiones (N). $D = Nd$.

α/β , es el denominado, en el modelo L-Q, cociente de efectividad. Su valor depende del tejido irradiado tomándose para el pulmón el valor de 2.5-3.0 Gy, recomendado por BARENSEN (28) para los tejidos de lento recambio celular o respuesta tardía.

d , según se ha dicho anteriormente, es la dosis de radiación recibida por el pulmón en cada sesión.

El pulmón es un tejido con una gran capacidad de reparación del daño subletal y, además de la forma general de reparación que comparte con los demás tejidos, presenta una forma propia llamada lenta que no se ha observado hasta el momento en ningún otro órgano. Esto condiciona que los efectos de las radiaciones sobre el pulmón dependan en gran medida no solo de la dosis suministrada, sino también de como se fracciona la misma (216). La respuesta pulmonar a la irradiación multifraccionada se caracteriza por su estrecha dependencia de la dosis por fracción.

Los experimentos en animales demuestran que la radiolesión es menos frecuente conforme reducimos la dosis por fracción desde 2.0 Gy hasta 0.8 Gy no disminuyendo más cuando se alcanzan los 0.3 Gy. Este hallazgo es concordante con el modelo L-Q, el cual predice una deflexión en su curva al alcanzar los 0.3 Gy en base a un cociente α/β de 3.0 Gy.

**C. HISTOPATOLOGIA DE LA LESION
PULMONAR RADIOINDUCIDA.**

El estudio histopatológico de la neumonitis radioinducida se ve dificultado, en el ser humano, por el hecho de que la mayoría de las veces sólo es posible una investigación en estadios tardíos (156,159). Además, la interpretación de los datos se ve complicada por la terapéutica administrada y por los procesos infecciosos concomitantes. Por todo ello, hemos de apoyarnos muchas veces en los modelos de experimentación animal, en los cuales la respuesta es básicamente similar a la que acontece en el hombre (194).

Aunque los cambios histológicos pueden dividirse de acuerdo con diferentes períodos de tiempo, en realidad se trata de una gama continua de hechos que abarcan todo el desarrollo de la lesión y su reparación. Según GROSS (76,77) y SLAUSON (186) podemos distinguir tres fases:

- 1) Precoz, en los dos primeros meses.
- 2) Intermedia, que define los hallazgos entre el segundo y sexto mes.
- 3) Tardía, después del sexto mes.

C.1. FASE PRECOZ (< 2 meses):

C.1.1. A NIVEL VASCULAR, en modelos animales, en las primeras 24 horas de irradiación ya se observan hallazgos característicos de edema agudo a nivel de las células endoteliales. A partir del 2º-7º día se acentúan los cambios endoteliales, con separación de las células

endoteliales de la membrana basal, y se inician algunos fenómenos trombóticos microvasculares. Estos se acentúan a partir del 1^{er} mes siendo evidente, entonces, la congestión vascular de los capilares de los septos alveolares, con diapédesis de hematíes y áreas focales de hemorragia alveolar. La lesión esencial afecta al endotelio de las arteriolas, capilares y vénulas más que a grandes vasos, lo cual puede ser debido a (177):

- Una mayor radiosensibilidad de los pequeños vasos.
- Fácil compromiso de su luz por su escaso diámetro.
- Su mayor dependencia e interacción con los alveolos y el intersticio pulmonar.

C.1.2. A NIVEL ALVEOLAR, los neumocitos tipo-I pueden evidenciar signos degenerativos con necrosis y separación de los elementos epiteliales de la membrana basal y descamación a la luz alveolar. Los neumocitos tipo-II muestran cambios degenerativos precoces con degranulación de los corpúsculos laminares. También se visualizan linfocitos y macrófagos en los alveolos, conductos alveolares y bronquiolos, siendo evidente el edema de los septos alveolares y común, aunque irregular en su distribución, la exudación hacia el alveolo de un fluido rico en proteínas. A partir del 1^{er} mes es manifiesta, pero no constante, la descamación de células epiteliales a la luz alveolar y el acúmulo de proteínas y fibrina en el alveolo y bronquiolos, siendo ya visibles pequeñas áreas de atelectasia.

C.1.3. A NIVEL DEL INTERSTICIO, se aprecia igualmente edema precoz e infiltración por células inflamatorias.

C.1.4. A NIVEL DE LA MEMBRANA BASAL ya son objetivables signos de edema precoz.

C.1.5. EN EL EPITELIO BRONQUIOLAR se observa inflamación difusa, discinesia ciliar y disminución de las células globet.

C.2. FASE INTERMEDIA (2°-6° mes):

C.2.1. A NIVEL VASCULAR, hay una marcada afectación capilar con obstrucción de su luz por plaquetas, fibrina y colágeno. Dicha obstrucción se ve a su vez favorecida por el engrosamiento de la íntima y la vasculitis obliterativa que, unido a la descamación de las células endoteliales a la luz vascular, originarán una notable reducción del flujo sanguíneo.

C.2.2. A NIVEL ALVEOLAR, continúan progresando los hechos descritos en la primera fase con disminución del número de neumocitos tipo-I, visualización de neumocitos tipo-II anormales y mayor reducción del volumen alveolar.

C.2.3. EN EL INTERSTICIO se aprecia infiltración por células inflamatorias y tejido conectivo.

C.2.4. LA MEMBRANA BASAL se muestra engrosada y distorsionada.

C.2.5. EN EL EPITELIO BRONQUIOLAR son evidentes los fenómenos proliferativos.

C.3. FASE TARDIA (> 6 meses):

C.3.1. A NIVEL VASCULAR, hay una pérdida de lecho capilar y regeneración de otros nuevos capilares.

C.3.2. A NIVEL ALVEOLAR, es evidente la distorsión de la arquitectura alveolar normal con un mayor descenso del número de neumocitos tipo-I y normalización, en número y morfología, de los neumocitos tipo-II.

C.3.3. EN EL INTERSTICIO ya se aprecia un aumento del colágeno.

C.3.4. LA MEMBRANA BASAL continua mostrándose engrosada y distorsionada.

D. LESION PULMONAR RADIOINDUCIDA:

D. 1. CLINICA.

El síndrome clínico puede ser dividido en dos fases consecutivas (17,62,76,85,101,116,120,154,157):

1) FASE AGUDA O DE NEUMONITIS:

Cursa habitualmente de forma asintomática apareciendo una vez finalizada la radioterapia, tras un período de latencia de dos a diez semanas (69,76,93,173), por lo que es habitualmente descubierta en un control radiológico de rutina. Suele iniciarse con tos productiva o no (raramente hemoptoica), dolor torácico, quebrantamiento general, fiebre y disnea progresiva.

La exploración física suele ser anodina, no obstante, a veces pueden estar presentes signos de consolidación pulmonar sobre el área irradiada. Es frecuente la presencia de radiodermatitis, si bien no se correlaciona con la aparición ni la severidad de la neumonitis (7,16,150).

Esta fase suele durar una semana aproximadamente, decayendo posteriormente su intensidad de forma paulatina durante un mes o más. En contadas ocasiones, la clínica puede iniciarse antes del primer mes, desde la finalización de la radioterapia, siendo ello indicativo, en general, de una mayor afectación pulmonar. Los síntomas pueden variar en su severidad, no existiendo una correlación entre el grado de afectación radiológica y clínica. En algunos casos, con severa afectación pulmonar, puede desarrollarse una insuficiencia respiratoria crónica con fracaso ventricular derecho y establecimiento de un cor pulmonale crónico.

Excepcionalmente puede aparecer de forma fulminante con desarrollo de una insuficiencia respiratoria aguda, rápidamente progresiva, y muerte del paciente (Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto - SDRA). En otras ocasiones, puede desarrollarse de forma insidiosa tras un período de latencia mayor de tres meses.

2) FAFE TARDIA O DE FIBROSIS (154,159,208,209):

Suele cursar generalmente de forma asintomática, aunque algunos pacientes con neumonitis previa extensa e importante afectación funcional pueden presentar tos seca, disnea de esfuerzo y, ocasionalmente, signos de insuficiencia respiratoria crónica y cor pulmonale. Esta fase puede ir precedida o no por la fase de neumonitis.

Mientras la incidencia de neumonitis es, probablemente volumen-independiente, la presentación clínica de la lesión pulmonar radioinducida depende, fundamentalmente, del volumen pulmonar irradiado (9).

Para ROTWELL y cols la incidencia y severidad de la neumonitis se incrementan exponencialmente con el aumento del volumen pulmonar irradiado (174)

D. 2. EVALUACION RADIOLOGICA.

Según WARREN y SPENCER (193) el cambio más precoz, tras la irradiación de un volumen pulmonar, es la aparición de una zona de radiolucencia sobre el área irradiada. Esto puede relacionarse con la afectación vascular precoz, no obstante ello es difícilmente detectado y, habitualmente, las lesiones patológicas subyacentes en la radiolesión pulmonar suelen producir un incremento de la densidad radiológica dentro del volumen pulmonar irradiado (7). Excepcionalmente estos cambios pueden ser encontrados en el pulmón no irradiado (189).

PEREZ ARNAY, GRACIA GARCIA Y PEDRAZA MURIEL (154), en su interesante estudio realizado sobre fibrosis pulmonar radioinducida en 56 pacientes sometidos a radioterapia, en su mayoría por cáncer de mama, describen ampliamente las distintas formas de presentación radiológica de la lesión pulmonar radioinducida. Para estos autores, la neumonitis habitualmente evoluciona hacia fibrosis, con transformación del patrón alveolar inicial en un patrón intersticial con predominio de imágenes lineales y/o nodulares, pérdida de volumen asociada y aparición de engrosamiento pleural. Excepcionalmente puede resolver sin dejar aparentemente lesiones radiológicas y, así mismo, puede ocurrir fibrosis pulmonar con signos previos de neumonitis mínimos o nulos.

La distribución de los cambios radiológicos pulmonares, sugieren que los campos tangenciales son los principales causantes de neumonitis. Esto es así, pues para irradiar la parte más interna (cercana a la cadena mamaria interna) y más externa (línea axilar media), se necesita introducir cada tangencial de forma considerable en estas zonas y angularlas hacia la parte central de la pared costal. La suma de las dos tangenciales produce

isodosis de tratamiento que se ciñen a la parte externa e interna, pero que se introducen en pulmón irradiándolo innecesariamente (168,174). No obstante, el campo supraclavicular y la cadena mamaria interna pueden ser causantes de algunas neumonitis apicales (174).

Radiológicamente, tras la irradiación de un volumen pulmonar, se distinguen dos tipos de hallazgos principales:

1) Incremento en la densidad pulmonar, que puede asumir diferentes tipos de patrones.

2) Hiperinsuflación compensatoria del resto de pulmón no irradiado y/o del pulmón contralateral.

Los patrones radiológicos de neumonitis radioinducida más comunes son (14,66,72,76,83,154,161,172,179,185,199):

1) Infiltrado nodulillar/nodular, o alveolar parcheado en el volumen radiado con incremento homogéneo de la densidad en la región paramediastínica.

2) Area de consolidación, con o sin pérdida de volumen asociada. Puede ser visible un broncograma aéreo siendo muy rara la aparición de cavitación. Raramente ocurre efusión pleural (menos del 5%).

3) En algunos pacientes puede observarse una progresiva reducción del tamaño de los vasos pulmonares, que no tiene que estar necesariamente confinada al área irradiada, si bien esto es más frecuente en la irradiación de áreas hiliares o del mediastino. Otros cambios incluyen bronquiectasias (149).

Cuando la neumonitis progresa hacia la fase de fibrosis aparecen signos directos e indirectos de pérdida de volumen pulmonar como retracción hiliar, desplazamiento traqueal o mediastínico, ascenso del hemidiafragma homolateral, sombras lineales atelectásicas, engrosamiento pleural a nivel de la convexidad e hiperinsuflación compensadora del pulmón contralateral (14,101,154,159,162).

La radiología simple de tórax es un indicador poco sensible para detectar lesiones secundarias a radiación, teniendo una sensibilidad del 55% comparada con la tomografía computarizada (CT)(14). La CT puede poner de manifiesto opacidades lineales paramediastínicas, no visualizadas en la radiología simple, y diferenciar la afectación parenquimatosa periférica de los engrosamientos pleurales. Con la radiología simple de tórax algunas lesiones pueden pasar desapercibidas, ser detectadas más tardíamente o infravalorarse la severidad de la afectación pulmonar (93). A pesar de ello, la radiología simple de tórax correctamente evaluada puede ser de gran ayuda en el diagnóstico y seguimiento de la neumonitis radioinducida.

Habitualmente, las anomalías funcionales suelen ser más profundas y extensas que las aparentemente indicadas por la radiología simple (14,70,93,119,149).

No hemos de olvidar que los hallazgos radiológicos, hasta aquí descritos, no son específicos de la lesión pulmonar radioinducida siendo necesario plantearnos una serie de diagnósticos diferenciales con otras patologías, bastante frecuentes en este tipo de pacientes, como son las infecciones oportunistas sobreañadidas en pacientes inmunocomprometidos (169), las reacciones pulmonares a los agentes quimioterápicos o la afectación metastásica pulmonar (154,170,171,173,204).

**E. FUNCION PULMONAR EN LA
NEUMONITIS RADIOINDUCIDA:
METODOS DE ESTUDIO NO INVASIVOS.**

**E. 1. GAMMAGRAFIA DE VENTILACION
Y/O PERFUSION PULMONAR.**

La gammagrafía pulmonar de perfusión es realizada habitualmente con macroagregados de albumina marcados con ^{99m}Tc (^{99m}Tc -MAA). El acúmulo de la radiactividad en el pulmón puede ser recogido en una gammacámara, siendo la actividad sobre los campos pulmonares proporcional al flujo sanguíneo a través de la red arterial y capilar del pulmón. Puede hacerse un análisis computarizado para obtener la contribución relativa de cada pulmón a la perfusión total. De forma parecida podemos realizar el estudio en la región irradiada, comparándola con el pulmón total para saber su contribución a la perfusión pulmonar total.

Ha sido descrita una fase inicial con aumento de la perfusión pulmonar hacia la 2^a-3^a semanas (7), seguida de una reducción progresiva en la perfusión regional que puede ser detectada precozmente a los 20-60 días postirradiación (7,63,72,102), habiéndose sugerido la medida de la perfusión a los 60 días postirradiación para predecir los cambios posteriores hasta los 300 días. Esto puede ser indicativo de que la lesión vascular es un factor importante en la génesis y evolución de la lesión pulmonar radioinducida en el hombre.

Dado que la lesión pulmonar radioinducida está limitada generalmente al volumen pulmonar irradiado, la medida regional de la ventilación puede revelar mejor las secuelas funcionales que la de la ventilación total. Esta medida regional puede realizarse mediante una gammagrafía de ventilación pulmonar con Xe-133 o con aerosoles de ácido dietileno triamino pentaacético marcados con ^{99m}Tc (^{99m}Tc -DTPA), procesando posteriormente la actividad recogida sobre las regiones de interés (7). Combinando los estudios gammagráficos de ventilación y perfusión, podemos obtener unos índices de flujo sanguíneo por unidad de volumen pulmonar ventilado.

PRATO y cols (162) realizaron mediciones repetidas de la perfusión y de la ventilación pulmonar total y regional, en pacientes irradiadas por carcinoma de mama. Estos autores encuentran una disminución de la perfusión y de la ventilación a partir de la cuarta semana de finalizada la irradiación, siendo significativa en el segundo mes, y alcanzando su máximo unos 100-150 días después de concluida la irradiación. En la mayoría de los casos los defectos de la ventilación son similares a los de la perfusión, pero en algunos el defecto en la perfusión es más extenso que el de la ventilación.

GROTH (80,82), en un grupo de pacientes sometidas a radioterapia por carcinoma de mama, publica una incidencia de neumonitis radiológica del 54% hallando, a los tres meses de su irradiación, un empeoramiento significativo de la ventilación en la porción superior y un descenso del 3% en la actividad total del pulmón irradiado, en el 80% de las pacientes. El estudio de la ventilación regional muestra diferencias significativas entre el pulmón irradiado y el no irradiado. La diferencia es mayor para el cuadrante superior, aunque también es significativa para el cuadrante inferior, respecto de las mismas localizaciones en el pulmón no irradiado.

Las mayores alteraciones en la perfusión son visualizadas al mismo tiempo que las alteraciones de la ventilación, mostrando un marcado descenso en el pulmón irradiado respecto del no irradiado. Estas diferencias son significativamente más pronunciadas en el cuadrante superior que en el inferior (68% y 90% de la actividad inicial en el vértice y pulmón total, respectivamente).

E. 2. ESTUDIO FUNCIONAL RESPIRATORIO.

Se han realizado numerosas evaluaciones de la capacidad funcional pulmonar tras la irradiación, tanto en animales de experimentación como en seres humanos, si bien en estadios precoces de la irradiación los estudios en humanos son escasos. No obstante, varios autores comentan el hecho de que la irradiación en el cáncer de mama afecta a áreas pulmonares periféricas produciéndose una escasa afectación funcional (115). Estos autores apuntan la posibilidad de que la irradiación del mediastino y áreas hiliares, que tiene lugar en la radioterapia de otros tipos de tumores, tenga consecuencias clínicas, radiológicas y funcionales más severas. También indican que, en estos casos, se puede producir denudación del epitelio bronquial con irritación de los receptores a nivel de la vía aérea, pudiendo ser ello el origen de una hiperreactividad bronquial de tipo inespecífico (HBI) (208).

Entre los distintos parámetros de la función pulmonar estudiados, la medida de la capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO) parece ser el test más precoz y fidedigno para detectar la afectación de la membrana alveolocapilar (18). El monóxido de carbono tiene una afinidad por la hemoglobina 200 veces superior al oxígeno, estando limitada su difusión desde el alveolo a los capilares por (7,58,205):

- 1) La resistencia ofrecida por la membrana respiratoria, la cual depende del espesor y área de dicha membrana.
- 2) El volumen capilar pulmonar.
- 3) El volumen alveolar.
- 4) La distribución de la ventilación-perfusión (V/Q).

Se piensa que la disrupción de la membrana respiratoria y/o el daño al endotelio capilar, inducidos por la radiación, reducen la capacidad de difusión del monóxido de carbono a través de dicha membrana. Este test funcional respiratorio puede realizarse mediante la técnica de "single reath", o mediante "rebreathing" de una mezcla de oxígeno y pequeñas cantidades de monóxido de carbono.

EMIRGIL Y HEINEMAN (58), en el año 1961, realizaron un estudio en pacientes irradiadas por carcinoma de mama y encontraron un aumento inicial de la DLCO en estadios precoces, el cual justifican en base a un incremento del volumen de sangre capilar o de la hemoglobina contenida en los capilares.

A partir de la 1^a-3^a semana, de haber finalizado la irradiación, encuentran una disminución de los volúmenes pulmonares con progresiva disminución de la DLCO, compliance, capacidad inspiratoria (IC), volumen residual (RV) y capacidad pulmonar total (TLC) sin modificación de la relación RV/TLC (índice de Hurtado-IH), así como un descenso de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) en reposo.

Para estos autores los cambios funcionales son precoces e irreversibles, aparecen antes que haya manifestaciones clínicas y/o radiológicas, y existe una escasa correlación entre los hallazgos clínicos y las modificaciones de la función pulmonar. Los cambios secundarios a la irradiación de la pared torácica contribuyen poco a las alteraciones funcionales objetivadas.

Unos pocos años después TEATES (205), en un estudio realizado en perros, informa de amplias variaciones histopatológicas, radiológicas y funcionales de un animal a otro, incluso dentro del mismo pulmón, para dosis similares de radiación. En las fases precoces del estudio encuentra distintos comportamientos para la DLCO diferenciando:

- Un primer grupo con un aumento de la DLCO, estadísticamente significativo, hacia la 1^a-3^a semana del inicio de la irradiación y un posterior declinar suave hasta la sexta semana.

- Un segundo grupo, con un comportamiento totalmente distinto, que muestra un marcado incremento de todos los parámetros del estudio funcional respiratorio hacia la 3^a-6^a semana del inicio de la irradiación, con retorno a valores basales a las diez semanas.

El aumento de la DLCO puede no ser explicado con seguridad, pudiendo justificarse en base a un aumento del volumen de los capilares y de la superficie capilar de intercambio, que pueden estar presentes en el estadio hiperémico de la inflamación aguda. Tras esta fase inicial acontece una caída de la DLCO, siendo improbable que el factor causante de esta reducción sea un bloqueo alveolo-capilar implicándose otros factores como la desacomodación V/Q, la disminución de la ventilación alveolar y la reducción de la perfusión. Con excepción de la DLCO, el resto de los parámetros no muestran modificaciones significativas hasta la sexta semana postirradiación. La función pulmonar no retorna a la normalidad durante el tiempo del estudio (31-33 semanas).

RAKOVEC y cols encuentran, en pacientes irradiadas por carcinoma de mama, una disminución de la capacidad vital lenta (SCV), RV y DLCO (164). Estos autores estiman que, en las fases precoces la caída de la DLCO se debe principalmente a la afectación de la membrana alveolocapilar, mientras que postirradiación la caída de la perfusión y las alteraciones V/Q son las principales causantes de la disminución de la DLCO.

GROSS (76) comunica una caída en los valores de la DLCO hacia la 4^a-11^a semana, que persiste durante 6-18 meses, retornando posteriormente a la normalidad. A partir de la 11^a semana del inicio de la irradiación, los volúmenes pulmonares muestran una disminución paralela en todos los compartimientos. Este declinar es progresivo y persiste durante años (44). Si el volumen pulmonar irradiado es lo suficientemente grande puede aparecer hipoxemia, no aconteciendo habitualmente hipercapnia. También observa una caída de la compliance hasta un 50-75% de los valores prerradioterapia, siendo ello secundario a la afectación parenquimatosa y no a la afectación de la caja torácica.

Para KAUFMAN y cols (108) los cambios funcionales radioinducidos son más precoces que los radiológicos y no están relacionados, mostrando un declinar suave entre el primero y tercer mes postirradiación.

Este autor encuentra una caída significativa en el flujo espiratorio forzado entre el 25-75% de la capacidad vital (FEF₂₅₋₇₅) en los primeros tres meses, y del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y SVC a partir

del 3^{er} mes. Así mismo, el valor de la DLCO es mínimo entre el 3^{er}-6^o mes y después inicia una mejoría.

En los tres meses siguientes a la irradiación suelen existir grandes cambios en los valores de la DLCO, pero grandes ascensos van seguidos de grandes descensos.

La edad no parece afectar al binomio radioterapia/afectación funcional, no existiendo evidencia de que los cambios sean reversibles.

FROLICH (67) encuentra una caída máxima de la DLCO (54%) a los 50 días de finalizar la irradiación.

GROTH y cols (80) publican, en un grupo de pacientes irradiadas por cáncer de mama, una caída de los valores de la TLC, SVC y DLCO, siendo sus modificaciones mayores que las alteraciones de la ventilación o perfusión.

E. 3. ESTUDIO DE LA MEMBRANA ALVEolocAPILAR.

E. 3. 1. BASES ESTRUCTURALES.

El término " membrana alveolocapilar " define la barrera mecánica existente entre el aire contenido en los alveolos y la sangre de los capilares. El tejido conectivo intersticial, que separa las células epiteliales alveolares de las células endoteliales capilares, es identificado como tercer componente básico del espacio tisular que constituye la barrera aire-sangre (64).

Nuestro propósito, en este apartado, es evaluar las características estructurales y fisiológicas específicas de esta BARRERA ALVEOLOCAPILAR (BAC), que están asociadas con los fenómenos de transporte de fluidos y solutos desde el lecho capilar al alveolo y viceversa, y que constituyen las bases para una mejor comprensión de este estudio.

E.3.1.A. BARRERA MICROVASCULAR.

El concepto " microvascular ", se refiere a los vasos sanguíneos a través de los cuales los fluidos y solutos fluyen por el pulmón. Este es más apropiado que el término " capilar ", pues el intercambio de fluidos también se produce desde las pequeñas arteriolas y vénulas, además de desde los capilares (64).

El endotelio microvascular es una barrera relativa y normalmente, el balance de fuerzas causa un flujo de fluidos y proteínas desde el espacio microvascular al espacio intersticial. Debido a su gran superficie, la

mayor parte del intercambio de fluidos y proteínas ocurre en la red capilar que recorre las paredes alveolares, pero también puede ocurrir a través de los capilares de las *esquinas alveolares* y de las pequeñas vénulas y arteriolas intersticiales (64).

Los mecanismos de filtración de fluidos y proteínas desde el espacio microvascular al intersticio no son bien conocidos, habiendo sido propuestas tres vías (184):

1) Movimiento transcelular, esto es, a través de la membrana y citoplasma de las células endoteliales. Así pasan el agua, pequeños solutos no polares y solutos liposolubles. La contribución de esta vía al flujo total es desconocida.

2) A través de las uniones intercelulares. Esta es la principal vía para el flujo de fluidos y proteínas a través de la barrera microvascular (180). Las uniones intercelulares incluyen:

a) *Uniones estrechas o " poros ", que tienen un diámetro de 40-60 Å y permiten el paso de agua y solutos no liposolubles.*

b) *Uniones anchas, que tienen un diámetro de 200 Å. Son uniones interendoteliales de tipo " zonulae occludentes ", y permiten el paso de macromoléculas.*

c) *Uniones complejas, que permiten la difusión lateral de lípidos hidrófobos disueltos en la membrana celular.*

3) Transporte vesicular cuya importancia es, probablemente, escasa.

En situaciones normales la permeabilidad de la barrera microvascular dependerá, en gran medida, de las dimensiones moleculares. Aquellas moléculas con peso molecular (P_m) > 90.000 serán detenidas en las uniones, mientras que aquellas otras con $P_m < 10.000$ pasarán a su través. No obstante, las dimensiones de las uniones están influenciadas por las presiones hidrostáticas y con presiones elevadas los poros se estiran y permiten escapes de proteínas.

Este concepto de FISHMAN de " poros distensibles ", tiende a indeterminar las diferencias entre el edema pulmonar por aumento de presión y el edema por aumento de permeabilidad (63,64).

E.3.1.B. ESPACIO INTERSTICIAL

Tras atravesar la barrera microvascular los fluidos y proteínas alcanzan el intersticio pulmonar. En él vamos a diferenciar dos compartimientos que están interconectados entre sí:

- 1) El intersticio que rodea a la pared alveolar, o perimicrovascular.
- 2) El tejido conectivo laxo que rodea los bronquios y vasos sanguíneos, o peribroncovascular.

A nivel del espacio intersticial alveolar, los capilares se disponen excéntricamente conformando en el tabique alveolar un lado " grueso " y otro " delgado ", con características funcionales distintas (221):

El lado grueso (figura 8) tiene una función de soporte y de intercambio de fluidos y proteínas, distinguiéndose en él cinco capas que separan el aire alveolar de la sangre: *epitelio alveolar, membrana basal epitelial, intersticio* (formado por mucopolisacáridos en un gel de ácido hialurónico, fibroblastos, y una malla de fibras de tejido colágeno y elastina), *membrana basal endotelial y endotelio microvascular.*

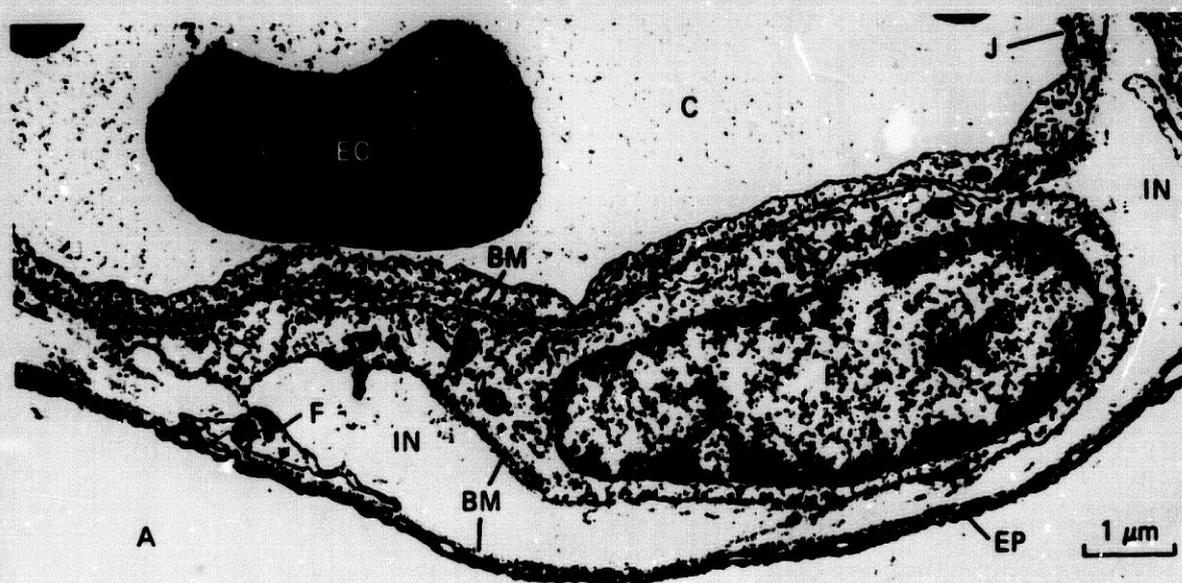


Figura 8. P = pericito capilar. C = capilar. EC = eritrocito. BM = membrana basal. U = unión intercelular. A = alveolo. IN = intersticio. EN = endotelio. EP = epitelio.

El lado delgado (figura 9), no mide más de 300-500 Å, interviene en el intercambio gaseoso y está constituido por tres capas: *epitelio alveolar, membrana basal común y endotelio microvascular.*

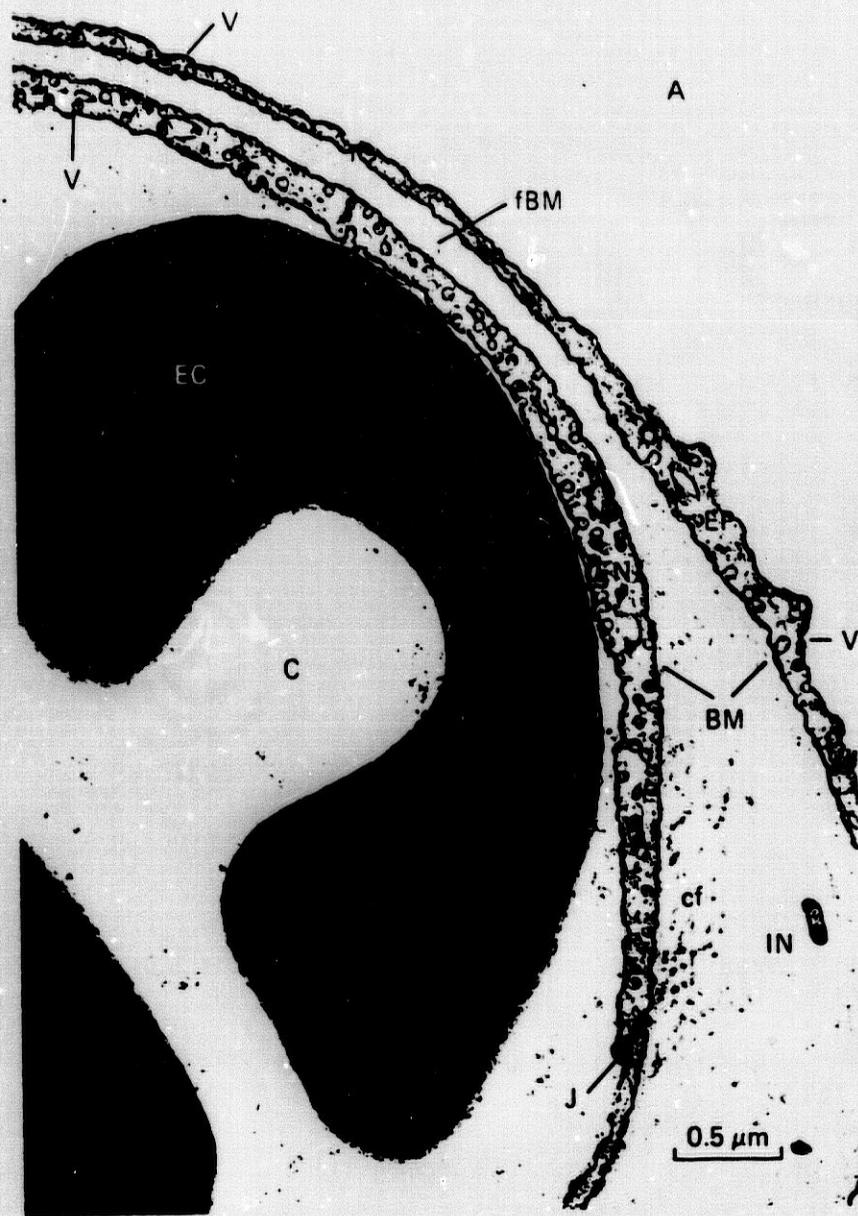


Figura 9. EC = eritrocito. cf = fibrillas colágenas. V = vesículas pinocitóticas en el endotelio (EN) y en el epitelio (EP). IN = intersticio. C = capilar. A = alveolo. J = unión intercelular. BM = membrana basal. fBM = membranas basales fusionadas.

El acúmulo de fluidos y proteínas se produce fundamentalmente en el lado grueso, preservándose de esta forma el intercambio gaseoso. Los fluidos y proteínas extravasados al intersticio son drenados a través de los capilares linfáticos hacia el conducto torácico. Estos,

comienzan a nivel de los conductos alveolares y bronquiolos respiratorios, no existiendo a nivel de los septos alveolares. Poseen una luz mayor que los capilares sanguíneos, una membrana basal discontinua o ausente, células endoteliales de revestimiento con muchas uniones intercelulares laxas y, cada 1-2 mm, unas válvulas unidireccionales.

El drenaje se produce gracias a tres mecanismos (221):

1) Diferencias de presión hidrostática: La presencia de un gradiente de presión hidrostática desde el intersticio alveolar, influido por la presión alveolar, hacia el intersticio extraalveolar, expuesto a una presión más negativa dependiente de la presión pleural, favorece la absorción de líquido alveolar aún sin la presencia de fuerzas osmóticas. Este gradiente de presión origina un flujo de fluidos desde el intersticio perimicrovascular hacia el intersticio peribroncovascular e hilar, previniéndose así la acumulación de líquido en el área de intercambio gaseoso (56).

2) Contracción de la musculatura de los vasos linfáticos.

3) " Acción de bombeo " originada por los movimientos respiratorios.

Otro mecanismo mediante el cual se intenta mantener al alveolo " idealmente seco " , es gracias a la capacidad de almacenamiento de líquidos que posee el tejido conectivo laxo peribroncovascular.

E.3.1.C. BARRERA ALVEOLAR.

La barrera alveolar consiste en un epitelio continuo compuesto por las extensiones citoplasmáticas delgadas (0.1 a 0.3 μm de espesor) de los neumocitos tipo-I con interposición, a intervalos irregulares, de neumocitos tipo-II.

Los neumocitos tipo-I son células escamosas que cubren un 95% de la superficie alveolar y los neumocitos tipo-II el 5% restante.

Los neumocitos tipo-II son unas células cuboidales responsables de la síntesis del surfactante pulmonar, sirviendo también para regenerar el epitelio alveolar lesionado (65,222).

El epitelio alveolar tiene unos poros para la difusión de solutos con un radio estimado de 6-10 \AA y las uniones interepiteliales son de la variedad compacta, del tipo " zonulae occludentes " (46,56). Por ello la difusión de pequeños solutos a través de dicho epitelio es lenta, y funcionalmente es impermeable para las macromoléculas.

TAYLOR y cols (203), estiman que los poros del endotelio capilar son diez veces mayores que los del epitelio alveolar. JONES y cols (104), demuestran que un 90% de la resistencia al paso de solutos hidrofílicos a través de la membrana alveolocapilar se produce a nivel

del epitelio alveolar. Esta escasa permeabilidad sugiere que, la mayor parte de los fluidos y proteínas transportados a través de esta barrera lo son de forma transcelular (221,222), y que la barrera alveolar es el principal obstáculo para el transfer de moléculas hacia el alveolo. De esta forma, la barrera alveolar actúa como factor protector frente a la ultrafiltración de fluidos desde el intersticio hacia los espacios alveolares (74,203). Cuando la proporción de líquido filtrado supera la capacidad de drenaje del sistema linfático y la de almacenamiento del intersticio peribroncovascular, entonces, ocurre edema alveolar. Inicialmente aparecen pequeñas cantidades de líquido en las esquinas de los alveolos y posteriormente, estos son rellenados individualmente.

Este proceso de inundación alveolar no es completamente bien conocido habiendo sido propuestas dos hipótesis:

1) **Teoría del escape directo (55)**, según la cual fluidos y proteínas penetran en los espacios aéreos a través de las uniones interepiteliales. Estos espacios son muy estrechos y se necesitaría una lesión del epitelio alveolar para explicar su rápida apertura.

2) **Teoría del rebosamiento (125,126,197,217)**, según la cual fluidos y proteínas penetran en los espacios aéreos desde un punto de escape a nivel de la vía aérea terminal. La unión broncoalveolar centrolubulillar sería el punto de escape más probable.

**E. 3. 2. FISILOGIA DEL INTERCAMBIO
DE FLUIDOS Y SOLUTOS.**

Las fuerzas que gobiernan el movimiento de fluidos a través de las barreras biológicas pulmonares son las mismas que las del resto del organismo. Hace ya aproximadamente cien años ERNEST STARLING fue el primero en reconocer, que el flujo de fluidos hacia el espacio intersticial es determinado por el balance entre las fuerzas hidrostáticas y osmóticas que actúan a ambos lados de una barrera semipermeable.

El desarrollo de su hipótesis, a la luz de conocimientos más actuales, por STAUB (75,198) ha demostrado que el flujo de fluidos es el producto de la diferencia de presiones a ambos lados de la barrera por la conductancia de la misma (permeabilidad).

En la BAC vamos a estudiar la barrera microvascular, la alveolar y, así mismo, definiremos para esta barrera los denominados " factores de seguridad o antiedema ".

E.3.2.A. BARRERA MICROVASCULAR.

El flujo neto de fluidos a través de la barrera microvascular es descrito por la ecuación de STARLING (64):

$$Q_f = K[(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma(\pi_{mv} - \pi_{pmv})] \text{ donde,}$$

- Q_f , es el flujo neto transvascular de fluido.
- K , o conductancia líquida, define la permeabilidad de la barrera microvascular a los líquidos por unidad de área de barrera filtrante. Este coeficiente de filtración o de permeabilidad:
 - .. Es una propiedad intrínseca de la barrera, y viene definida por la estructura y función de las células endoteliales.
 - .. Está influenciado por las proteínas plasmáticas y el Ca^{++} (224).
 - .. Es razonablemente bajo para los líquidos, ya que la cantidad de líquido filtrado es muy escasa en relación con la gran superficie de intercambio.
- P_{mv} , es la presión hidrostática microvascular (luz microvascular).
- P_{pmv} , es la presión hidrostática perimicrovascular (intersticio perimicrovascular).
- σ , o coeficiente de reflexión osmótica de la barrera microvascular, y define la efectividad de la barrera para evitar el paso de solutos a su través:
 - .. Toma valores en rango de cero a uno (cero para aquellos solutos que pasan libremente como los electrolitos, y uno para aquellos que son retenidos totalmente en la luz microvascular).
 - .. Es directamente proporcional al radio del soluto.
 - .. Sus valores son modificables por la forma geométrica y la carga eléctrica del soluto.

Como las proteínas son los solutos "osmóticamente activos" efectivos en mayor concentración, el coeficiente de reflexión es una medida de la dificultad que opone la barrera microvascular a su paso. El coeficiente normal de reflexión osmótica para el total de las proteínas en el hombre es al menos de 0.8 (54).
- π_{mv} , es la presión osmótica microvascular.
- π_{pmv} , es la presión osmótica perimicrovascular.

Dado que todas las presiones impulsoras de la ecuación de STARLING no pueden ser medidas en el lugar de intercambio de fluidos, el cálculo de " K " es difícil de evaluar (54).

El flujo neto de solutos es más complicado ya que estos se mueven a través de la barrera por difusión, en base a su diferente concentración a ambos lados de la barrera, y por convección (64):

$$Q_s = w(\pi_{mv} - \pi_{pmv}) + (1 - \sigma)CQ_f \quad \text{dónde,}$$

- Q_s , es el flujo neto de soluto.
- w , es el coeficiente de permeabilidad de la barrera para ese soluto.
- C , es la concentración molar media de solutos fuera de la barrera microvascular.

Hay una ecuación distinta para cada soluto que tenga diferente concentración a cada lado de la barrera microvascular.

El transporte de solutos y fluidos está estrechamente ligado y es interdependiente (130). Las fuerzas que gobiernan el movimiento de fluidos y solutos en el pulmón son básicamente las fuerzas hidrostáticas y las fuerzas osmóticas. No obstante, hay que considerar también las fuerzas elásticas y la tensión superficial alveolar. Desafortunadamente los valores de algunas de ellas son desconocidos. Las fuerzas elásticas, generadas por las fibras elásticas y colágenas del intersticio pulmonar y por las fuerzas tensionales de los vasos, bronquios y otras estructuras, equivalen aproximadamente a +2 mmHg.

E.3.2.A.1) FUERZAS HIDROSTATICAS.

1. Presión hidrostática microvascular (Pmv):

La Pmv es la principal fuerza causante de exudación de fluidos en el pulmón. Ha sido medida recientemente por micropunción en mamíferos, encontrándose muy próximas a las predicciones teóricas realizadas estimando que la Pmv, a nivel de la zona III de WEST (63,223), es igual a la presión en aurícula izquierda (PAI) más el 40% de la diferencia entre la presión en arteria pulmonar (PAP) y la PAI (64). Para la Pmv sabemos que existen unos gradientes, desde los vértices a las bases o " gradiente vertical ", y un gradiente a lo largo de los vasos o " gradiente longitudinal " (63).

a) Gradiente vertical de la Pmv: Como la altura del pulmón es de unos 30 cms., existe un gradiente de presión desde los vértices hacia las bases donde la Pmv es mayor. En función de ello se diferencian cuatro zonas que son representadas en la figura 10 (63,223). Aún cuando la filtración de fluidos y solutos es mayor en las bases que en los vértices, en condiciones normales, no hay un gradiente regional en el contenido de agua pulmonar extravascular. Esto es así debido al incremento del flujo linfático hacia las bases pulmonares. Cuando ocurre edema por aumento de la Pmv la acumulación de fluidos es mayor en las bases, donde la Pmv es mayor. En los vértices, aunque la presión alveolar (PA) exceda las Pmv de entrada y salida (presión arterial - Pa - y presión venosa - Pv -) y los capilares de las paredes alveolares estén comprimidos, también se filtran fluidos desde los vasos extrapulmonares (vasos de las esquinas).

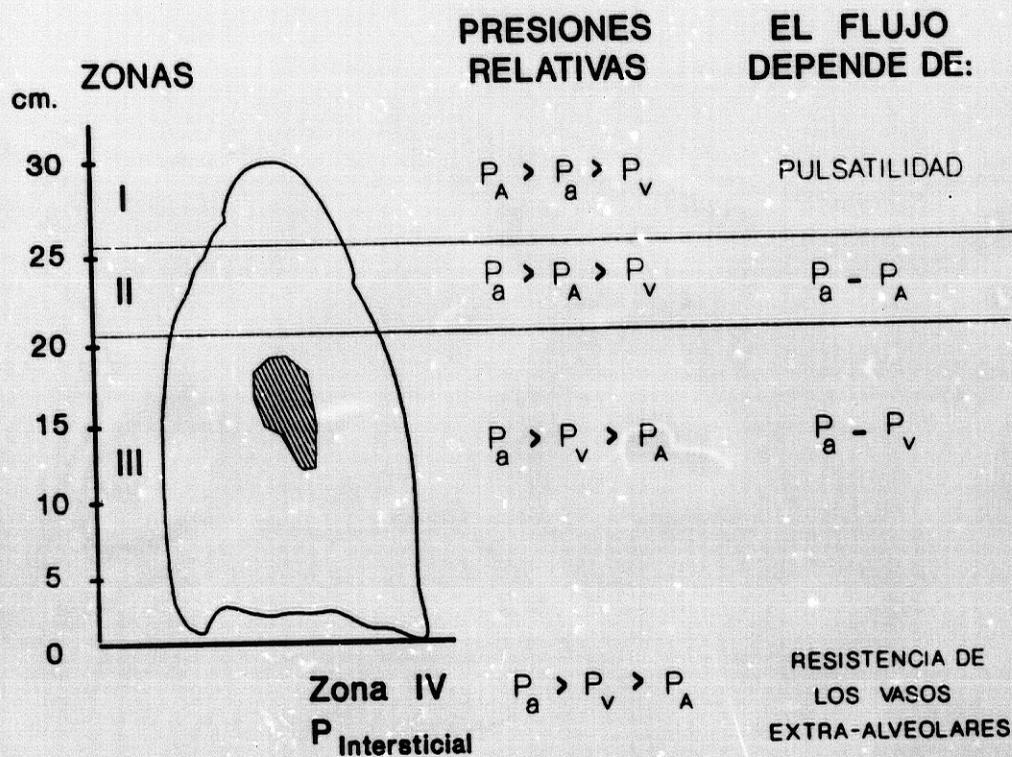


Figura 10.

b) Gradiente longitudinal de la Pmv: Las presiones varían a lo largo del lecho vascular en rangos que van desde presiones próximas a la PAP, en arteriolas extraalveolares, a presiones cercanas a la PAI, en vénulas extraalveolares. Contrariamente a lo que ocurre en la circulación sistémica, alrededor del 45% de la caída de la presión total ocurre a través de los capilares de la pared alveolar, y casi toda la resistencia al flujo se debe a las arteriolas de 50μ y vénulas de 200μ . La resistencia al flujo sanguíneo es baja en arterias y venas pulmonares.

2. Presión hidrostática perimicrovascular (Ppmv):

La presión hidrostática perimicrovascular (Ppmv), o presión hidrostática extravascular, nunca ha sido medida directamente en las zonas de intercambio de fluidos. Recientemente han sido medidas en perros (19) las presiones hidrostáticas intersticiales en las uniones de los septos alveolares, en la adventicia de las pequeñas vénulas y en el hilio, demostrándose un "gradiente longitudinal" en la presión hidrostática, desde el intersticio perimicrovascular hacia el hilio, que favorecería el flujo de fluidos en esa dirección.

Para una presión alveolar de 5 cms. de agua la presión hidrostática, relativa a la presión pleural, es mayor en los septos alveolares (+1), intermedia en la adventicia venular (0) y menor en el hilio (-2). Según estos datos, la presión hidrostática en el intersticio de la pared alveolar es igual que la presión alveolar o levemente subatmosférica. También hay que tener presentes las presiones tisulares, pues pueden influenciar las presiones de los fluidos en los tejidos y, por tanto, el flujo de fluidos a su través.

En el edema pulmonar se encuentran Ppmv más elevadas (2-3 cms.) pero el gradiente longitudinal alveolohiliar está preservado, quizá por stress mecánico (mayor presión tisular).

Para la Ppmv no ha podido ser demostrado un gradiente vertical ya que no existe en el intersticio pulmonar una columna de fluido continua (12).

La presión que origina la filtración de fluidos desde la microvasculatura al intersticio, es la resultante de la diferencia entre la presión hidrostática microvascular y la hidrostática perimicrovascular, denominándose "presión hidrostática transvascular".

$$P_{tv} = P_{mv} - P_{pmv}$$

E.3.2.A.2) FUERZAS OSMOTICAS.

1. Presión osmótica microvascular (π_{mv}):

Las fuerzas osmóticas se oponen a las hidrostáticas en las zonas de intercambio de fluidos. Como las moléculas más pequeñas pasan sin dificultad a través de la barrera microvascular, y tienen igual concentración a ambos lados, las fuerzas osmóticas a nivel de esta barrera serán generadas por las proteínas plasmáticas y otras macromoléculas (64).

La π_{mv} está relacionada no solamente con la concentración total de proteínas, sino también con la fracción de albúmina. Para una fracción de albúmina de 0.55 y unas proteínas totales de 7 grs/dl la π_{mv} es de 24 mmHg (1.3 mOsm). Dado que la filtración en el pulmón es pequeña, comparada con el flujo sanguíneo, no hay normalmente un gradiente longitudinal para la π_{mv} .

2. Presión osmótica perimicrovascular (π_{pmv}):

La presión osmótica perimicrovascular (π_{pmv}) es la presión generada por las proteínas extravasadas al intersticio perimicrovascular. Esta no ha sido directamente medida pero se asume que, para una concentración de proteínas próxima a la de la linfa y utilizando iguales premisas que para el cálculo de la π_{mv} , la π_{pmv} es de 14.5 mmHg (165,198). Existe un " gradiente vertical decreciente " de los vértices a las bases, ya que la composición del filtrado puede variar en función de la Ptv.:

1) En los vértices o vénulas extraalveolares, donde la Pmv es baja, hay escasa filtración de fluidos siendo altas la concentración de proteínas y la π_{pmv} .

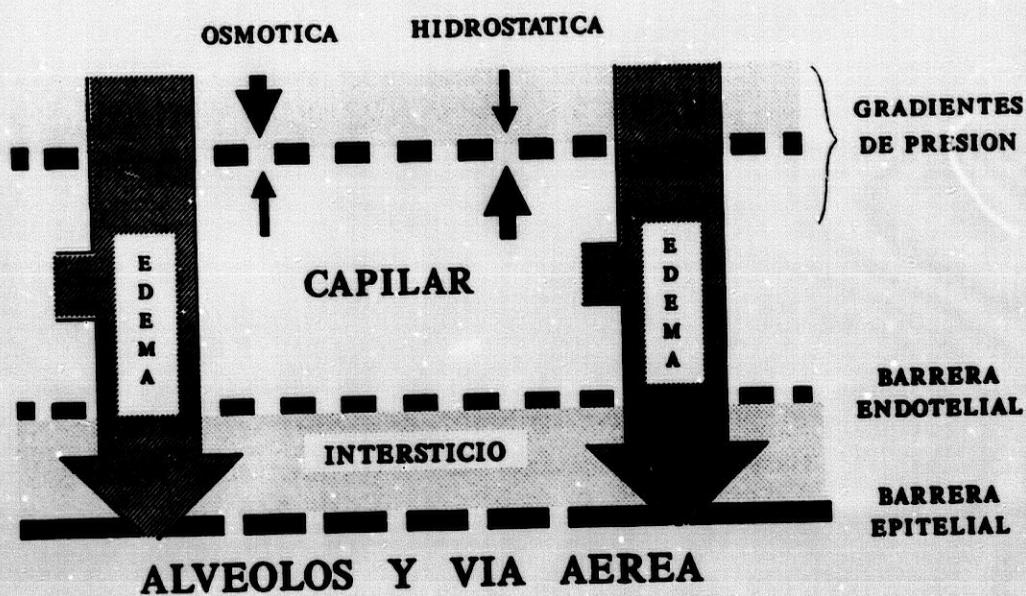


Figura 11.

2) En las bases pulmonares o arteriolas extraalveolares, donde la P_{mv} es alta, hay mayor filtración de fluidos y por tanto la concentración de proteínas y la π_{pmv} son menores.

" La presión osmótica transvascular " (π_{tv}) se opone a la presión hidrostática transvascular (P_{tv}) a nivel de la barrera microvascular.

$$\pi_{tv} = \pi_{mv} - \pi_{pmv}$$

En la figura 11 se representa de forma esquemática la formación del edema pulmonar. El trasiego de fluidos y proteínas a través del endotelio capilar pulmonar es proporcional al balance entre las fuerzas osmóticas e hidrostáticas que actúan a ambos lados de dicha membrana endotelial, y de su permeabilidad.

E.3.2.B. BARRERA ALVEOLAR.

Esta barrera es menos conocida que la microvascular. El flujo neto de fluidos es descrito por la ecuación de STARLING para esta barrera (64):

$$Q_{Af} = K_A[(P_{if} - P_{alv}) - \sum \sigma_{As}(\pi_{if_s} - \pi_{alv_s})] \text{ donde}$$

- Q_{Af} , es el flujo neto de fluido filtrado hacia el alveolo.
- P_{if} , es la presión hidrostática intersticial en el área de intercambio.
- P_{alv} , es la presión hidrostática alveolar.
- π_{if_s} , es la presión osmótica intersticial para cada soluto en el área de intercambio.
- π_{alv_s} , es la presión osmótica para cada soluto en el alveolo.
- K_{Af} , es la conductancia de la barrera alveolar, o coeficiente de permeabilidad. Esta conductancia es muy baja para los fluidos, próxima a cero, ya que normalmente hay solo una fina película de fluido en la superficie alveolar. Este fluido puede ser filtrado por transporte activo a través de los neumocitos tipo-II, o fluir al alveolo desde la vía aérea.
- σ_{As} , es el coeficiente de reflexión osmótica para cada soluto en el alveolo. Este es igual o próximo a uno para todos los solutos, ya que incluso los electrolitos ven dificultado su paso a través de esta barrera (53).

Para los solutos la ecuación es algo más compleja (64):

$$Q_{As} = w_A(\pi_{if} - \pi_{alv}) + (1 - \sigma_A)C_A Q_{Af} \text{ donde,}$$

- Q_{As} , es el flujo neto de solutos hacia el alveolo.
- π_{if} , es la presión osmótica en el intersticio.
- π_{alv} , es la presión osmótica en el alveolo.
- w_A , es el coeficiente de permeabilidad o conductancia de la barrera alveolar para ese soluto.
- σ_A , es el coeficiente de reflexión osmótica de la barrera alveolar.
- C_A , es la concentración molar media del soluto dentro del alveolo.

Las presiones hidrostáticas y osmóticas que actúan a través de la barrera alveolar no han sido estudiadas tan profundamente como las de la barrera microvascular (43).

E.3.2.B.1) FUERZAS HIDROSTATICAS.

1. Presión hidrostática intersticial (P_{if}):

Es una presión que está influenciada por la tensión superficial alveolar (TSA) y cuyos valores pueden fluctuar, desde la presión alveolar de cierre hasta las presiones más negativas de las uniones de los septos alveolares. La reducción de la tensión en la superficie aire-liquido reduce la P_{if} .

2. Presión hidrostática alveolar (P_{alv}):

Es debida a la presión de los fluidos de la hipofase alveolar y depende de la curvatura del alveolo y de su tensión superficial.

E.3.2.B.2) FUERZAS OSMOTICAS.

1. Presión osmótica intersticial (π_{if}):

Como el epitelio alveolar es virtualmente impermeable, incluso para moléculas realmente pequeñas, la π_{if} efectiva es debida en su mayor parte a los electrolitos siendo próxima a la presión osmótica del plasma = 280 mOsm > 5000 mmHg.

2. Presión osmótica alveolar (π_{alv}):

Sus valores no son conocidos. No obstante, como habitualmente no tiene lugar un flujo neto de fluidos y proteínas a través de la barrera alveolar, las fuerzas hidrostáticas han de ser equilibradas aproximadamente por las fuerzas osmóticas y, por lo tanto, la presión osmótica ejercida por el líquido alveolar debe diferir al menos en 1 mOsm de la π_{if} .

E.3.2.B.3) TENSION SUPERFICIAL ALVEOLAR.

La tensión superficial alveolar (TSA), es una fuerza que se origina en la superficie de contacto entre la hipofase y el gas alveolar. Esta fuerza se ve reducida gracias a la interposición entre ambas superficies de una fina película de surfactante, disminuyendo desde una presión positiva de 8-10 mmHg hasta una presión negativa de 1-3 mmHg cuando el alveolo se insufla. El surfactante pulmonar reduce la tensión superficial entre el epitelio alveolar y el aire, impidiendo el colapso de las unidades alveolares durante la espiración y permitiendo su insuflación rápida durante la inspiración. Esta modificación dinámica de la TSA basta para estabilizar los alveolos y mantener el equilibrio de fluidos entre capilares, intersticio y alveolos (71).

" No se dispone en la actualidad de suficiente información para describir los fenómenos de membrana a nivel de la barrera alveolar ".

E.3.2.C) FACTORES DE SEGURIDAD.

El grupo de factores que tienen en común la protección del pulmón evitando el desarrollo de edema alveolar, y así preservar el intercambio gaseoso, han sido denominados factores de seguridad (64). A continuación pasamos a explicarlos sucintamente:

1. Baja conductancia de la barrera epitelial alveolar para fluidos y solutos, la cual origina una fuerza osmótica que favorece la absorción de agua en el intersticio más que la filtración hacia el alveolo. Cuando ocurre edema, la conductancia disminuye aún más por hinchazón de las células epiteliales alveolares (178).

2. Sistema linfático.

3. Gradiente de presión intersticial alveolohiliar.

4. La compliance:

a) *Del intersticio peribroncovascular, en el que puede acumularse gran cantidad de líquido extravasado, antes de que ocurra edema intersticial.*

b) Del intersticio perimicrovascular, donde incrementos en el volumen intersticial originan pequeñas elevaciones en la Ppmv, y sólo cuando este incremento es manifiesto se producen grandes aumentos en la Ppmv. Este hecho mantiene la Pif idóneamente baja.

5) La baja tensión superficial alveolar.

6) Las propiedades de la barrera microvascular:

a) La baja permeabilidad de esta barrera a las proteínas.

b) La presión osmótica microvascular, debida a la concentración de proteínas plasmáticas.

c) El factor osmótico de seguridad: Cuando hay edema por aumento de la Pmv, se produce una mayor filtración de agua que de proteínas debido a la baja conductancia de la barrera microvascular para las proteínas. Esto origina una "expansión del intersticio" y una dilución de las proteínas con disminución secundaria de la π_{pmv} y, por tanto, un aumento de la π_{tv} que se opondrá al aumento de la Pmv. Este factor solo actúa si la barrera está indemne, ya que, cuando la barrera está lesionada aumenta la conductancia (K) y disminuye el coeficiente de reflexión (σ) haciendo que este factor osmótico de seguridad, al pasar fácilmente las proteínas desde los espacios vasculares al intersticio, sea nulo (64).

**E. 3. 3. ESTUDIO ISOTOPICO:
ACLARAMIENTO PULMONAR
DE SOLUTOS AEROSOLIZADOS.**

Los principales métodos para evaluar la permeabilidad de la barrera alveolocapilar (BAC) son invasivos. No obstante, en la actualidad disponemos de técnicas no invasivas para la evaluación precoz de la lesión de la BAC, siendo la más extendida la gammagrafía pulmonar mediante aerosolización de ácido dietileno triamino pentaacético marcado con ^{99m}Tc (^{99m}Tc -DTPA).

El estudio pulmonar mediante inhalación de radioaerosoles fue desarrollado independientemente por TAPLIN y POE, y PIRCHNER (figura 12) e introducido en 1965 como un proceder diagnóstico útil para estimar las anormalidades regionales de la ventilación y para localizar zonas con parcial o completa obstrucción de la vía aérea (86,87,191). Desde entonces, el aclaramiento de ^{99m}Tc -DTPA ha sido bien caracterizado como una exploración que detecta y cuantifica alteraciones en la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar, mediante la detección de un aumento en el flujo transvascular de fluidos a su través, siendo considerado un indicador de la integridad de la barrera alveolocapilar (22,37,43,48,51,54,60,71,105,107,143,166).

Dado que el flujo transvascular de fluidos dentro del pulmón puede ser anormal mucho antes de que la lesión pulmonar sea evidente clínica y radiológicamente, la medida de dicha integridad mediante aerosolización de solutos marcados, puede ser de gran ayuda para la detección precoz y control evolutivo de muchas enfermedades pulmonares inflamatorias.

ESQUEMA DE SISTEMA PRIMARIO PARA AEROSOLIZAR ^{99m}Tc -DTPA

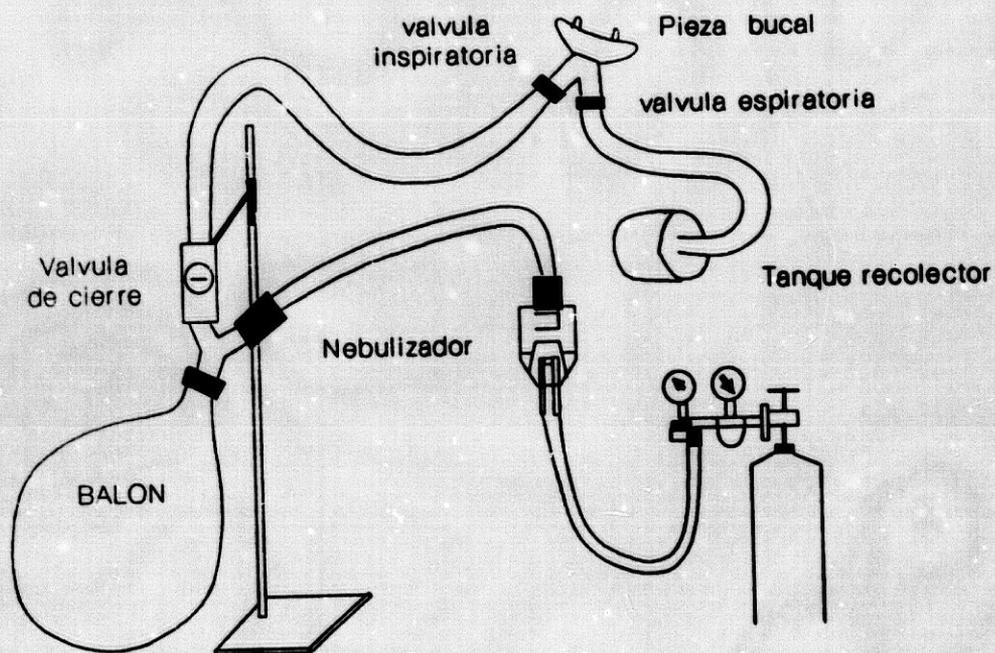


Figura 12.

EFFROS Y MASON, en 1983 (54), demuestran que el aclaramiento de partículas solubles a través de la BAC tiene la siguiente fórmula:

$$C/C_0 = e^{-(PS/V)t} \quad \text{donde,}$$

- C_0 , es la concentración inicial en los espacios alveolares.
- C , concentración tras un intervalo de tiempo t .
- P , permeabilidad de la membrana.
- S , superficie de la membrana.
- V , volumen de distribución del aerosol.

En este mismo año fue autorizada, por la " Nuclear Regulatory Commission ", la utilización de aerosoles de ^{99m}Tc -DTPA para estudios en humanos de la ventilación pulmonar y de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar (2).

BOURKE y cols (22), concluyen que el aclaramiento epitelial del ^{99m}Tc -DTPA (RC-DTPA) a través de la BAC es un estimador indirecto de la permeabilidad de dicha barrera, derivando su particular valor de la sensibilidad para detectar, en estadios precoces, la afectación del epitelio alveolar en diversos procesos inflamatorios pulmonares.

DOLOVICH y cols (48) afirman además, que la medición de la permeabilidad de la BAC no solo es un índice objetivo de lesión pulmonar sino también de reparación celular.

E.3.3.A. GENERADORES DE AEROSOLES.

El depósito de partículas aerosolizadas mediante un generador en el tracto respiratorio humano, o en diferentes regiones del tracto respiratorio, dependen de las características físicas de las partículas (tamaño, densidad, forma geométrica y carga eléctrica), de la estructura morfométrica de las vías aéreas y del patrón ventilatorio del sujeto (volumen corriente, flujos respiratorios y frecuencia respiratoria) (13,23,59,84, 86,109,134,167,195,196,200).

Generalmente, para partículas aerosolizadas con un diámetro másico aerodinámico medio $\leq 2 \mu\text{m}$ que son inhaladas lentamente mediante un ciclo respiratorio largo, el depósito ocurre principalmente en los alveolos (196). Aproximadamente un 75% de las partículas aerosolizadas se depositan en bronquiolos, conductos alveolares y alveolos, sugiriendo ello que el RC-DTPA refleja fundamentalmente la permeabilidad epitelial de las unidades pulmonares terminales (109).

Durante muchos años, el factor principal que ha limitado la utilización de los radioaerosoles para el estudio de la ventilación pulmonar y de la permeabilidad de la barrera alveolocapilar, ha sido la imposibilidad para conseguir aerosolizados de partículas $< 2 \mu\text{m}$ capaces de alcanzar las unidades respiratorias terminales.

Con los nuevos generadores de aerosoles de 3ª generación se han solucionado en gran medida estos inconvenientes ya que (84,109,151,152,195):

- 1) Proveen unos aerosoles de mayor calidad, con un depósito de las partículas en la periferia del pulmón siendo escasa o nula en vías aéreas centrales.

- 2) Su volumen de espacio muerto reducido y el elevado rendimiento del sistema permiten obtener, en un corto tiempo de aerosolización (2-4 min.), una actividad pulmonar adecuada para registros de buena calidad lo que facilita el estudio en pacientes disneicos.

- 3) Poseen unos filtros bacterianos más eficaces.

4) La reproductibilidad con ellos conseguida es buena, con o sin substracción de la actividad de fondo.

5) El costo económico del estudio es reducido ya que permiten la realización de varias exploraciones antes de ser desechados (5-6).

E.3.3.B. RADIOTRAZADORES.

Si asumimos que el transporte de solutos a través de la BAC se lleva a cabo por un mecanismo de difusión pasiva, los radiotrazadores utilizados para su estudio deberán ser moléculas estables, químicamente inertes, eléctricamente neutras e hidrofílicas y, además, poseer una elevada afinidad en su unión a quelatos. Este hecho, está en relación con la necesidad de reducir al máximo el error debido medición del radiotrazador libre (104,206).

Los radiotrazadores más habitualmente utilizados son el $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{113}\text{mIn-DTPA}$ y $^{99\text{mTc-DTPA}}$. Estas moléculas, debido a su peso molecular (P_m), son consideradas las más adecuadas para el estudio de la permeabilidad epitelial ya que, como su radio molecular aproximado es de 6 Å, su coeficiente de reflexión osmótica para el epitelio alveolar es unas diez veces mayor que para el endotelio capilar (los poros alveolares tienen un radio de 6-10 Å). Ello quiere decir que el transporte de estas moléculas está

limitado por la membrana alveolar siendo útiles para la medida de la permeabilidad de esta membrana, esto es, de la permeabilidad epitelial alveolar (104).

El radiotrazador usado más ampliamente para estudios de la permeabilidad epitelial alveolar mediante radioaerosoles es el ^{99m}Tc -DTPA. Este se forma de la unión de ^{99m}Tc , como pertecnato, con una mezcla liofilizada de Na_3CaDTPA y Cl_2Sn formándose un quelato de ^{99m}Tc -DTPA y Sn. El Pm del DTPA es 393 Daltons y el del complejo ^{99m}Tc -DTPA es 492 Daltons suponiéndosele un radio mínimo de 5.3 Å (110,206).

El ^{99m}Tc se une al DTPA en un 95%. Esta unión tiene una vida media física de 360 min. y es muy estable, como demuestra el hecho de encontrar sólo un 3% de pertecnato libre en orina tras la inhalación de un aerosol de ^{99m}Tc -DTPA (131,166). No se ha demostrado aumento de tamaño de las partículas aerosolizadas cuando son inhaladas a 37°C (11,166).

El ^{99m}Tc tiene una vida media de 6.02 horas, con un decaimiento constante de 0.1151 h^{-1} , transformándose en $^{99\text{Tc}}$ (112,131,206). La excreción por heces se puede suponer nula, eliminándose por el riñón y en muy escasa cuantía por la leche mamaria (137). La unión a proteínas plasmáticas en el hombre es del 3.7% en la primera hora. Un 69% es eliminado en un tiempo medio de 1.73 horas y un 27% en 9.23 horas. Solo un 4% de la radiactividad administrada queda retenida en diversos órganos en las primeras 24 horas, asumiéndose que la mayor parte de la radiactividad está contenida en el espacio extravascular, a nivel de los fluidos tisulares extracelulares (206).

El aclaramiento respiratorio del $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ (RC-DTPA) no precisa equipamiento complejo, es barato y muy seguro pues la irradiación es mínima. Además, se ha comprobado que la irradiación corporal efectiva tras la administración de un radioaerosol de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ es similar para un amplio rango de valores de RC-DTPA (11). El pulmón recibe de dos a ocho mrad, siendo retenidos solo 2-2.5 mCi.. Los riñones reciben 84 mrad, las gónadas 34 mrad y la vejiga 1100 mrad, detectándose una irradiación corporal total media de 38 mrad (11,166,190).

Sabemos además, que la vejiga es el órgano con mayor dosis potencial individual y el que más contribuye a la media de la irradiación corporal total. Para HILSON y DIFFEY (47) la dosis de la vejiga está estrechamente relacionada con el flujo urinario y el tiempo de permanencia de la orina en la vejiga. Según ello, grandes reducciones en la dosis irradiada a vejiga modificarán sustancialmente la irradiación corporal media total y, por tanto, es aconsejable animar a los pacientes a que ingieran abundantes líquidos tras la realización de la prueba, para acortar así el tiempo de permanencia de la orina en la vejiga.

E.3.3.C. ACLARAMIENTO EPITELIAL DEL 99mTc-DTPA (RC-DTPA).

Los investigadores siempre han prestado mayor atención al intercambio de gases en el pulmón que al intercambio de agua y solutos. No obstante, en la última década existe un creciente interés por el estudio de la permeabilidad de la BAC pues, se ha comprobado que, muchas enfermedades pulmonares participan de desequilibrios en los movimientos de fluidos, electrolitos y células a través de los diferentes compartimientos del pulmón (22).

La forma de paso del 99mTc-DTPA a través de la BAC es desconocida. RINDERKNECHT y cols (166) estiman que el RC-DTPA es realizado principalmente a través de las uniones interepiteliales e interendoteliales de los bronquiolos, conductos alveolares, sacos alveolares y alveolos y, en escasísima proporción, a través de la mucosa bronquial (15,94,146,148), estando limitado su movimiento a través de la BAC por la permeabilidad de la misma (138,140,218).

Así mismo, ha sido sugerido que las esquinas de las células epiteliales de las unidades respiratorias terminales, son más permeables debido a una mayor concentración de vasos capilares en dicha zona. WALKER y cols (217) apuntan que la permeabilidad es mayor a nivel de los bronquiolos membranosos y bronquiolos respiratorios, pues las superficies tapizadas por células cuboidales tienen un mayor número de esquinas por unidad de superficie.

RINDERKNECHT y cols (166) demuestran que los solutos de bajo Pm (TcO_4^-) son aclarados más rápidamente que los de mayor Pm ($^{99m}Tc-DTPA$). Este hecho aboga a favor de que esté implicado en este proceso un mecanismo de difusión pues el transporte mucociliar, la ventilación regional, la perfusión pulmonar o el flujo linfático no son influidos por el Pm del soluto (73,90,91,211). No obstante, HUCHON y cols (90) señalan que la proporción de transfer de solutos con un Pm comprendido entre 372 y 5099 Daltons no difiere significativamente entre sí excepto para el $^{99m}Tc-DTPA$ (492 Daltons), el cual atraviesa la membrana respiratoria más rápidamente que ningún otro soluto de dicho Pm. Ello sugiere que otros factores diferentes del Pm deben de influir en el transfer de solutos a través de la BAC.

Por otra parte, en estudios con animales se ha demostrado que durante la reparación epitelial que sigue a la lesión pulmonar, en la fase premitótica, existe un aumento en la permeabilidad de la BAC. Esto quiere decir que se produce un incremento de la permeabilidad coincidiendo con el período de mayor síntesis de DNA para la división celular. Así mismo, se ha descrito un aumento de la permeabilidad en las células inmaduras ya que las uniones entre éstas pueden ser más permeables y numerosas. A ello se le sumaría la disrupción de la membrana basal, secundaria a una regeneración anómala de la misma, que hace de ésta una membrana anormalmente permeable (89).

La difusión de gases ocurre a través de toda la membrana celular, es flujo sanguíneo-dependiente y está influenciada por la solubilidad del gas. Ello

hace que sus alteraciones puedan ser también debidas a pérdida de superficie de intercambio o a desacomodación ventilación/perfusión (V/Q), más que a modificaciones en el espesor y/o permeabilidad de la BAC. Es necesario reseñar que la medida de la permeabilidad de la BAC mediante el estudio de la difusión de solutos aerosolizados, aporta una información diferente a la obtenida mediante el test tradicional de la medida de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono, y de ninguna manera suplanta a este test. Estas diferentes ópticas de aproximación al estudio de la membrana respiratoria se relacionan con una serie de hechos que resumimos en la tabla n° 2, donde se efectúa una comparación entre el test de la DLCO y el aclaramiento epitelial de solutos aerosolizados.

TABLA 2.

	DLCO	RC-DTPA
FLUJO SANGUINEO	Sensible	Poco sensible
VOLUMEN SANGUINEO	Proporcional al contenido de hcmoglobina	Poco sensible
SUPERFICIE B.A.C.	Directamente proporcional	Dependiente
DESACOMODACIONES V/Q	Muy sensible	Despreciable
GRADIENTES DE CONCENTRACION	No presentes	Despreciables
TRANSPORTE MUCOCILIAR	Insensible	Despreciable para pequeños solutos
UNIONES INTEREPITELIALES	Insensible	Sensible
INFORMACION REGIONAL	No	Si
UTILIDAD CLINICA	Detección no invasiva de alteraciones en el intercambio alveolocapilar de gases	Detección no invasiva de lesión epitelial regional o difusa

E.3.3.C.1) MEDIDA DEL RC-DTPA.

La medida de la permeabilidad de la BAC se realiza aerosolizando ^{99m}Tc -DTPA y midiendo a continuación el paso del radiotrazador desde los espacios aéreos al espacio vascular, cuantificándose la proporción de radiotrazador que desaparece de los espacios aéreos, esto es, el aclaramiento a través de la membrana respiratoria del ^{99m}Tc -DTPA (RC-DTPA).

Sobre las imágenes gammagráficas de ambos pulmones, obtenidas en proyección posteroanterior, se delimitan las regiones de interés (RDI) que van a ser analizadas (49,50,145), procediéndose al conteo de la actividad en períodos establecidos de 30 segundos durante 20 minutos. Estos datos son representados como una curva semilogarítmica actividad/tiempo, con los valores del logaritmo neperiano de la actividad en el eje de abscisas y el tiempo (fracciones de 30 segundos) en ordenadas, obteniéndose la curva de eliminación del radiotrazador (figura 13).

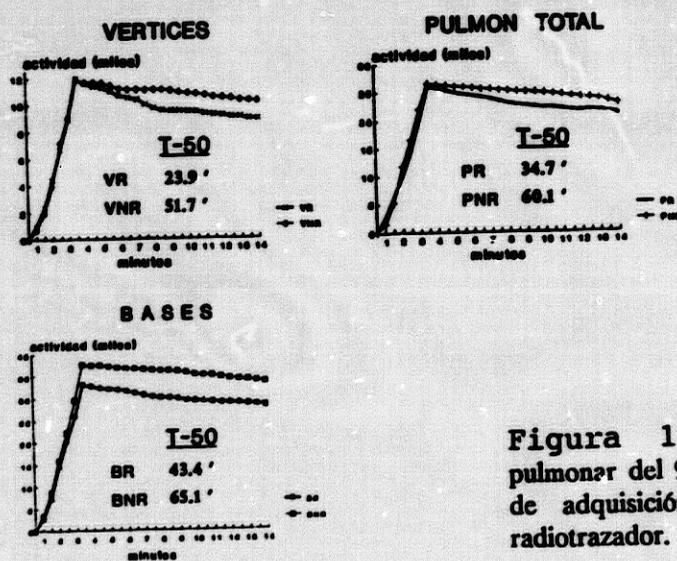


Figura 13. Aclaramiento pulmonar del ^{99m}Tc -DTPA. Curvas de adquisición y eliminación del radiotrazador.

El mejor ajuste para la línea de regresión dibujada en los primeros diez minutos, desde el pico de máxima actividad, nos va a definir la pendiente de esta curva para cada RDI. Algunos autores prefieren utilizar los primeros siete minutos y otros los primeros quince. La pendiente de esta curva es negativa y nos define la permeabilidad de la membrana alveolocapilar para el DTPA, representándose como coeficiente de aclaramiento K y expresándose en términos de porcentaje de disminución de radiactividad por minuto, esto es, en $\% \text{ min}^{-1}$ (34,50,114,145,166), o como tiempo de semiacclaramiento $T_{\frac{1}{2}}$ y su resultado en minutos según la fórmula (140,147):

$$T_{\frac{1}{2}} = 69.3 / K$$

La línea de regresión de la curva de eliminación del radiotrazador presenta un decrecimiento monoexponencial, relacionándose actividad y tiempo según la ecuación:

$$a = a_0 e^{-(kt/100)} \quad \text{dónde,}$$

a_0 , es la radiactividad inicial a tiempo t_0 .

a , es la radiactividad a cualquier instante de tiempo.

E.3.3.C.2) LIMITACIONES DEL RC-DTPA.

Varios autores han discutido con detalle las limitaciones y dificultades en la interpretación de la medida de la permeabilidad epitelial pulmonar mediante la aerosolización de solutos (32,141):

1) Dificultad para ser realizada en pacientes muy enfermos, si bien esto se puede paliar conectando el generador de aerosoles a una fuente de oxígeno, en lugar de a una fuente de aire comprimido.

2) Considerable variabilidad interindividual en sujetos sanos según el autor consultado (44-110 minutos). Según DUSSEY (49) el límite superior para el RC-DTPA en sujetos normales, con el 95% de confianza, es de $1.82\% \text{ min}^{-1}$ (38') para pulmón total y $3\% \text{ min}^{-1}$ (23') para los vértices. Ello puede deberse a:

2.1) Diferente preparación del radiofármaco.

2.2) Diferencias en la forma de selección de la curva. Habitualmente se seleccionan para el cálculo del RC-DTPA los diez minutos siguientes al pico de máxima actividad; no obstante, otros autores seleccionan siete o quince minutos.

2.3) Depósito del radiotrazador en la vía aérea central, debido al distinto tamaño de las partículas y a diferencias en el patrón respiratorio de los

pacientes. Aunque el lugar de depósito predominante, dado el tamaño de partículas, es la vía aérea terminal y aunque en los escintigramas no se aprecie depósito central de partículas, es probable que si se deposite una pequeña cantidad (23,32,50,84,86). No obstante, ello no interfiere los resultados pues el aclaramiento mucociliar, para partículas de este tamaño, es muy lento (23 horas), y el RC-DTPA para las vías aéreas centrales es igual o menor que a nivel periférico (33, 94). Por todo ello, el depósito de partículas en la vía aérea central es improbable que afecte el RC-DTPA.

2.4) La corrección o no de la densidad de fondo:
Este hecho parece ser la única causa probable de estas diferencias, ya que la recirculación del trazador ocasiona una subestimación del RC-DTPA, siendo esta subestimación más importante en aquellas patologías que cursen con RC-DTPA acelerado (35,52,79,96,220). Si embargo, si la adquisición de los datos se realiza en los diez primeros minutos y la densidad de fondo no supera el 10-15% de la actividad total de las bases su corrección no es precisa pues, ni la relación vértices/bases ni los resultados finales se modifican de forma significativa (35,96,133,148,167). Además, OBERDORSTER y cols estiman que la sustracción de la actividad de fondo realizada por otros autores es errónea, ya que no puede asegurarse que ésta sea indicativa de la contribución del flujo sanguíneo torácico y tisular a la actividad observada en los campos pulmonares (147,148).

En función de todo esto, los valores medios de K o $T_{1/2}$ encontrados son diferentes según el autor consultado. Los más importantes quedan resumidos en la tabla nº 4.

TABLA 4.

RC-DTPA (T_{1/2})

AUTOR		PULMON TOTAL	VERTICES	BASES
O'DOHERTY	(145)	-	55'	79'
RINDERKNECHT	(166)	44'	35-40'	
DUSSER	(50)	59'	39'	56'
JACOBS y cols	(98)	43'		
NOLOP	(141)	38'		
LANGDFORD y cols	(114)	64'	53'	85'
PICARD	(160)	63 ± 23.6'		
MEIGNAN	(133)	47'	38'	50'
CHOPRA	(34)		35'	65'
SUSSKIND	(201)	53 ± 7'		
BORLAND	(20)	57 ± 21.6'		
BRAUDE	(24)	72 ± 5.4'		
* GRUPO PACIENTES:				
	PI	68.9 ± 3.2'	41.4 ± 2.2'	83.5 ± 4.4'
	PD	69.6 ± 3.0'	39.6 ± 2.0'	82.9 ± 4.0'
* GRUPO CONTROL:				
	PI	66.4 ± 2.5'	40.1 ± 2.2'	80.3 ± 3.6'
	PD	68.6 ± 2.6'	39.9 ± 2.1'	81.8 ± 3.3'

* T_{1/2} = media ± S.E.M.

3) Variabilidad normal de vértices a bases:

O'DOHERTY y cols (145) diferencian en cada pulmón tres zonas: superior, media e inferior, y en cada una delimitan unas caras interna y externa. No objetivan diferencias significativas entre las caras interna y externa de cada zona, pero si entre vértices y bases, persistiendo a pesar de situar al paciente en decúbito supino. Esto lo explican en base a una permanente disrupción del epitelio alveolar en los vértices, debido a un mayor stress mecánico a dicho nivel (225). Para EGAN (57) el aclaramiento de un soluto a través de la BAC se rige según la fórmula:

$$K = P \times S(1/V_A + 1/V_b) \text{ donde,}$$

K, define el aclaramiento respiratorio (RC) del soluto en %min⁻¹.

P, es el coeficiente de permeabilidad.

S, es la superficie de intercambio.

V_A, volumen de fluido en el compartimiento alveolar.

V_b, volumen de fluido en el compartimiento vascular.

Según esta ecuación existen tres hipótesis para justificar el aumento de K en los vértices:

a) Mayor superficie (S) para el intercambio de solutos: Esta hipótesis es sustentada por la existencia de un gradiente vertical en la expansión alveolar, demostrándose que a cualquier volumen pulmonar, excepto al final de la inspiración, los alveolos están más expandidos en los vértices (134).

b) Mayor permeabilidad (P), secundaria a ensanchamiento de las uniones intercelulares en los vértices por stress mecánico (mayor presión transpulmonar).

c) El RC-DTPA es inverso al volumen de distribución de cada compartimiento (cuanto mayor V_A o V_b , menor permeabilidad). V_b es el mismo en todas las regiones pulmonares, siendo desconocidos los datos sobre V_A para las diferentes zonas pulmonares, no excluyéndose la posibilidad de que dicho volumen cambie en las distintas regiones. Un mayor V_A en las regiones basales puede ser responsable de las diferencias en el RC-DTPA entre vértices y bases. Algunos autores han esgrimido la hipótesis de que la deposición del aerosol no es homogénea, siendo mayor en los vértices lo cual, favorecería un mayor paso al lecho capilar. Sin embargo dicha hipótesis es errónea pues, si el transporte de DTPA se asume que es realizado por un proceso de difusión pasiva para dos compartimientos, la ecuación demuestra que K es independiente de la concentración del soluto en la línea de líquido alveolar.

4) Está alterado en enfermedades pulmonares que cursen con hiperreactividad bronquial o con severa obstrucción bronquial, pues la llegada del radiotrazador a las unidades respiratorias terminales está dificultada, disponiendo de escasa actividad para realizar un estudio correcto (142,144,153). También debemos tener presente que puede ocurrir un depósito del radiotrazador a nivel de vía aérea central, si bien ello no modifica los resultados pues el RC-DTPA a través de la mucosa bronquial no es mayor que a nivel periférico (33,94) y además, ni en las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas ni en el asma bronquial está aumentado el RC-DTPA (3,86, 92,144).

5) Pacientes en tratamiento con fármacos antagonistas del calcio, ya que la estructura y/o la permeabilidad de la BAC, pueden ser modificadas por alteraciones en la concentración del ión calcio a dicho nivel (166,224).

6) El aumento del RC-DTPA descrito en sujetos sanos fumadores (35,36,50,53,61,89,104,125,129,135, 141,145,217), supone una limitación para la realización de esta técnica en pacientes con enfermedad pulmonar que sean fumadores.

E.3.3.C.3) APLICACIONES CLINICAS DEL RC-DTPA.

El estudio de la membrana alveolocapilar mediante la medida del aclaramiento respiratorio de 99mTc-DTPA (RC-DTPA) es una técnica no invasiva, que no precisa de un aparataje especial, poco costosa y que requiere una pequeña dosis de radiación siendo sensible para detectar y cuantificar alteraciones, regionales o difusas, en la permeabilidad de la membrana respiratoria en enfermedades pulmonares inflamatorias agudas y crónicas, aunque no es específica (34,48,54,166). En la tabla n° 3 se enumeran sus principales aplicaciones clínicas.

Para DOLOVICH y cols (48) el RC-DTPA es un índice objetivo de la lesión pulmonar y de la reparación celular. Para ISHIZAKA y cols (95) y para BOURKE y cols (22), el RC-DTPA se ha mostrado efectivo para predecir el desarrollo de neumonitis radioinducida, demostrando un aumento del RC-DTPA antes de que aparezcan alteraciones clínicas o anormalidades gasométricas y/o radiológicas.

COATES y cols (38) obtienen un valor basal medio para el RC-DTPA de $78 \pm 28'$, y al término de la radioterapia el valor medio es de $45 \pm 23'$.

GROTH y cols, en catorce pacientes con cáncer de mama estudiadas tras la finalización de la radioterapia, encuentran un aumento del RC-DTPA no restringido al área irradiada, no hallando diferencias significativas entre pulmón irradiado y no irradiado (80,82). Estos autores concluyen que:

a) Aunque los cambios en el RC-DTPA son precoces, éste no es útil para predecir el grado de afectación posterior de los test de función pulmonar.

b) La detección precoz de la lesión pulmonar es de especial interés para la instauración de un tratamiento.

TABLA 3.

PRINCIPALES APLICACIONES CLINICAS:

1) ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES CRONICAS:

- a) Fibrosis pulmonar idiopática (166).
- b) Enfermedades granulomatosas (33,49,98).
- c) Neumoconiosis (68,88,201).
- d) Conectivopatías (34,166).
- e) Alveolitis Alérgicas Extrínsecas y Proteinosis Alveolar Pulmonar (22,166).

2) ENFERMEDADES PULMONARES AGUDAS:

- a) Síndrome de Distress Respiratorio del Recién nacido (SDR RN) y del adulto (SDRA) (25,100,124,126,128).
- b) Neumonitis por hipersensibilidad (22).
- c) Neumonitis Radioinducida (22,95).
- d) Diferenciación entre Edema Agudo Pulmonar (EAP) Cardiogénico y No cardiogénico (183).

**E.3.3.C.3.1) SITUACIONES QUE CURSAN
CON RC-DTPA AUMENTADO.**

1) *Diversas neumopatías intersticiales.*

El hecho de que en las neumopatías intersticiales la DLCC esté descendida y el RC-DTPA aumentado puede parecer paradójico, sin embargo no hay que olvidar que los mecanismos de transfer a través de la BAC son distintos para gases y solutos. En este grupo de enfermedades se describe un ensanchamiento de los poros celulares y de las uniones intercelulares, secundario al aumento de las fuerzas tensionales en el intersticio, lo cual origina un aclaramiento acelerado de los solutos aerosolizados (49,166):

- Sarcoidosis (33,49,98).
- Alveolitis y bronquiolitis (22).
- Asbestosis y neumoconiosis de los trabajadores del carbón (68,88,201).
- Conectivopatías (34).

2) Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA) (25,103,124,126,128), Síndrome de Distress Respiratorio del Recién Nacido (SDR RN)(100) y otras enfermedades que cursan con deplección de surfactante. En ellas se describe un aumento importante del RC-DTPA adoptando la curva de eliminación del radiotrazador una morfología bifásica, con una primera porción en la que este aclaramiento se ajusta a una función exponencial y otra fase, más lenta, ajustada a una función lineal. El mecanismo específico causante del aumento del RC-DTPA es desconocido (disrupción

mecánica de la BAC, activación celular, mediadores vasoactivos). No obstante se sabe que el déficit de surfactante, que produce un aumento de la TSA, origina una elevación de la presión hidrostática intersticial (Pif) con incremento paralelo del RC-DTPA (60). La pérdida de la negatividad de la Pif, la modificación de la presión alveolar y la alteración de la permeabilidad de la membrana respiratoria (56,57) tienen grandes efectos sobre el contenido de agua en el pulmón, siendo todos ellos factores que van a favorecer la inundación alveolar en el SDRA.

3) En las regiones pulmonares que han sufrido microembolizaciones, siendo ello secundario a la alteración del surfactante (40). Las células endoteliales, además de su participación en el intercambio gaseoso, producen una serie de productos fisiológicamente activos como la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), prostaciclina como la PGI₂ (potente inhibidora de la agregación plaquetaria y también vasodilatadora), tromboxanos (TXA) y el PLA que convierte el plasminógeno en plasmina (enzima con actividad fibrinolítica)(7). La isquemia ocasionada por las microembolizaciones, produce una destrucción de células endoteliales con disminución de todos estos productos y aumento, por tanto, de los fenómenos trombóticos en el lecho capilar. Así mismo, esta isquemia ocasiona una destrucción de células epiteliales con reducción de la producción de surfactante alveolar. Todo ello va a producir una disminución del volumen de la línea alveolar y una reducción en la actividad del surfactante, con aumento de la TSA y de la Pif, que junto a la

liberación de sustancias vasoactivas van a originar un aumento de la permeabilidad de la BAC con RC-DTPA acelerado (7,40).

Distinto es que ocluyamos totalmente una arteria pulmonar, en tal caso se produce una reducción del RC-DTPA secundario a drástica reducción del flujo sanguíneo (el RC-DTPA es flujo sanguíneo-independiente hasta ciertos niveles).

4) **Insuficiencia cardíaca** y, en general, todas aquellas situaciones clínicas que cursen con aumento de la presión en aurícula izquierda (166).

5) **Otras situaciones:**

5.1) Sujetos intubados con aplicación de presión positiva al final de la espiración (PEEP). En ellos el aumento del RC-DTPA se ha sugerido que puede deberse a (111,127,141):

a) *Redistribución del flujo sanguíneo.*

b) *Aumento de la superficie alveolar.*

c) *Verdadero aumento de la permeabilidad, por estiramiento de las uniones intercelulares con incremento del RC-DTPA. En fumadores, la PEEP no aumenta el RC-DTPA y ello se piensa es debido a que éstas ya están ensanchadas por mecanismos inflamatorios.*

5.2) Hiperinsuflación (41,140) y en sujetos respirando a volúmenes corrientes altos (56,57), relacionándose tal incremento en el RC-DTPA con:

a) Un aumento en el radio de los poros alveolares (57).

b) El adelgazamiento del volumen de la línea de surfactante alveolar.

c) Aumento de la superficie alveolar de intercambio, por aumento del volumen alveolar y por reclutamiento de otras unidades alveolares (123).

EGAN demuestra que una insuflación desde el 55 al 85% de la capacidad pulmonar total (TLC) aumenta el radio del poro desde 9 a 17 Å, lo cual incrementa 3.6 veces su área y trece veces el RC-DTPA (57).

5.3) Sujetos sanos fumadores (35,36,50,53,61, 89,104,125,129,135,141,145,217), siendo sorprendente encontrar unas alteraciones tan importantes de la permeabilidad epitelial alveolar. BRAUDE y cols (25), estiman que la permeabilidad del epitelio respiratorio pulmonar puede estar aumentada sin evidencia de aumento del flujo transvascular de proteínas. Según estos autores el RC-DTPA patológico en fumadores, con flujo normal de proteínas, sería indicativo de que la lesión es distinta de la que ocurre en el SDRA.

Como ha sido comentado con anterioridad, las esquinas de las células epiteliales de las unidades respiratorias terminales tienen una mayor permeabilidad para los solutos aerosolizados, debido a una mayor concentración de vasos capilares en dicha zona. Así mismo, WALKER y cols (217) apuntan que los bronquiolos proveen una buena superficie para el aclaramiento de solutos aerosolizados, concluyendo que la permeabilidad es mayor a nivel de

los bronquiolos membranosos y en la porción de los bronquiolos respiratorios cubiertos por epitelio cuboidal debido a que, las superficies tapizadas por este tipo de células, tienen un mayor número de esquinas por unidad de superficie.

HOGG y cols detectan en sujetos fumadores una afectación precoz de los bronquiolos respiratorios (89). También se ha referido que los sujetos fumadores tienen las uniones intercelulares ensanchadas por mecanismos inflamatorios (138). Así pues, los hallazgos descritos en este apartado justifican el tránsito acelerado de solutos y, por tanto, el incremento del RC-DTPA en fumadores.

La oxidación del complejo ^{99m}Tc -DTPA, con liberación de ^{99m}Tc pertechnato que posee un aclaramiento más rápido que el ^{99m}Tc -DTPA, ha sido informada por NOLOP y cols (139,141) como factor causante del aumento del RC-DTPA en fumadores. Sin embargo ello es improbable que ocurra ya que no se ha evidenciado oxidación del complejo ^{99m}Tc -DTPA durante o después de la nebulización y, realmente, ésta debe de ser mínima como lo demuestra el hecho de encontrar en orina solo un 3% de ^{99m}Tc como pertechnato tras la aplicación de un aerosol de ^{99m}Tc -DTPA (131,166).

5.4) Aumenta durante el ejercicio (133), no por incremento directo de la permeabilidad sino, de forma indirecta, por aumento de la superficie de intercambio microvascular secundaria a reclutamiento de nuevos capilares.

5.5) La estimulación de receptores H₂ por la histamina, produce un incremento del RC-DTPA secundario a vasodilatación pulmonar (con aumento paralelo del flujo sanguíneo) e incremento de la superficie microvascular por reclutamiento de capilares, más que a un aumento verdadero de la permeabilidad epitelial (24).

E.3.3.C.3.2) SITUACIONES QUE CURSAN CON RC-DTPA REDUCIDO.

1) **Inhalación de dióxido de nitrógeno:** Según MAN y cols (121) la inhalación de dióxido de nitrógeno, afecta inicialmente a los bronquiolos terminales, conductos alveolares distales y alveolos, originando una serie de cambios morfológicos y funcionales que incluyen: *edema intersticial y alveolar, reclutamiento de células inflamatorias y una disminución de la actividad del surfactante.* El mecanismo es desconocido pudiendo estar implicados los radicales peróxidos libres. Todo ello va a condicionar una pérdida de la función "barrera" del epitelio alveolar pero, en contra de lo que cabría esperar de ello, en la fase aguda de edema existe una disminución del RC-DTPA y no un aumento.

Asumiendo que el RC-DTPA se lleva a cabo por un mecanismo pasivo, el aclaramiento puede estar relacionado con la "distancia para la difusión"

a través de BAC (dx) y la superficie de intercambio (S), de acuerdo con el principio de Fick's para la difusión:

$$dQ/dt = -DC \, dc/dx \quad , \text{ donde}$$

- dQ/dt , es la proporción de soluto transferido.
- D , es el coeficiente de difusión.
- dc , es la diferencia de concentraciones a través de la BAC.

Por tanto, la disminución del RC-DTPA tras la exposición a dióxido de nitrógeno puede deberse a:

a) *Reducción de la superficie de intercambio (S) y del tamaño de los poros.*

b) *Aumento de la distancia de difusión (dx): el edema intersticial en la fase inicial aumenta el valor de dx por hinchamiento celular (178, 215), produciendo además una reducción de la conductividad hidráulica k (178). El aumento de volumen de la línea de surfactante alveolar secundario a la degranulación a la luz alveolar de surfactante, en la fase aguda y precoz de la lesión, también aumenta igualmente dx . Es poco probable que ocurra unión del ^{99m}Tc -DTPA a las proteínas del fluido alveolar, aunque éstas sí pueden dificultar su paso al lecho capilar (147).*

Tales hechos hacen que, a pesar de la lesión aguda, el RC-DTPA esté disminuido. Ello dificulta notablemente la interpretación de los resultados en los estadios iniciales de la lesión pulmonar (121).

2) En el Síndrome de Discinesia Ciliar Primaria (81) y en la Proteinosis Alveolar Pulmonar (166) también se ha descrito una disminución del RC-DTPA, debido a un aumento del volumen de la línea alveolar de surfactante por hiperproducción y déficit en su eliminación. Las proteínas del fluido alveolar pueden dificultar el paso del ^{99m}Tc -DTPA al lecho capilar.

**F. CONTROL DE LA LESION
PULMONAR RADIOINDUCIDA.**

Podría intentarse el control de la lesión pulmonar radioinducida mediante los siguientes procedimientos:

1. La utilización de pequeñas dosis de radiación por sesión es, sin lugar a dudas, lo más efectivo en la profilaxis de la lesión pulmonar radioinducida. También es muy importante el cálculo correcto de la dosis a utilizar y la delimitación adecuada de los campos a irradiar para evitar, en la medida de lo posible, la innecesaria irradiación del tejido pulmonar subyacente.

2. Los corticosteroides se muestran efectivos en reducir la mortalidad por neumonitis en el pulmón de ratones, cuando son administrados desde siete días antes de la irradiación hasta sesenta días postirradiación. La prednisona también reduce la mortalidad en la fase aguda de la neumonitis, no siendo efectiva una vez que se ha establecido la fibrosis. No hay estudios clínicos que demuestren la eficacia de los esteroides en el control de la radiolesión, utilizándose de forma empírica en base a:

a) *Su efecto antiinflamatorio inespecífico.*

b) *La supresión de la respuesta vascular a la radiación.*

c) *La inducción de la síntesis de surfactante.*

d) *La estabilización de las membranas celulares.*

Habitualmente, se aconsejan 60-100 mgrs de prednisona hasta el control de la fase aguda, reduciéndola de forma paulatina a 20-40 mgrs/día que mantendremos 2-3 semanas, para a continuación continuar su reducción cautelosa para evitar recaídas más severas (7,8,29,118,155,157,159).

3. La D-penicilamina, fármaco que inhibe la maduración del colágeno, ha demostrado proteger al pulmón de las ratas de la lesión radioinducida disminuyendo la producción o reduciendo la liberación de TXA y PGI₂, si bien el principal obstáculo es su lentitud (7).

4. La inhibición de la ECA ha demostrado que puede proteger al parénquima pulmonar de la irradiación. Por ello, aquellos fármacos inhibidores de la ECA como el captopril, parecen ser candidatos más probables para su uso experimental en humanos que la D-penicilamina (7).

5. La N-acetilcisteína es un precursor del glutatión intracelular que, en estudios animales, ha demostrado proteger frente a la neumonitis inducida por bleomicina (7).

**I. 2. QUIMIOTERAPIA EN EL CANCER
DE MAMA Y NEUMONITIS.**

Desde la primera publicación de toxicidad pulmonar por el busulfan realizada en el año 1961, el número de agentes quimioterápicos que pueden causar lesión pulmonar ha ido progresivamente aumentando (122,158,192,210,214). La toxicidad pulmonar por agentes quimioterápicos es relativamente infrecuente y esporádica, con la excepción de la bleomicina y posiblemente el BCNU. Para la Bleomicina hay una incidencia del 10%, siendo de evolución fatal en un 1-2% de los casos (106).

Los mecanismos mediante los cuales los agentes quimioterápicos producen injuria pulmonar no son bien conocidos, estando implicados mecanismos de lesión directa (celular o estructural) e indirecta (depresión inmunológica y reacción de hipersensibilidad o autoinmune). Para los tejidos de lenta renovación, como el pulmón, la principal diferencia entre agentes quimioterápicos y radioterapia es que los agentes quimioterápicos actúan predominantemente sobre los neumocitos, y muy poco sobre las células endoteliales, mientras que la radiación actúa sobre ambos componentes celulares (endotelio capilar y epitelio alveolar) (175). La interacción entre radiación y agentes quimioterápicos es, generalmente, más débil para los tejidos de lenta renovación celular que para los de renovación rápida, pudiendo actuar sinérgicamente por lesión celular añadida o por incremento de la radiosensibilidad inherente del tejido mediada por (1,158,187):

1. *Cambios en el estado proliferativo de los tejidos.*

2. *Modificaciones en la distribución del ciclo celular de las poblaciones celulares proliferativas.*

3. *Inhibición o modificación de los mecanismos que intervienen en la reparación del daño celular subletal.*

4. *Pérdida de la capacidad proliferativa de reserva de los tejidos (214).*

5. *Los agentes quimioterápicos pueden también acortar el período de latencia de la lesión pulmonar radioinducida. Ello ha sido relacionado con el hecho de que cuando es asociada una injuria por un agente quimioterápico, la proliferación de los neumocitos tipo-II es iniciada más precozmente y las células que sufren un daño latente por la radiación, pueden morir cuando intentan la mitosis (6).*

Ciertos agentes quimioterápicos como la adriamicina, ciclofosfamida, mitomicina-C y bleomicina pueden modificar la respuesta a la radiación produciendo un efecto supraaditivo (158). De especial interés es el incremento en la incidencia de neumonitis sintomática cuando se asocian la radioterapia y la quimioterapia secuencial o simultánea, y el desarrollo de neumonitis severa con la administración concomitante de adriamicina. Llama la atención el hecho de no haberse descrito reacción pulmonar a la adriamicina en ausencia de radioterapia. Este efecto aditivo puede ser expresado en términos de factor de potenciación de la dosis (DEF). La adriamicina, mitomicina-C, ciclofosfamida y la bleomicina tienen unos valores de DEF entre 1.5-2.4; el metotrexate, 5-fluoruracilo y el cisplatino no parecen tener DEF. Los cambios patológicos y la fibrosis inducida por la adriamicina, ciclofosfamida y busulfan es similar a la inducida por bleomicina (6,210).

BENTZEN y cols (16) demuestran, en pacientes con cáncer de mama tratadas mediante radioterapia estándar y sometidas a quimioterapia cíclica con CMF (ciclofosfamida + metotrexate + 5-fluoruracilo), un significativo incremento de la incidencia de fibrosis del tejido celular subcutáneo respecto de otros regímenes de quimioterapia para el carcinoma de mama.

La interacción entre radiación y quimioterapia es principalmente tiempo-dependiente, y puede ser demostrada cuando la droga se administra en un intervalo entre siete días antes y siete días después de la irradiación, produciéndose una tendencia a aumentar el DEF. Este se ve reducido cuando aumenta la separación entre irradiación y quimioterapia. No obstante un estudio realizado para la bleomicina aumenta este período a los cuatro meses previos y posteriores a la irradiación (210).

Hemos de tener presentes, con respecto a la quimioterapia, dos conclusiones prácticas importantes (1,6, 158,175,214):

1. *No existe una relación predictiva entre un agente quimioterápico determinado, su modo de acción y el grado de modificación de la lesión pulmonar radioinducida.*

2. *Siempre intentaremos dejar la mayor separación en el tiempo entre radioterapia y quimioterapia .*

II. OBJETIVOS.

El pulmón es un tejido con un lento recambio celular y por ello su respuesta a la irradiación es tardía, apareciendo las manifestaciones clínicas y/o radiológicas tras un período de latencia más o menos prolongado. En consecuencia, estas manifestaciones no son representativas de la respuesta pulmonar precoz. Así mismo se desconocen, en gran medida, las alteraciones estructurales y ultraestructurales en el pulmón humano en estadios precoces de la radiolesión, y cómo estas alteraciones influyen en la función de la BAC (7,76,156,157,186).

En la actualidad disponemos de unas técnicas, no invasivas, para el estudio funcional de la BAC como son la DLCO (18,58,80,108,164,205) y el RC-DTPA (37,43,48,54).

Estos hechos nos animaron a realizar un estudio prospectivo para investigar las modificaciones de la DLCO y del RC-DTPA desde estadios iniciales de la radiolesión. Para ello propusimos un grupo de pacientes sometidos a tratamiento radioterápico que fuese lo más homogéneo posible. En base a esto, seleccionamos a un grupo de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y sometidas a radioterapia estándar de mama, planteándonos en su inicio los siguientes **OBJETIVOS**:

1. ¿ La radiolesión está limitada al volumen pulmonar irradiado ?.

2. Investigar cómo las alteraciones estructurales y ultraestructurales pulmonares producidas por la irradiación de un volumen pulmonar influyen en la funcionalidad de la barrera alveolocapilar, especialmente en los estadios iniciales de la irradiación. Ello nos conduce a la búsqueda de un marcador funcional precoz de la injuria pulmonar radioinducida, intentando averiguar:

a) El valor predictivo evolutivo de tal marcador.

b) Si este " marcador funcional " puede cuantificarnos de forma fiable la severidad de la radiolesión, y si nos puede correlacionar estructura lesionada-función.

3. Grado de correlación entre la capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO) y el aclaramiento del ^{99m}Tc -DTPA a través de la membrana respiratoria (RC-DTPA),

4. Correlación entre los parámetros funcionales y los hallazgos clínicos y/o radiológicos.

5. Existencia de factores que puedan modificar la lesión-reparación pulmonar.

III. MATERIAL Y METODO.

III. 1. MATERIAL

A. SELECCION DE PACIENTES.

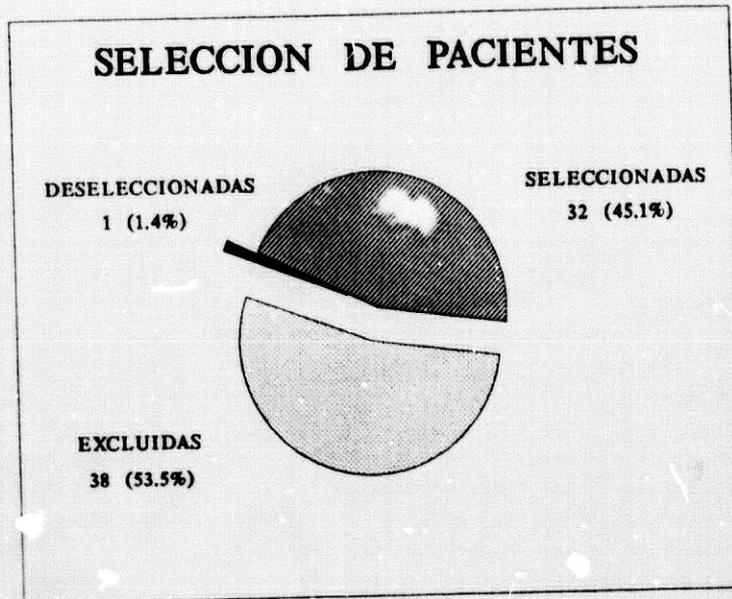


Figura 14.

El grupo de enfermas, objeto de este estudio (figura 14), está constituido por TREINTA Y DOS PACIENTES diagnosticadas de cáncer de mama sometidas a radioterapia estándar de mama, en la unidad de cobaltoterapia del Servicio de Oncología del Hospital Universitario de Granada, desde abril de 1988 a junio de 1989, ambos inclusive. En dicho período acudieron a la unidad de cobaltoterapia SETENTA Y UNA pacientes, aceptándose en el estudio TREINTA Y TRES (46.5 %) y excluyéndose las TREINTA Y OCHO restantes (53.5 %) por diversas circunstancias. De estas treinta y tres pacientes iniciales, una fue excluida por abandono voluntario del estudio en las fases iniciales del mismo. El seguimiento de las pacientes recogidas al final del estudio se prolongó hasta octubre de 1989.

MOTIVOS DE EXCLUSION:

1) DE CARACTER GENERAL:

- Motivos personales.
- Situación clínica o edad avanzadas que preveyesen falta de colaboración para realizar las exploraciones.
- Pacientes remitidas para radioterapia no estándar de mama.

2) DE CARACTER ESPECIFICO:

- Presencia de hiperreactividad bronquial.
- Proceso infeccioso respiratorio agudo o crónico.
- Tratamiento con fármacos antagonistas del calcio.
- Existencia de derrame pleural.
- Insuficiencia cardíaca.
- Insuficiencia renal.
- Tabaquismo.

Este apartado 2), incluye todas aquellas situaciones que alteran las pruebas de función respiratoria y/o la gammagrafía pulmonar con solutos aerosolizados, o bien además enlentecen la eliminación del radiotrazador como ocurre en la insuficiencia renal.

Las treinta y dos pacientes fueron diagnosticadas en los Servicios de Oncología y Obstetricia del Hospital Universitario de Granada o en los Servicios de Obstetricia de los hospitales comarcales de referencia, afectando a mama izquierda en quince casos (47%) y a mama derecha en diecisiete (53%). La edad, talla y peso medios \pm S.E.M. de este grupo de pacientes son, respectivamente, 51.3 ± 1.6 años (mínimo 35 y máximo 65), 153.8 ± 0.9 cm. (mínimo 144 y máximo 162) y 70.7 ± 1.8 kg. (mínimo 50 y máximo 96).

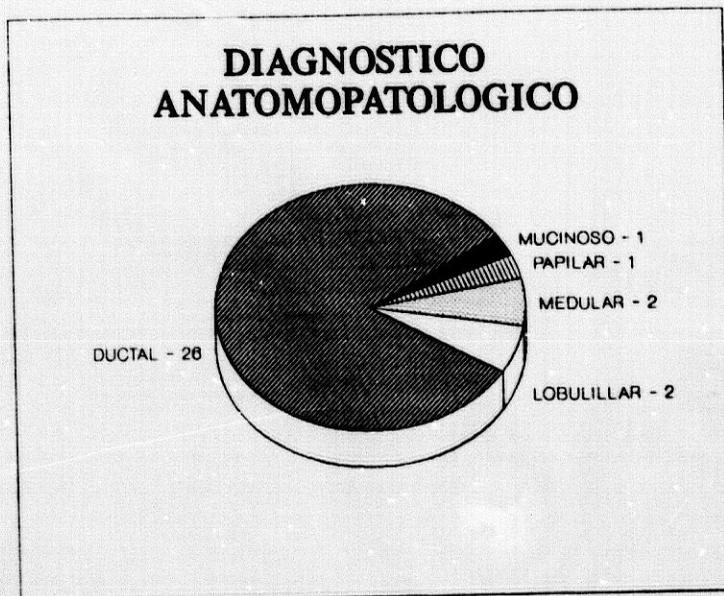


Figura 15.

El DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO (figura 15) fue de cáncer de mama ductal infiltrante en 26 casos (82%), lobulillar infiltrante en dos (6%), medular en dos (6%), papilar en uno (3%) y mucinoso en otro caso (3%).

En cuanto a la clasificación "TNM", las pacientes fueron estadiadas preoperatoriamente (figura 16):

- $T_2N_0M_0$, doce
- $T_1N_1M_0$, una
- $T_2N_1M_0$, tres
- $T_3N_0M_0$, seis
- $T_3N_1M_0$, dos
- $T_3N_2M_0$, dos
- $T_3N_1M_1$, una
- $T_4N_0M_0$, dos
- $T_4N_3M_0$, dos y
- $T_4N_3M_1$, una.

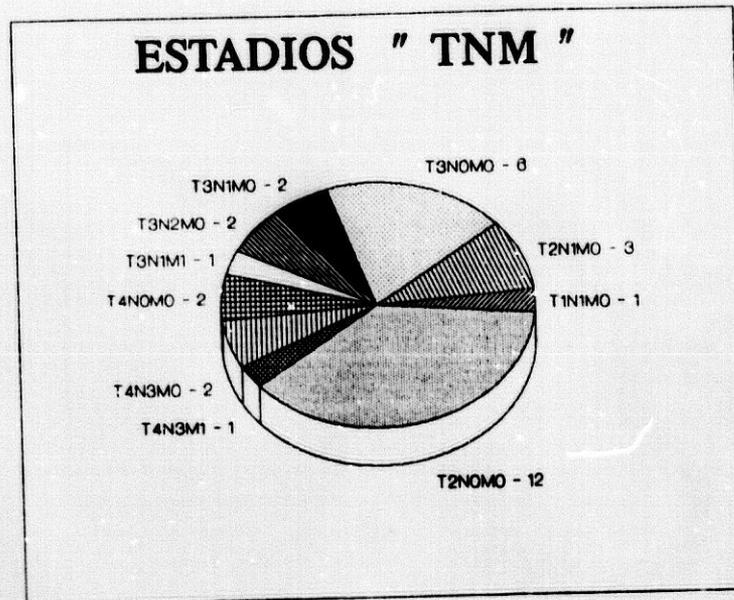


Figura 16.

En el aspecto QUIRURGICO (figura 17), treinta pacientes (93.7%) fueron sometidas a cirugía, veintinueve de forma previa al inicio de la radioterapia, y la restante al término de la misma tras control local de la enfermedad. Dos pacientes no fueron sometidas a tratamiento quirúrgico por estadio local avanzado, siendo incluidas para tratamiento radioterápico paliativo. Desde su intervención quirúrgica al inicio del tratamiento radioterápico transcurrieron una media de 105.3 ± 45.9 días, (mínimo de 29 y máximo de 195).

LAS INTERVENCIONES REALIZADAS FUERON:

- Mastectomía radical derecha (MRD) en 13 pacientes (43%)
- Mastectomía radical izquierda (MRI) en 9 " (30%)
- Mastectomía simple derecha (MSD) en 2 " (7%)
- Mastectomía simple izquierda (MSI) en 4 " (14%)
- Mastectomía parcial izquierda (MPI) en 1 " (3%)
- Tumorectomía de mama derecha (TD) en 1 " (3%)

CIRUGIA

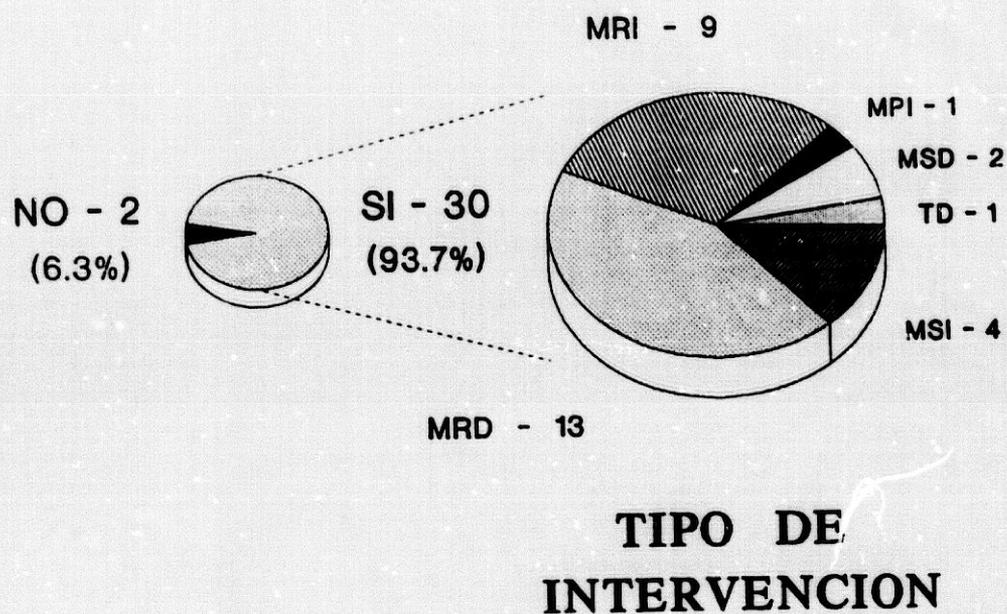


Figura 17.

Veintisiete pacientes (84.4%) fueron incluidas en protocolo de tratamiento quimioterápico previo a la cobaltoterapia recibiendo (media \pm SEM) 3.3 ± 0.5 ciclos, y cinco pacientes no (15.6%). De las veintisiete pacientes sometidas a quimioterapia prerradioterapia (figura 18a), once pacientes (40.7%) lo hicieron en régimen CMF recibiendo una media de 2.1 ± 0.2 ciclos, trece pacientes (48.2%) en régimen FAC recibiendo una media de 4.3 ± 0.4 ciclos, y tres pacientes (11.1%) en régimen CMF+FAC o CMF+FAC+ALLEGRA (dos casos), recibiendo una media de 8.7 ± 2.8 ciclos.

CMF:

- 5-Fluoruracilo (FU-5): 600 mg/m² ev. los días 1° y 8°.
- Metotrexate (MTX): 40 mg/m² e.v. los días 1° y 8°.
- Ciclofosfamida (CTX): 100 mg/m² v.o. los días dos a siete y nueve a quince.

Este ciclo se repite tras 15 días de descanso.

FAC:

- 5-Fluoruracilo (FU-5): 600 mg/m² ev. los días 1° y 8°.
- Adriamicina (ADM): 50 mg/m² e.v. el día uno.
- Ciclofosfamida (CTX): 500 mg/m² e.v. el día uno.

Este ciclo se repite transcurridos 21 días.

ALLEGRA:

- Tamoxifeno: 20 mg./24 horas, días 1° al 10°.
- Proginova: 1 mg. /24 horas, días 11° al 14°.
- Methotrexate: 200 mg/m², el día 14°.
- Leucovirin cálcico: 10 mg./m²/ 6 horas, el día 15°.

Este ciclo se repite tras un descanso de 3 días.

Diecinueve pacientes, de las treinta y dos incluidas en el estudio, realizaron QT postrradioterapia (59.4%) habiendo seguido todas ellas QT prerradioterapia, y trece no (40.6%). Las pacientes con QT postrradioterapia (figura 18b) fueron incluidas en protocolos CMF o FAC y generalmente continuaron con el mismo régimen inicial, exceptuando aquellas en pauta inicial CMF+FAC o CMF+FAC+ALLEGRA que lo hicieron en régimen CMF. Del total de pacientes estudiadas, once (34.4%) prosiguieron con una pauta CMF recibiendo una media de 4.3 ± 0.4 ciclos, y ocho (25%) con una pauta FAC recibiendo una media de 2.5 ± 0.6 ciclos.

QUIMIOTERAPIA PRERRADIOTERAPIA

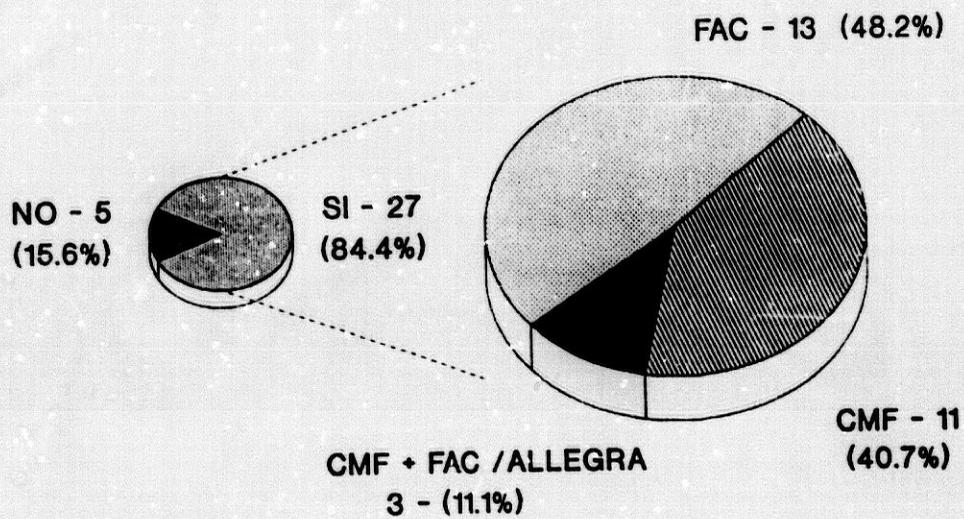


Figura 18a.

QUIMIOTERAPIA POSTRADIOTERAPIA

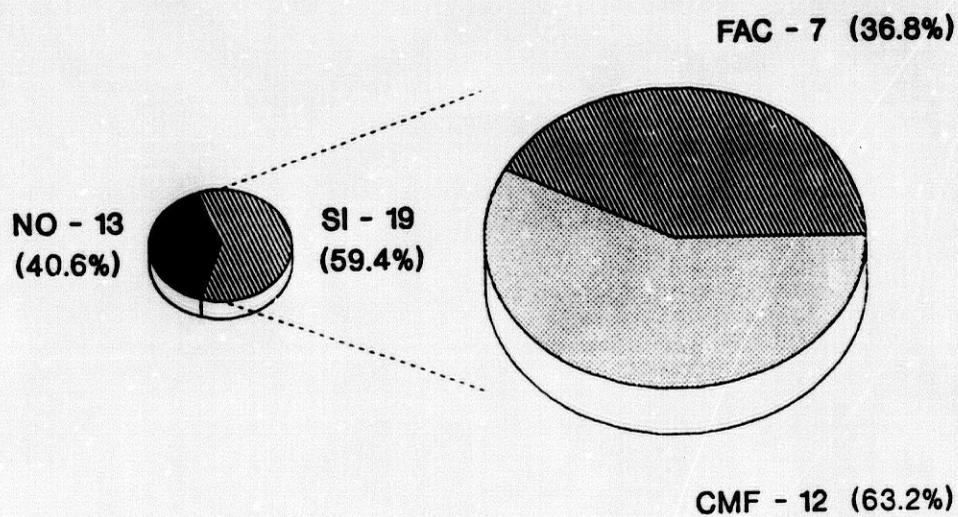


Figura 18b.

B. GRUPO CONTROL

Para una valoración correcta de los resultados obtenidos del estudio funcional respiratorio y del aclaramiento epitelial del ^{99m}Tc -DTPA en las pacientes con cáncer de mama sometidas a radioterapia estándar de mama, hemos utilizado un grupo de población integrado por 32 sujetos sanos no fumadores de ambos sexos (15 mujeres y 17 varones) con una edad, talla y peso medios \pm S.E.M., respectivamente, de 36.7 ± 2.1 años, (mínima 26 y máxima 66 años), 165.7 ± 1.6 cm. (mínima 152 y máxima 182 cm.) y 66.2 ± 2.1 Kg. (mínimo 49 y máximo 93 kg.).

El grupo constituido por mujeres tenía una edad, talla y peso medios \pm S.E.M., respectivamente, de 39.5 ± 2.9 años (mínima 27 y máxima 63 años), 160.1 ± 1.7 cm. (mínima 152 y máxima 179) y 60.8 ± 2.3 kg (mínimo 49 y máximo 72 kg).

El grupo constituido por varones tenía una edad, talla y peso medios \pm S.E.M., respectivamente, de 33.9 ± 3.0 años (mínima 26 y máxima 66), 171.3 ± 1.9 cm. (mínima 155 y máxima 182 cm.) y 71.6 ± 2.9 kg (mínimo 49 y máximo 93 kg).

Este grupo control fue seleccionado, en su gran mayoría, entre el personal médico, A.T.S. y auxiliares de clínica del Hospital Universitario de Granada, siéndoles realizada historia clínica y exploración física para descartar cualquier proceso patológico respiratorio o irradiación pulmonar previa, practicándoseles a continuación estudio radiológico torácico en proyecciones posteroanterior y lateral, estudio funcional respiratorio y gammagrafía pulmonar mediante aerosolización de ^{99m}Tc -DTPA.

C. INSTRUMENTACION.

C.1. UNIDAD DE COBALTOTERAPIA.

Todas las pacientes seleccionadas fueron sometidas a radioterapia estándar de mama en una unidad de Co^{60} , marca ACL modelo THERATRON 780, con las siguientes características:

- Tamaño de manantial : 2 cm. de diámetro.
- Energía : 1.17-1.33 MeV.
- Energía eficaz : 1.25 MeV.
- Actividad : 4750 Ci.
- Tasa de dosis : 58.5 cGy/U.M. hasta diciembre de 1988 y 179 cGy/U.M. desde Enero-89.
- Distancia Foco Paciente (DFP): 80 cm.

C.2. UNIDAD DE EXPLORACION FUNCIONAL RESPIRATORIA.

Las pruebas de función pulmonar fueron realizadas en nuestro laboratorio de fisiopatología respiratoria, empleándose un volutest Mijnhardt para las determinaciones espirográficas, un bodypletismógrafo Jaeger para la medida de la capacidad residual funcional (FRC), un analizador de gases Jaeger para la determinación de la capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO) y un analizador de gases modelo IL1280 para el análisis de la gasometría arterial, determinándose la PaO_2 , PaCO_2 y pH.

C.3. ACLARAMIENTO PULMONAR DE SOLUTOS AEROSOLIZADOS.

C.3.1. VENTICIS-II.

El Venticis-II, de International Cis, es un generador de aerosoles de 3ª generación (figura 19) que permite la administración al paciente de un nebulizado de partículas con un diámetro másico medio de 0.8 micra, y una desviación geométrica estándar de 2.1 micras. La distribución en tamaño de las partículas ha sido determinada con la ayuda de un impactador de cascada. El rendimiento medio obtenido con el ácido dietileno triamino pentaacético (DTPA), es del 6.7 %.

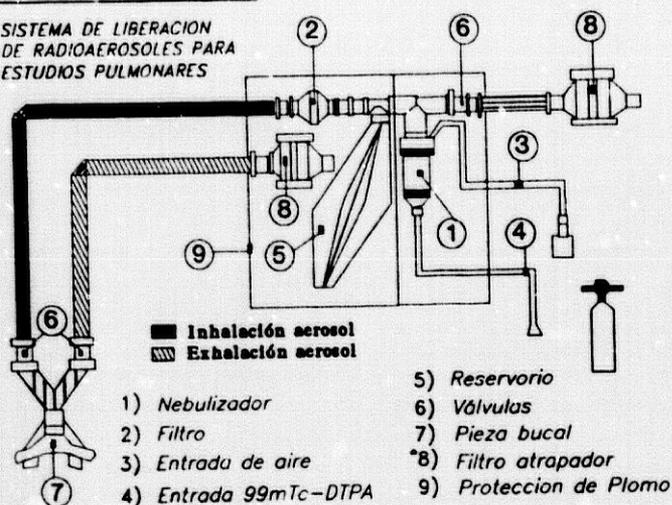
Es un sistema compacto y listo para su empleo, que ofrece la posibilidad de administrar el nebulizado al paciente, en distintas posiciones, con una mínima cooperación por parte del mismo permitiendo la realización de:

1. Estudios regionales de las alteraciones de la ventilación pulmonar, mediante el uso de DTPA o sulfuro coloidal marcados con 99mTc.

2. Estudios regionales de la permeabilidad de la barrera alveolo-capilar, esto es el aclaramiento epitelial respiratorio de DTPA marcado con 99mTc.

VENTICIS-II

SISTEMA DE LIBERACION
DE RADIOAEROSOLES PARA
ESTUDIOS PULMONARES



VENTIBOX



Figura 19.

C.3.2. MATERIAL SUPLEMENTARIO.

1. Ventibox: Es una caja de protección de especial diseño (figura 19), blindada en plomo, adaptada para albergar con seguridad a Venticis-II.

2. Sistema de aire comprimido/oxígeno equipado con caudalímetro y frasco humidificador.

3. Pinza nasal.

4. Boquillas, que son esterilizadas al término de cada exploración, siendo desechadas cuando se recambia el Venticis-II.

C.3.3. RADIOTRAZADOR.

Utilizamos un Kit comercial de DTPA, conteniendo una mezcla de 24 mg. de DTPA y 3.6 mg. de cloruro dihidratado de estaño, que es utilizado como reductor. El DTPA es diluido en 2-3 ml. de suero fisiológico conteniendo 30-40 mCi de ^{99m}Tc -pertechnato sódico consiguiéndose tras 5 minutos una unión al DTPA del 95-97%.

El ^{99m}Tc -pertechnato es obtenido de un generador de Mo/Tc suministrado por Nuclear Ibérica S.A. y Cis Radioquímica S.A..

C.3.4. SISTEMA BASICO DE DETECCION DE RADIOACTIVIDAD.

El sistema básico de detección de radioactividad, utilizado en el presente estudio, está constituido por una gammacámara de campo grande (40 cm.) provista de un colimador de resolución media y alta sensibilidad, conectada a un equipo de tratamiento automático de la información (IMAC 7310-C), cuyo núcleo es un ordenador de capacidad media (DIGITAL PDP-11). Los diferentes elementos del sistema con sus características esenciales son los siguientes:

C.3.4.1. GAMMACAMARA.

Tipo: Anger (Acticámara 3400 CGR).

Campo de detección: 400 mm de diámetro.

Resolución intrínseca: 5 mm a 140 Kev.

Linealidad: 1 %.

Resolución en energía para todo el campo: 12 %.

Uniformidad de campo: - 10 % (sin corrección).

Detector: 61 fotomultiplicadores hexagonales asociados a un cristal de INa (Tl) de 48 cm de diámetro y 12.5 mm de espesor.

Elementos accesorios de cierta importancia son:

1. Un dispositivo corrector de uniformidad de campo que reduce las variaciones de respuesta de los fotomultiplicadores ante impulsos de igual energía a ± 2.5 %.

2. Un dispositivo de mejora del proceso de espectrometría que incrementa la resolución en energía del sistema de detección sobre la totalidad del campo y eleva, por ello, el contraste entre las imágenes.

3. Un " zoom " que multiplica por 1.5 o 2 el tamaño de las imágenes adquiridas.

4. Un dispositivo de registro en placa radiográfica de alta definición y formato de 20 x 25 cm provisto de un osciloscopio de punto ultrafino y un programador de imágenes.

C.3.4.2. COLIMADOR.

Tipo: HR. BE 7-160-GC de alta sensibilidad apto para usos dinámicos generales.

Energía máxima: 160 Kev.

Amplitud de campo: 390 mm.

Resolución: 4.3 mm a 0 mm DFC.
7.0 mm a 70 mm DFC.
9.0 mm a 100 mm DFC.

(DFC: Distancia Fuente Radiactiva-Colimador).

Estructura: 35 mm de grosor.
28650 agujeros hexagonales.

C.3.4.3. PROCESADOR DE DATOS.

Constituido por un Computador apto para trabajo " en línea " con la Gammacámara, y en régimen " multiuso limitado " (adquisición y procesamiento de datos simultáneo) está unido a la gammacámara a través de una interfase de doble CAD (Convertidor Analógico Digital).

El computador, propiamente dicho, se compone de los siguientes elementos:

1. Una memoria central (CPU) de procesamiento de datos, de 64 k-bytes de capacidad para el almacenaje temporal y la ejecución de los programas de aplicación.

2. Una memoria suplementaria (overlay), para la delimitación de las regiones de interés (RDI) y la superposición de caracteres alfanuméricos sobre las imágenes obtenidas.

3. Una tercera memoria de visualización (vídeo) para la adquisición de datos, almacenamiento temporal de las matrices de representación y génesis de las imágenes de 128 K-bytes de capacidad.

4. Dos discos magnéticos duros no removibles de 10 Mbytes de capacidad de memoria cada uno, donde se almacenan los diferentes programas de trabajo, la información obtenida en el curso del proceso de adquisición de datos y los resultados del tratamiento matemático de los mismos.

5. Un " floppy disk " de doble cara y doble densidad con capacidad de memoria de hasta 1.2 M-bytes, útil para la entrada de datos no procedentes de la gammacámara, para el almacenamiento de casos ya estudiados y/o como vehículo de acceso a la memoria central del compilador FORTRAN, el traductor BASIC o cualquier otro tipo de lenguaje en el que se haya verificado la programación.

Otro elemento denominado periférico, aunque consustancial al sistema, es una impresora rápida (hasta 60 caracteres por segundo) para la obtención de listados de datos.

III.2. METODO.

**A. PROTOCOLO DE ESTUDIO
DE LAS PACIENTES.**

En base a los estadios descritos para el desarrollo de las lesiones histopatológicas en el pulmón (7,76,77,186) fueron establecidas cuatro fases para el desarrollo de este estudio, denominándolas:

1. FASE PRIMERA o BASAL, previa al inicio del tratamiento radioterápico.

2. FASE SEGUNDA o RT1, hacia la mitad de la radioterapia.

3. FASE TERCERA o RT2, al término del tratamiento radioterápico.

4. FASE CUARTA o POSRT, a los 30-60 días de finalizar la radioterapia.

Las TREINTA Y DOS pacientes seleccionadas fueron informadas de las exploraciones a realizar, obteniéndose autorización de las mismas para su inclusión en el protocolo del estudio. En la fase primera o BASAL, les era realizada una anamnesis haciendo especial mención a tabaquismo, infección viral reciente, patología cardiológica, pulmonar o renal subyacentes, tratamiento con fármacos calcioantagonistas y, en general, todas aquellas situaciones que pudieran producir una alteración del RC-DTPA, siendo motivo de exclusión la presencia de cualquiera de estas situaciones mencionadas. A continuación se practicaba una exploración física completa y posteriormente se analizaban los parámetros hematológicos y bioquímicos disponibles en su historia clínica, así como el electrocardiograma. En las siguientes fases del estudio las revisiones clínicas realizadas iban dirigidas hacia la búsqueda de síntomas o signos de afectación pulmonar.

A todas las pacientes, en cada una de las fases temporales establecidas para este estudio, les era aplicado el siguiente protocolo de exploraciones:

1) Estudio radiológico simple de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral.

2) Estudio funcional respiratorio que consta de:

- Espiograma (SVC, FEV1, IT, FEF_{25-75%}).
- Volúmenes pulmonares estáticos (TLC, TGV, IH).
- Estudio de la DLCO.
- Gasometría arterial (PaO₂).

3) Gammagrafía pulmonar aerosolizando 99mTc-DTPA, para la determinación del aclaramiento respiratorio de DTPA.

Los datos clínicos, recogidos en sus revisiones, y el estudio radiológico de tórax eran valorados y puntuados, a doble-ciego, por dos médicos del Servicio de Neumología del H.U. de Granada de la forma siguiente:

A) PUNTUACION CLINICA:

1. Tos:	0 ... ausente.
	1 ... leve.
	2 ... moderada.
	3 ... intensa.
2. Expectoración:	0 ... ausente.
	1 ... leve.
	2 ... moderada.
	3 ... intensa.
3. Dolor torácico:	0 ... ausente.
	1 ... leve.
	2 ... moderado.
	3 ... intenso.

4. Disnea:	0 ... ausente.
	1 ... leve.
	2 ... moderada.
	3 ... intensa.
5. Afectación del estado general:	0 ... ausente.
	1 ... leve.
	2 ... moderada.
	3 ... intensa.
6. Fiebre:	0 ... no.
	1 ... si.
7. Signos de insuficiencia respiratoria:	0 ... no.
	1 ... si.
8. Exploración cardiorrespiratoria:	0 ... normal.
	1 ... + .
	2 ... ++ .
	3 ... +++ .
9. Neumonitis clínica:	0 ... no.
	1 ... si.

B) PUNTUACION RADIOLOGICA:

1. Afectación parenquimatosa:	0 ... ausente.
	1 ... leve.
	2 ... moderada.
	3 ... intensa.
* En área no irradiada o pulmón contralateral	... +1.
* Existencia de cavitación asociada	... +1.

2. Pérdida de volumen:	0 ... ausente.
	1 ... leve.
	2 ... moderada.
	3 ... intensa.

3. Engrosamiento pleural:	0 ... ausente.
	1 ... discreto.
	2 ... importante.
Derrame pleural	+1

En el estudio estadístico son utilizadas las puntuaciones totales computadas, sin establecer rangos de valores. Todos estos datos son transcritos a una hoja de protocolo que consta de un apartado destinado a recoger todos los datos de las variables generales, y otro que se dedica exclusivamente para la recogida de los datos funcionales, esto es del estudio funcional respiratorio y del RC-DTPA, en las distintas fases temporales del estudio.

I) VARIABLES GENERALES:

Nº paciente: Código protocolo: Nº documentación clínica:
 Edad (años): Talla (cm.): Peso (kg.):
 Diagnóstico anatomopatológico: Estadio TNM:

QUIMIOTERAPIA (QT):

QT Pre-RT: No: 0 CMF: 1 FAC: 2 CMF+FAC/ALLEGRA: 3 Nº ciclos:
 QT Pos-RT: No: 0 CMF: 1 FAC: 2 Nº ciclos:

RADIOTERAPIA (RT):

Derecha: 0 Izquierda: 1 Duración RT (días): cGy: E.T.D.:
 Fase BSL.- Fecha de inicio: Fase RT1.- Sesión: Día:
 Fase RT2.- Sesión: Día: Fase POSRT.- Días IRT*: Días FRT*:

NEUMONITIS (&):

Si = 1 No = 0 Puntuación radiológica: Puntuación clínica:
 TTI-RT: TTF-RT: Neumonitis clínica (&): Si = 1 No = 0.

(*) IRT y FRT, son días transcurridos desde el inicio y final de la RT.
 (&) El diagnóstico de certeza es radiológico (ver pags. 36-40).
 TTI-RT: tiempo transcurrido, en días, desde el inicio de la RT.
 TTF-RT: tiempo transcurrido, en días, desde la finalización de la RT.

II) VARIABLES FUNCIONALES:

Estas son expuestas en la TABLA 5. En la primera columna quedan reflejadas las variables funcionales y en la primera fila las distintas fases del estudio. No solo se ha considerado el valor de estas variables en cada fase del

estudio: BASAL, RT1, RT2 y POSRT, sino también sus valores de incremento o descenso entre cada dos fases correlativas del estudio (fases temporales): BASAL-RT1, RT1-RT2 y RT2-POSRT, ya que estas fases temporales diferencian mejor los distintos comportamientos funcionales de los diferentes grupos de estudio.

Las nueve primeras variables corresponden a las variables del estudio funcional respiratorio (DLCO, TLC, TGV, IH, SVC, FEV1, IT, FEF₂₅₋₇₅ y PaO₂) y las seis siguientes a las del estudio del RC-DTPA (PR, PNR, BR, BNR, VR y VNR). Los valores de las variables del estudio funcional respiratorio son referidas como valor porcentual respecto de su teórico, la PaO₂ en mmHg y el RC-DTPA como T-50 y su valor en minutos, siendo:

- DLCO, la capacidad de difusión para el monóxido de carbono (CO).
- TLC, la capacidad pulmonar total.
- TGV, el volumen de gas intratorácico total.
- IH, el índice de Hurtado.
- SVC, la capacidad vital lenta.
- FEV1, el volumen espirado en un segundo.
- IT, el índice de Tiffeneau.
- FEF₂₅₋₇₅, el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital.
- PaO₂, la presión arterial de oxígeno.
- PR, el RC-DTPA (expresado como T%) del pulmón total irradiado.
- PNR, el T% del pulmón total no irradiado.
- BR, el T% del área correspondiente a la base del pulmón irradiado.
- BNR, el T% del área correspondiente a la base del pulmón no irradiado.
- VR, el T% del área correspondiente al vértice del pulmón irradiado.
- VNR, el T% del área correspondiente al vértice del pulmón no irradiado.

Estas variables serán explicadas con mas detalle en los siguientes apartados C) y D), respectivamente.

TABLA 5.

	BSL	RT1	ESLRT1	RT2	RT1RT2	POSRT	RT2PRT
DLCO							
TLC							
TGV							
IH							
SVC							
FEV1							
IT							
FEF ₂₅₋₇₅							
PaO ₂							
PR							
PNR							
BR							
BNR							
VR							
VNR							

**B. RADIOTERAPIA ESTANDAR EN EL
CANCER DE MAMA: CALCULO DE
LA DOSIS IRRADIADA A PULMON.**

El esquema general de fraccionamiento para la radioterapia estándar de mama seguido en la Unidad de Radioterapia del Hospital Universitario de Granada, es de cinco sesiones por semana durante un total de cinco semanas dosificándose 200 rads por sesión, con lo cual la dosis total suministrada es de 50 Gy.

La paciente es colocada en posición de decúbito supino, con el brazo homolateral a la mama irradiada a 90°, delimitándose las siguientes áreas (figura 20):

1. Dos campos tangenciales, externo e interno, angulados sobre pared torácica.

2. Campo directo anterior sobre cadena ganglionar mamaria interna (CMI), dosificado a 3 cm., que es dado perpendicular a la paciente sobre línea esternal media. Sus límites son:

- superior: 2° arco costal.
- inferior: 2 cm. por debajo del surco mamario.
- interno : 2 cm. hacia mama no irradiada.
- externo : 4 cm. hacia mama irradiada.

3. Campo directo supraclavicular (SC), desde 2° arco costal hacia arriba, dosificado a 0.5 cm. con una inclinación de 15° (dosis build-up).

4. Campo directo axilar posterior, que es dado de forma perpendicular a la paciente, compensando a campo SC.

CAMPOS DE IRRADIACION RADIOTERAPIA ESTANDAR DE MAMA

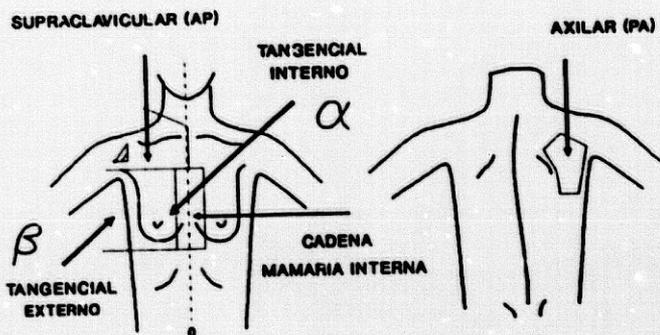


Figura 20a.

ESQUEMA TRATAMIENTO MAMA ESTANDAR UNIDAD DE RADIOTERAPIA (Co-60)

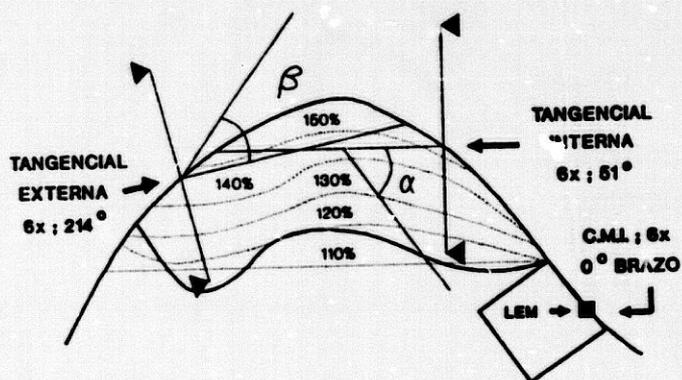


Figura 20b.

ISODOSIS DE REFERENCIA:	120 %.
HOMOGENEIDAD:	80 %.
DOSIS MAXIMA POR SESION:	2.5 Gy.
ANGULO DE ENTRADA INTERNO:	$51^\circ = \alpha$.
ANGULO DE ENTRADA EXTERNO:	$180^\circ + \beta = 214^\circ$.

Para analizar el efecto de la dosis recibida por el pulmón se ha elegido el parámetro definido por DALE (45,28) como Dosis de Tolerancia Extrapolada (ETD). Su fórmula matemática viene dada por la expresión, $ETD = D (1+d/\alpha/\beta)$, fórmula ya comentada en las páginas 31-32, donde

d , es la dosis de radiación recibida por el pulmón en cada sesión. Sin embargo, aunque esta sea la dosis que genera la ETD, su valor en este tipo de tratamientos es difícil de estimar dado que el pulmón no es tratado con una sola isodosis resultante de la suma de las tangenciales, sino por un gradiente de ellos. Este gradiente de la isodosis de tratamiento IR_n decae fuertemente a cero, ocupando IR_n el primer centímetro de los dos que usualmente se irradian del pulmón. Las demás isodosis "barren" el siguiente centímetro.

Según el planteamiento anterior la fórmula utilizada en nuestro estudio para calcular la dosis en pulmón, es el resultado de una ponderación lineal de la forma:

$$d = d_{pc} [0.5 + (0.5/n-1)(1/IR_n) \sum_{i=1}^{n-1} IR_i] \quad \text{donde,}$$

d_{pc} , es la dosis por sesión que ha recibido la pared costal.

Aún siendo importante el cálculo de la dosis recibida por el pulmón así como de la ETD, todos los autores coinciden en que la determinación del volumen pulmonar irradiado es el parámetro más importante para predecir la severidad de la afectación pulmonar (174).

En nuestro estudio no pudo realizarse el cálculo del volumen pulmonar irradiado por no disponer de planimetría torácica y desconocer el grosor de la pared torácica.

**C. ESTUDIO FUNCIONAL RESPIRATORIO:
PARAMETROS DE LA FUNCION PULMONAR.**

La exploración funcional respiratoria fue realizada en nuestro laboratorio de Fisiopatología Respiratoria adaptándose, en su realización y medida, a las recomendaciones recogidas en el grupo de trabajo Europeo creado para estandarizar los test de función pulmonar (163) y los valores teóricos fueron obtenidos de KAMBUROFF y WOITOWITZ (1972). Los parámetros determinados fueron:

- Capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO), realizada mediante la técnica de single-breath.

- Capacidad residual funcional (FRC), medida por pletismografía corporal como volumen de gas intratorácico total (TGV), por el método de interrupción.

- Capacidad pulmonar total (TLC), obtenida como la suma de la FRC y la capacidad inspiratoria (IC).

- Índice de Hurtado (IH), que viene determinado por el cociente entre volumen residual (RV) y TLC.

- Capacidad vital lenta (SVC).

- Volumen espiratorio en un segundo (FEV1).

- Índice de Tiffeneau (IT), que viene determinado por el cociente entre FEV1 y SVC.

- Flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la SVC (FEF₂₅₋₇₅).

- Gasometría arterial obtenida, tras reposo de 15-30 minutos, de arteria radial o humeral con jeringa heparinizada determinándose la PaO₂, PaCO₂ y pH, dándose los valores de PaO₂ y PaCO₂ en mmHg. Dada la altitud media de nuestra ciudad sobre el nivel del mar (700 metros), el límite inferior de la normalidad para la PaO₂ es de 80 mmHg.

**D. ACLARAMIENTO PULMONAR
DE SOLUTOS AEROSOLIZADOS.**

D.1. ADQUISICION DE LA INFORMACION.

Una vez seleccionado el fotopico de la gammacámara para el ^{99m}Tc (140.5 KeV) colocamos al paciente en posición de sentado, apoyando su espalda sobre el colimador de la gammacámara, centrándolo correctamente sobre el mismo. Tras explicarle las características del estudio, le indicamos que se coloque la pieza bucal y la pinza nasal verificando que no hay escape de aire del sistema. Abrimos la espita del caudalímetro hasta conseguir un flujo de 8-10 litros/minuto, flujo suficiente para aerosolizar correctamente el radiotrazador. Instruimos al paciente para que sujete la pieza bucal y respire a volumen corriente, esto es, sin aumentar la frecuencia ni la amplitud de los movimientos respiratorios (12-16 respiraciones por minuto) observando durante un minuto su comportamiento. Este período nos sirve para evaluar la tolerancia de la paciente al flujo de aire establecido y adaptarlo, si es necesario, a su volumen corriente.

Una vez conocido el patrón ventilatorio y su tolerancia respiratoria, cerramos el caudalímetro introduciendo el $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ en el depósito del nebulizador por la entrada preparada al efecto. Posteriormente, inyectamos una embolada de aire con la jeringa para que los restos del producto marcado sean eliminados del tubo conductor y alcancen el depósito del nebulizador.

Regulamos el caudalímetro al flujo previamente establecido y nebulizamos durante 2-4 minutos, monitorizando en la gammacámara la cantidad de radiación que llega a los pulmones (86). Este proceder finaliza cuando alcanzamos una actividad cercana a 10^3 cuentas por segundo en el activímetro de la gammacámara, nivel adecuado de actividad si utilizamos una matriz de adquisición de $64 \times 64 \times 8$. Si sobrepasamos dicha actividad produciremos una saturación de los campos pulmonares y artefactuaremos el estudio. A continuación cerramos el caudalímetro y dejamos respirar al paciente en el circuito cerrado, a través de la válvula inspiratoria de seguridad, durante 45 segundos. Esto tiene por finalidad dejar en el filtro espiratorio del Venticis aquellas partículas radiactivas respiradas, no fijadas en el pulmón, que siendo exhaladas en este período de tiempo producirían una contaminación del laboratorio.

Seguidamente retiramos la pieza bucal y la pinza nasal, instando al paciente a que se enjuague enérgicamente la boca con agua y haga gargarismos con la finalidad de eliminar residuos radiactivos de boca y orofaringe.

Con el paciente sentado de espaldas a la gammacámara, y respirando a volumen corriente (figura 21), adquirimos la información en el ordenador central en una matriz de 64 x 64 x 8, contando los impulsos cada 30 segundos durante 20 minutos (34,49,140,166) y grabándola en floppy disk para su posterior procesamiento, recordándole a la paciente que debe mantenerse en la posición inicial evitando los balanceos laterales del tórax o su flexión.

La duración total estimada para la realización de este estudio es de aproximadamente 30 minutos. Al término del mismo se le indica que, durante el resto del día, deberá ingerir líquidos en abundancia para forzar la eliminación urinaria del radioisótopo (47).

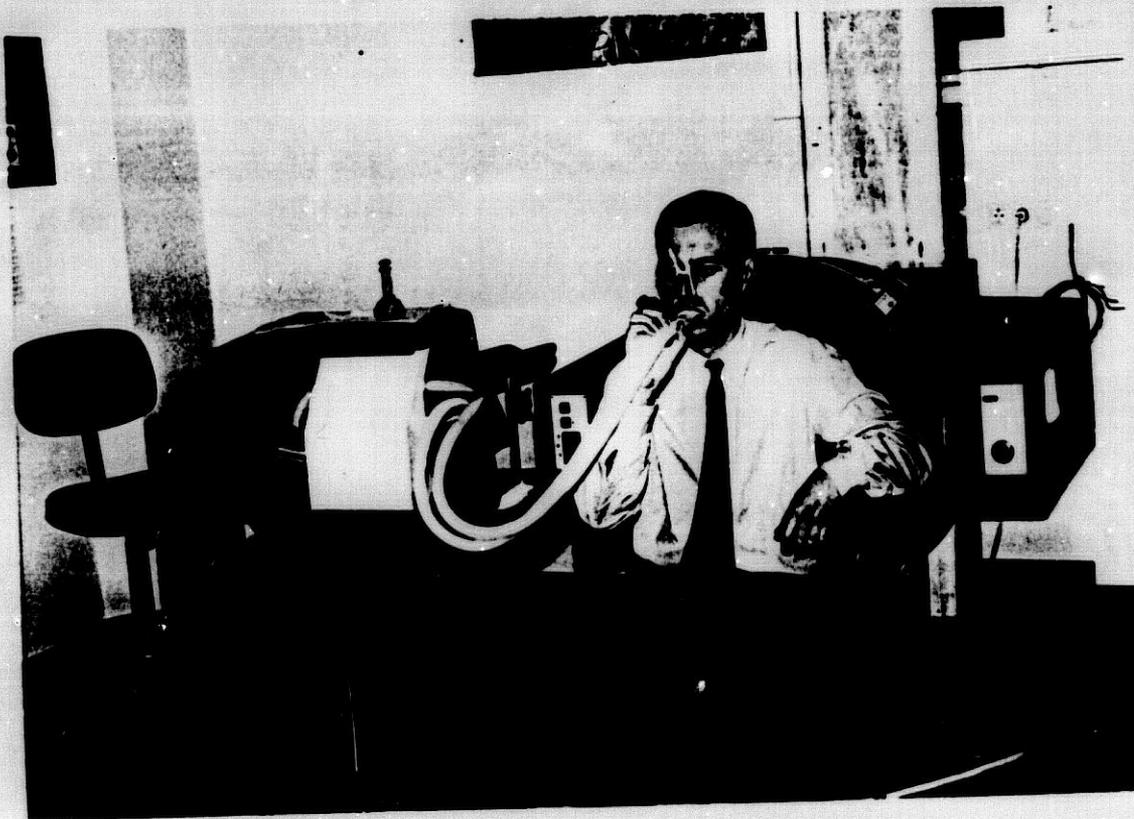


Figura 21. Fotografía de un sujeto varón, perteneciente al grupo control, durante la realización de la gammagrafía pulmonar mediante aerosolización de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$.

Una vez finalizada la adquisición de la información se procede a su análisis para lo cual realizamos una valoración de las imágenes gammagráficas, registradas en placa radiográfica (figura 22), verificando la homogeneidad o no de la distribución del radiotrazador a nivel de ambos campos pulmonares y la ausencia de deposición de partículas en vías aéreas centrales.

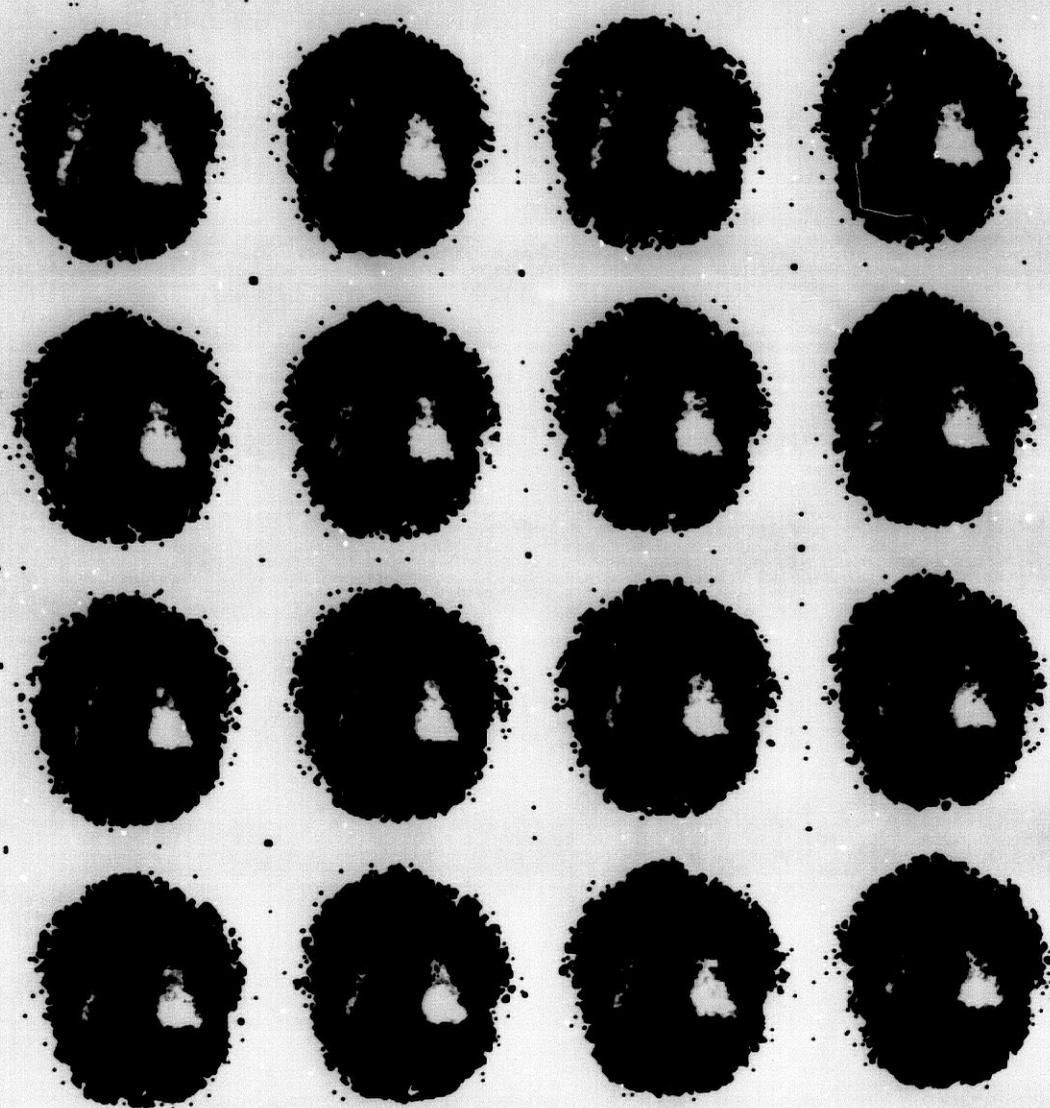


Figura 22. Gammagrafía pulmonar mediante aerosolización de ^{99m}Tc -DTPA. Cada una de las imágenes gammagráficas representa una adquisición durante 30 segundos.

D. 2. PROCESO DE DATOS.

Sobre las imágenes gammagráficas de ambos pulmones, obtenidas en proyección posteroanterior y grabadas en video, dibujamos con la ayuda de un lápiz óptico las regiones de interés (RDI) que van a ser analizadas (49,50, 51,145). Delimitamos el área del pulmón izquierdo y derecho y las denominamos, en el grupo control, pulmón total izquierdo (PTI) y derecho (PTD) respectivamente, despreciando el área central hiliar así como la banda mediastínica. A continuación delimitamos una región inferior y otra superior en cada pulmón, que representan cada una aproximadamente un tercio de la altura del pulmón (intentando delimitar áreas de WEST) lo que equivale, comparando al pulmón con un cono, a que las áreas superiores representan un 20-25% y las inferiores un 40-45% del volumen total de cada pulmón, o lo que es igual, de la actividad total registrada sobre cada pulmón (figura 23). A las regiones inferiores las denominamos base izquierda (BI) y derecha (BD) y a las regiones superiores vértice izquierdo (VI) y derecho (VD). En el grupo constituido por las pacientes la denominación se realiza diferenciando pulmón irradiado y no irradiado. En función de ello las RDI delimitadas son pulmón total irradiado (PR), pulmón total no irradiado (PNR), base irradiada (BR), base no irradiada (BNR), vértice irradiado (VR) y vértice no irradiado (VNR).

Una vez dibujadas las RDI se procede al conteo de la actividad en dichas regiones de interés en los períodos establecidos de 30 segundos durante 20 minutos (34,49, 140,166). Estas curvas son sometidas a un proceso de "normalización", de todas las RDI respecto a la RDI de mayor superficie, y a un proceso de "smoothing" obteniéndose unas curvas definitivas de eliminación del radiotrazador desde el pulmón a la sangre para cada RDI. Sus valores numéricos son enviados a la impresora y las imágenes gráficas a un osciloscopio de punto ultrafino, para ser registradas en placa radiográfica de alta definición y formato 20 x 25 cm (figura 24).

PULMON IZQUIERDO PULMON DERECHO

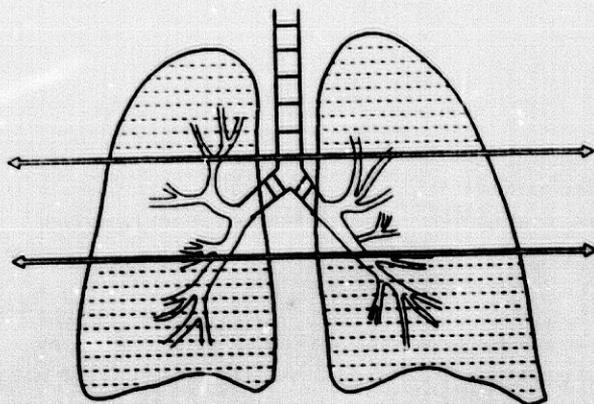


Figura 23. Esquema de las regiones de interés (RDI), proyectadas sobre un pulmón. La altura de cada área es aproximadamente un tercio de altura total pulmonar.

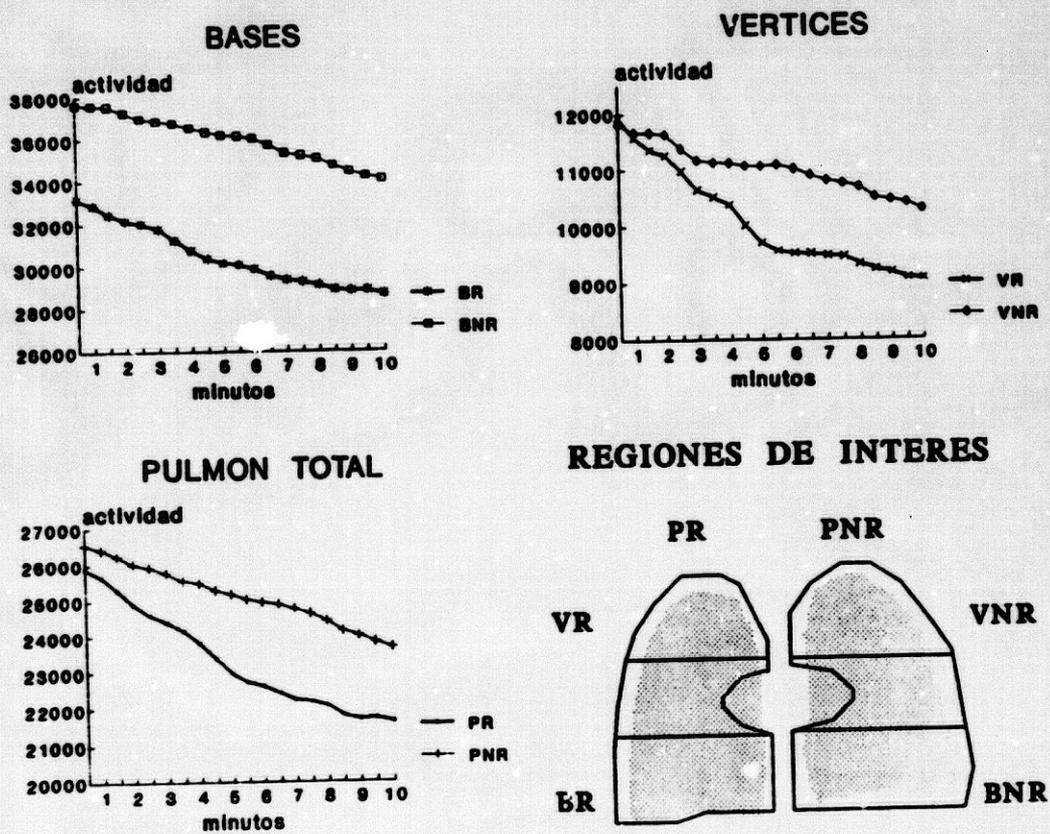


Figura 24. Gammagrafía pulmonar mediante aerosolización de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$. Curvas de eliminación del radiotrazador para las distintas regiones de interés dibujadas (pulmón total, vértices y bases).

**D. 3. ANALISIS MATEMATICO DE
LA CURVA DE ELIMINACION
PULMONAR DEL RADIOTRAZADOR.**

El aclaramiento del radionucléido en cada RDI es calculado en base a la proporción del mismo que desaparece del pulmón. Los listados numéricos, obtenidos en el ordenador central de la gammacámara, son trasladados a una hoja de cálculo LOTUS-123 (*Illiberis Software, copyright 1986*), obteniéndose para cada columna de actividad de cada RDI una columna paralela con el logaritmo neperiano (Ln) de la actividad (Tabla 6).

La línea de regresión de la curva de eliminación del radiotrazador presenta un decrecimiento monoexponencial y la actividad se relaciona con el tiempo según la ecuación (166):

$$a = a_0 e^{-(kt/100)} \quad \text{donde,}$$

a_0 es la radiactividad inicial a tiempo t_0 ,

a es la radiactividad a cualquier instante de tiempo.

Estos datos son representados como una curva semilogarítmica actividad/tiempo, con los valores de actividad en el eje de abscisas y el tiempo (fracciones de 30 segundos) en ordenadas. El mejor ajuste para la línea de regresión dibujada en los primeros diez minutos desde el pico de máxima actividad, va a determinarnos la pendiente de esta curva para cada RDI (34,49,114,145,166). Estimamos que el ajuste de la curva de eliminación a una función lineal es correcto, cuando el coeficiente de correlación R es mayor de 0.90 (Tabla 7).

La pendiente de esta curva es negativa y nos define la permeabilidad de la BAC para el DTPA, representándose como coeficiente de aclaramiento K y expresándose en términos de porcentaje de decrecimiento de radiactividad por minuto, esto es $\% \text{ min}^{-1}$ (34,49,114,145,166) (Tabla 7). También podemos representarlo como tiempo de semiacclaramiento $T_{\frac{1}{2}}$ (140,147) y su resultado en minutos según la fórmula:

$$T_{\frac{1}{2}} = 69.3 / K$$

No realizamos corrección del "decay" del Tc99m ni de la densidad de fondo, ya que éstas son innecesarias cuando el cálculo de la pendiente es realizado en los primeros 10 minutos y la densidad de fondo es inferior al 10-15% de la actividad de un campo basal (35,96,133).

Los valores de a_0 , R , K y $T_{\frac{1}{2}}$ para cada región de interés, en cada fase del estudio, son almacenados en hojas de cálculo del programa LOTUS (Tablas 8 y 9). En este estudio vamos a utilizar el parámetro $T_{\frac{1}{2}}$ ya que éste es el más aceptado habitualmente en la literatura y, además, es más fácil de manejar que K .

TABLA 6.

MINUTOS	PI		PD		BI	
0.5	28128	10.24	28238	10.25	32237	10.38
1.0	27902	10.24	28012	10.24	32054	10.38
1.5	27799	10.23	27813	10.23	31829	10.37
2.0	27773	10.23	27697	10.23	31847	10.37
2.5	27673	10.23	27661	10.23	31732	10.37
3.0	27532	10.22	27471	10.22	31520	10.36
3.5	27367	10.22	27150	10.21	31459	10.36
4.0	27148	10.21	26945	10.20	31220	10.35
4.5	26944	10.20	26810	10.20	30869	10.34
5.0	26826	10.20	26728	10.19	30817	10.34
5.5	26723	10.19	26678	10.19	30718	10.33
6.0	26655	10.19	26575	10.19	30644	10.33
6.5	26527	10.19	26501	10.18	30527	10.33
7.0	26441	10.18	26418	10.18	30410	10.32
7.5	26443	10.18	26171	10.17	30427	10.32
8.0	26350	10.18	25923	10.16	30332	10.32
8.5	26120	10.17	25812	10.16	30326	10.32
9.0	25935	10.16	25756	10.16	30244	10.32
9.5	25941	10.16	25701	10.15	30114	10.31
10.0	25843	10.16	25578	10.15	30045	10.31

TIEMPO	BD		VD		VI	
0.5	33858	10.43	16549	9.71	15799	9.67
1.0	33603	10.42	16400	9.71	15680	9.66
1.5	33277	10.41	16245	9.70	15560	9.65
2.0	33244	10.41	16115	9.69	15611	9.66
2.5	33178	10.41	15806	9.67	15454	9.65
3.0	32903	10.40	15361	9.64	15097	9.62
3.5	32833	10.40	15072	9.62	14711	9.60
4.0	32770	10.40	14970	9.61	14505	9.58
4.5	32797	10.40	14926	9.61	14121	9.56
5.0	32652	10.39	14849	9.61	14013	9.55
5.5	32567	10.39	14706	9.60	13885	9.54
6.0	32492	10.39	14670	9.59	13824	9.53
6.5	32337	10.38	14535	9.58	13937	9.54
7.0	32067	10.38	14242	9.56	13744	9.53
7.5	31919	10.37	14077	9.55	13648	9.52
8.0	31743	10.37	14022	9.55	13538	9.51
8.5	31694	10.36	13893	9.54	13403	9.50
9.0	31586	10.36	13654	9.52	13358	9.50
9.5	31117	10.35	13543	9.51	13147	9.48
10.0	31050	10.34	13542	9.51	12892	9.46

TABLA 7. SALIDA DE REGRESION

CONSTANTE						28195
Coefic de corr R						0.994
Coef(s)X K (%/min)						0.90
Err Std de K(%/mn)						0.02
T 1/2 (min)	0.693/K					77.0
R.D.I.	PR	PNR	BR	BNR	VR	VNR
Constante	28195	28261	32205	33883	16603	15966
Coef. R	0.994	0.993	0.981	0.985	0.989	0.978
K (%/min)	0.90	1.03	0.75	0.81	2.15	2.14
Err Std K	0.02	0.03	0.04	0.03	0.08	0.11
T 1/2 (min)	77.0	67.1	92.3	85.7	32.2	32.4

TABLA 8. PULMON IRRADIADO

BASAL	Cte	R	K	ESK	T-1/2
E.01	37302	0.979	1.07	0.05	64.6
E.02	37089	0.993	0.92	0.03	75.4
E.03	20567	0.994	1.01	0.03	69.3
E.04	28098	0.987	0.71	0.03	97.8
E.05	19388	0.987	0.69	0.03	101.1
E.06	32206	0.998	1.22	0.02	56.7
E.07	14718	0.985	1.10	0.04	63.1
E.08	20150	0.992	1.27	0.04	54.6
E.09	31842	0.995	1.12	0.03	61.7
E.10	22817	0.995	0.73	0.02	96.3
E.11	15427	0.984	0.62	0.03	111.4
E.12	28831	0.997	0.96	0.02	72.4
E.13	24211	0.988	0.90	0.03	76.8
E.14	17501	0.989	1.33	0.05	52.2
E.15	22997	0.981	1.04	0.05	66.5
E.16	32875	0.997	1.05	0.02	66.0
E.17	26104	0.973	0.79	0.04	87.7
E.18	30301	0.989	0.81	0.03	85.6
E.19	28411	0.991	1.16	0.04	59.7
E.20	31524	0.996	1.41	0.03	49.3
E.21	20637	0.998	1.57	0.03	44.0
E.22	12555	0.987	0.75	0.03	91.9
E.23	23913	0.994	1.10	0.03	62.7
E.24	21359	0.986	1.25	0.05	55.3
E.25	17824	0.993	0.79	0.02	87.7
E.26	27984	0.989	1.15	0.04	60.1
E.27	25082	0.995	1.81	0.04	38.4
E.28	25966	0.995	0.71	0.02	97.8
E.29	18836	0.989	0.98	0.03	70.9
E.30	23974	0.983	1.58	0.07	43.9
E.31	18755	0.987	1.39	0.05	49.9
E.32	19641	0.964	0.91	0.06	76.5

TABLA 9.

PROTOCOLO: SA00.E18
 RADIOTERAPIA: DERECHA

FASE:	P U L M O N		I R R A D I A D O		
	Cte	R	K	ESK	T-1/2
BSL	30301	0.989	0.81	0.03	85.6
RT1	30307	0.994	1.49	0.04	46.5
RT2	13692	0.994	0.88	0.02	78.8
PRT	30307	0.994	2.12	0.04	32.8

FASE:	P U L M O N		N O I R R A D I A D O		
	Cte	R	K	ESK	T-1/2
BSL	23971	0.993	0.97	0.03	71.3
RT1	21999	0.988	1.44	0.05	48.3
RT2	10595	0.975	1.00	0.05	69.1
PRT	21999	0.988	1.76	0.05	39.5

FASE:	B A S E		I R R A D I A D A		
	Cte	R	K	ESK	T-1/2
BSL	42945	0.977	0.65	0.03	107.0
RT1	42621	0.986	0.85	0.03	81.5
RT2	19214	0.968	0.73	0.04	94.5
PRT	42621	0.986	1.33	0.03	52.1

FASE:	B A S E		N O I R R A D I A D A		
	Cte	R	K	ESK	T-1/2
BSL	28581	0.988	0.68	0.03	102.5
RT1	25546	0.969	0.80	0.05	86.2
RT2	11913	0.984	0.77	0.03	90.3
PRT	25546	0.969	1.21	0.05	57.6

FASE:	V E R T I C E		I R R A D I A D O		
	Cte	R	K	ESK	T-1/2
BSL	12904	0.977	1.95	0.10	35.5
RT1	15515	0.973	4.23	0.23	16.4
RT2	6928	0.973	1.42	0.08	48.6
PRT	15515	0.973	4.57	0.23	15.2

FASE:	V E R T I C E		N O I R R A D I A D O		
	Cte	R	K	ESK	T-1/2
BSL	13966	0.986	2.01	0.08	34.4
RT1	14900	0.967	3.81	0.24	18.2
RT2	7610	0.992	1.46	0.04	47.4
PRT	14900	0.967	3.26	0.24	21.3

E. METODO ESTADISTICO.

Las hojas de protocolo de cada paciente fueron transcritas a ficheros del programa estadístico Microstat, copyright 1984 by Ecosoft Inc., para transformarlos en ficheros ASCII y de esta forma poder ser utilizados por el programa estadístico BMDP Statistical Software 1988, copyright regents of University of California, mediante el cual ha sido realizado todo el estudio estadístico.

E.1. DEFINICION DE GRUPOS.

Para clasificar los casos fue utilizado un " *cluster de casos* ", con el método del centroide y calculando las distancias euclídeas, con todas las variables funcionales en la fase temporal BSL-RT1. De esta forma se obtuvieron los GRUPOS I y II, correspondientes a grupos funcionalmente diferenciables, que constituyen el eje central de este estudio. En función del comportamiento de la DLCO en las fases del estudio se subdividieron dichos grupos en subgrupos IA, IB, IIA, IIB y IIC.

Así mismo, fue aplicada una tabla de contingencia de doble vía para las variables generales en los grupos constituidos según el cluster de casos y para la variable neumonitis, obteniéndose significación estadística para las variables peso de la paciente, quimioterapia prerradioterapia y, dentro de ésta, para la pauta CMF. En función de ello se crearon otros tres grupos de estudio:

- 1) Grupos con quimioterapia (QT) / sin QT.
- 2) Grupos con pauta CMF / pauta FAC.
- 3) Peso inferior a la media (< 70.5 Kg.) / peso superior a la media (> 70.5 Kg.).

E.2. DESCRIPTIVA GENERAL.

Ha sido realizado un estudio descriptivo de cada una de las variables en el grupo control (basal), en la muestra general y en los grupos constituidos mediante el cluster de casos, en función de la quimioterapia y del peso:

1. Para los valores absolutos en cada una de las fases establecidas: BASAL, RT1, RT2 y POSRT.

2. Para las diferencias porcentuales (incrementos o descensos) entre cada dos fases correlativas BASAL-RT1, RT1-RT2 y RT2-POSRT.

E.3. COMPARACION ENTRE GRUPOS.

Para cada variable se compararon los valores basales entre los grupos control y de pacientes. En el grupo constituido por las pacientes se compararon los resultados en la fase BASAL y en las fases correlativas del estudio (temporales) BSL-RT1, RT1-RT2 y RT2-POSRT entre:

- Pacientes de los grupos I y II.
- Pacientes con QT y aquellas sin QT.
- Pacientes con pauta CMF y aquellas con pauta FAC.
- Pacientes con peso < 70.5 y aquellas con peso > 70.5.

La comparación estadística de las proporciones de presencia de neumonitis en cada grupo del estudio es realizado mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de FISHER, para las variables de respuesta cualitativa.

Así, si A y A' denotan, respectivamente, la presencia o ausencia de neumonitis en cada uno de los individuos de dos muestras independientes I y II, el resultado obtenido en las mismas puede representarse en la siguiente tabla:

	A	A'	TOTAL
MUESTRA I	n_{11}	n_{12}	F_1
MUESTRA II	n_{21}	n_{22}	F_2
TOTAL	C_1	C_2	n

La comparación estadística de las proporciones de presencia de A en cada muestra se realiza mediante el test de la chi-cuadrado (χ^2), aplicando la siguiente fórmula:

$$\chi^2 = \frac{(n_{11} \cdot n_{22} - n_{12} \cdot n_{21})^2}{F_1 F_2 C_1 C_2} \cdot n$$

En función del valor que se obtiene de χ^2 se determina el valor de P. El nivel de confianza P que se obtenga representa la significación estadística del resultado. Los valores de P más cercanos a 0 son los que hacen verdadera la hipótesis de diferencia entre los valores resultantes en cada grupo de los que se comparan.

El test anterior es válido cuando el número de casos es alto, en general superior a 100. Cuando dicho número es inferior o cuando alguna de la n_{ij} (celdillas) es muy pequeño, y especialmente cuando se desea una gran precisión en el valor de P, conviene realizar el análisis estadístico mediante el test exacto de FISHER. Este test calcula la probabilidad de la configuración anterior según la siguiente fórmula:

$$p(n_{11}, n_{12}, n_{21}, n_{22}) = \frac{F_1! F_2! C_1! C_2!}{n! n_{11}! n_{12}! n_{21}! n_{22}!}$$

La suma de todas las probabilidades así obtenidas constituyen el error P. Cuando el test anterior se reitera en un conjunto de K caracteres para así determinar en cuáles de ellos difieren ambos grupos estudiados, y si se desea un error global de α para el conjunto de las K comparaciones realizadas, el error al que habrá de realizarse el test es $\alpha' = \alpha/k$, por lo que las proporciones serán significativamente distintas para aquellos caracteres en que P sea menor o igual que α' . Este ajuste es denominado de BONFERRONI.

Se han considerado definitivamente significativos aquellos resultados para $P < 0.05/k$, siendo k el número total de comparaciones realizadas, y como no significativos el resto de los valores de P.

Para las variables de respuesta cuantitativa ha sido utilizado el test de la T de STUDENT o el test de WILCOXON para muestras independientes.

E.4. COMPARACION ENTRE FASES TEMPORALES:

La comparación, para datos apareados de los valores de cada variable funcional en las distintas fases temporales, se ha realizado mediante el test de FRIEDMAN para el total de veintiseis casos estudiados hasta la fase POSRT. Para aprovechar el total de treinta y dos casos, se empleó el test de WILCOXON entre las fases temporales BASAL-RT1, RT1-RT2 y BSL-RT2. Ambos test estadísticos se aplicaron tanto para muestra global de pacientes como para los distintos grupos del estudio.

E.5. TEST DE CORRELACION.

El grado de correlación de los parámetros del estudio funcional respiratorio con el aclaramiento del ^{99m}Tc -DTPA a través de la membrana respiratoria (RC-DTPA), en las fases BASAL, BASAL-RT1, RT1-RT2 y RT2-POSRT, así como el grado de correlación entre estos parámetros funcionales con la presencia de neumonitis y con los hallazgos clínicos y/o radiológicos, es realizada mediante una matriz de correlación.

Para nuestro grupo de estudio ($n = 32$) y considerando un total de veinte variables (siete generales y trece funcionales) el valor de r que asegura un error global del 0.05, aplicando la regla de Bonferroni, es de 0.67. Así pues, el coeficiente de correlación r estimamos que es significativo cuando es mayor de dicho valor.

E.6. ANALISIS DE LAS VARIABLES MAS INFLUYENTES EN EL PRONOSTICO.

Un tipo común de respuesta, o variable resultado, en la investigación médica es una variable binaria. Estas variables de respuesta toman uno de dos valores ($Y = 0$; $Y = 1$), y a menudo no se puede suponer que tienen una distribución normal, siendo utilizado en estos casos un modelo de regresión logística binaria.

En este estudio, el análisis de las variables de mayor influencia en la presentación o no de neumonitis fue realizado mediante un modelo de regresión logística paso a paso (stepwise) utilizando el método MLR.

Una variable de respuesta binaria, Y , para este modelo puede ser definida de forma que $Y = 1$ represente la presencia de neumonitis e $Y = 0$ corresponda a la ausencia de neumonitis. Este análisis de regresión logística relaciona la variable de respuesta, Y , con las variables independientes X_1, X_2, \dots, X_i (variables generales y funcionales) según la fórmula:

$$Y = e^f / 1 + e^f, \text{ siendo}$$

$f = \text{constante} + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i$, una función lineal de algunas de las variables independientes e Y es la probabilidad de éxito (no ocurrencia de neumonitis). Las variables independientes funcionales fueron seleccionadas mediante un cluster de variables, eliminando previamente las muy relacionadas entre sí.

Este análisis de regresión logística fue aplicado en la fase basal y en cada una de las fases temporales BSL-RT1 y RT1-RT2, exponiéndose en forma de tablas sumario las variables más influyentes en cada una de estas fases, construyendo los histogramas de predicción de probabilidad de neumonitis y las tablas para falsos positivos y falsos negativos.

I V. RESULTADOS.

Los resultados obtenidos en el presente estudio se expresan en forma de Tablas y Figuras.

IV.1. TABLAS GENERALES:

A. Tablas descriptivas:

A.1. Individuales de pacientes: Tablas 10 a 41.

A.2. Muestra global de pacientes en las fases del estudio y controles: Tablas 42 a 44.

B. Tablas comparativas pacientes-controles:
Tablas 45 a 49 y 49-A.

C. Test de Friedman y test de Wilcoxon para la muestra global de las pacientes: Tabla 50.

IV.2. DEFINICION DE GRUPOS

A. Cluster de casos: Figura 25.

B. Tabla de contingencia para cluster de casos y para variable neumonitis: Tablas 51, 52 y 52-A.

IV.3. GRUPOS CLASIFICACION CLUSTER DE CASOS (GI - GII):

A. Tablas descriptivas: Tablas 53 a 55.

B. Tablas comparativas: Tablas 56 a 58.

C. Test de Friedman y test de Wilcoxon: Tabla 59.

D. Subgrupos de clasificación $T\frac{1}{2}$ - DLCO:

D.1. Tablas descriptivas: Tablas 60 a 65.

D.2. Tablas comparativas: Tablas 66 a 71.

D.3. Test de Friedman y test de Wilcoxon: Tabla 72.

IV.4. GRUPOS DE CLASIFICACION SEGUN QUIMIOTERAPIA
PRERRADIOTERAPIA: GRUPO CON QT - GRUPO SIN QT.

- A. Tablas descriptivas: Tablas 73 a 75.
- B. Tablas comparativas: Tablas 76 a 78.
- C. Test de Friedman y test de Wilcoxon: Tabla 79.

IV.5. GRUPOS DE CLASIFICACION SEGUN QUIMIOTERAPIA
PRERRADIOTERAPIA: PAUTA CMF - PAUTA FAC.

- A. Tablas descriptivas: Tablas 80 a 82.
- B. Tablas comparativas: Tablas 83 a 85.
- C. Test de Friedman y test de Wilcoxon: Tabla 86.

IV.6. GRUPOS CLASIFICACION SEGUN PESO DE LAS PACIENTES:
PESO < 70.5 Y PESO > 70.5 Kg.

- A. Tablas descriptivas: Tablas 87 a 89.
- B. Tablas comparativas: Tablas 90 a 92.
- C. Test de Friedman y Wilcoxon: Tabla 93.

IV.7. TEST DE CORRELACION: Tablas 94 a 97.

IV.8. ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA:

- A. Fase BASAL: Tabla 98.
- B. Fase BSL-RT1: Tabla 99.
- C. Fase RT1-RT2: Tabla 100.

I V. 1. TABLAS GENERALES.

A. TABLAS DESCRIPTIVAS.

A. 1. TABLAS INDIVIDUALES DE LAS PACIENTES.

TABLA 10.

PACIENTE 1.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 **EDAD:** 61 **TALLA:** 145 **PESO:** 68
QT PRERT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 5
QT POSRT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 6
DURACION RT: 47 **CGY:** 3523 **ETD:** 76.1
NEUMONITIS : SI **TTI-RT:** 108 **TTF-RT:** 61
Ptc RADIOLOGCA: 6 **Ptc CLINICA:** 7 **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	148	93	-37.2	151	+62.4	117	-22.5
TLC	149	138	-7.4	143	+3.6	134	-6.3
TGV	159	157	-1.3	162	+3.2	153	-5.6
IH	144	144	0.0	141	-2.1	141	0.0
SVC	107	98	-8.4	103	+5.1	98	-4.9
FEV1	108	99	-8.3	101	+2.0	94	-6.9
IT	95	96	+1.1	100	+4.2	101	+1.0
FEF ₂₅₋₇₅	60	55	-8.3	61	+10.9	52	-14.8
PaO ₂	85	85	0.0	88	+3.5	82	-6.8
PR	52.2	38.8	-25.7	49.3	+27.1	26.8	-45.6
PNR	44.5	39.6	-11.0	47.3	+19.4	30.6	-35.3
FR	61.0	51.7	-15.2	59.5	+15.1	27.2	-54.3
BNR	47.0	42.2	-10.2	60.7	+43.8	30.3	-50.1
VR	29.4	24.8	-15.6	27.7	+11.7	22.8	-17.7
VNR	35.6	26.8	-24.7	30.1	+12.3	33.0	+9.6

TABLA 11.

PACIENTE 2.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 **EDAD:** 51 **TALLA:** 152 **PESO:** 96
QT PRERT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 2
QT POSRT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 5
DURACION RT: 43 **cGY:** 3542 **ETD:** 76.2
NEUMONITIS : SI **TTI-RT:** 101 **TTF-RT:** 58
Ptc RADIOLOGCA: 4 **Ptc CLINICA:** 5 **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	159	141	-11.3	172	+22.0	113	-34.3
TLC	154	135	-12.3	125	-7.5	117	-6.4
TGV	144	141	-2.1	133	-5.7	123	-7.5
IH	126	157	+24.6	158	+0.6	165	+4.4
SVC	132	96	-27.3	86	-10.4	78	-9.3
FEV1	94	76	-19.1	66	-13.2	64	-3.0
IT	108	103	-4.6	106	+2.9	94	-11.3
FEF₂₅₋₇₅	63	36	-42.9	30	-16.7	32	+6.7
PaO₂	75	75	0.0	77	+2.7	64	-16.9
PR	87.7	77.6	-11.5	85.7	+10.4	55.9	-34.8
PNR	89.4	83.7	-6.4	89.0	+6.3	65.7	-26.2
BR	94.2	92.5	-1.8	99.3	+7.4	61.1	-38.5
BNR	105.9	99.1	-6.4	102.7	+3.6	74.0	-27.9
VR	47.9	40.0	-16.5	51.4	+28.5	23.2	-54.9
VNR	43.5	38.4	-11.7	47.1	+22.7	42.0	-10.8

TABLA 12.

PACIENTE 3.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 **EDAD:** 62 **TALLA:** 160 **PESO:** 62
QT PRERT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 6
QT POSRT: NO **NUMERO DE CICLOS:**
DURACION RT: 39 **cGY:** 3542 **ETD:** 76.2
NEUMONITIS : SI **TTI-RT:** 86 **TTF-RT:** 47
Ptc RADIOLOGCA: 5 **Ptc CLINICA:** 4 **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	112	72	-35.7	91	+26.4	79	-13.2
TLC	127	113	-11.0	110	-2.7	97	-11.8
TGV	144	125	-13.2	122	-2.4	104	-14.8
IH	157	149	-5.1	146	-2.0	142	-2.7
SVC	90	85	-5.6	84	-1.2	75	-10.7
FEV1	84	84	0.0	82	-2.4	75	-8.5
IT	100	106	+6.0	101	-4.7	109	+7.9
FEF ₂₅₋₇₅	61	64	+4.9	51	-20.3	57	+11.8
PaO ₂	73	66	-9.6	79	+19.7	71	-10.1
PR	85.6	46.5	-45.7	78.8	+69.5	32.8	-59.0
PNR	71.3	48.3	-32.3	69.1	+43.1	39.5	-42.8
BR	107.0	81.5	-23.8	94.5	+16.0	52.1	-44.9
BNR	102.5	85.2	-15.9	90.3	+4.8	57.6	-36.2
VR	35.5	16.4	-53.8	48.6	+196.3	15.2	-68.7
VNR	34.4	18.2	-47.1	47.4	+160.4	21.3	-55.1

TABLA 13.

PACIENTE 4.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 **EDAD:** 63 **TALLA:** 161 **PESO:** 77
QT PRERT: CMF + FAC **NUMERO DE CICLOS:** 12
QT POSRT: NO **NUMERO DE CICLOS:**
DURACION RT: 53 **cGY:** 3542 **ETD:** 76.2
NEUMONITIS : SI **TTI-RT:** 97 **TTF-RT:** 44
Ptc RADIOLOGCA: 4 **Ptc CLINICA:** 4 **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	123	106	-13.8	138	+30.2	93	-32.6
TLC	102	100	-2.0	95	-5.0	90	-5.3
TGV	131	126	-3.8	118	-6.3	108	-8.5
IH	162	170	+4.9	166	-2.4	160	-3.6
SVC	68	63	-7.4	72	+14.3	64	-11.1
FEV1	75	74	-1.3	83	+12.2	75	-9.6
IT	115	103	-10.4	109	+5.8	96	-11.9
FEF ₂₅₋₇₅	75	81	+8.0	97	+19.8	76	-21.6
PaO ₂	76	108	+42.1	90	-16.7	82	-8.8
PR	59.7	48.3	-19.1	66.1	+36.9	40.3	-39.0
PNR	50.5	43.1	-14.8	48.4	+12.3	35.2	-27.3
BR	65.0	55.6	-14.5	72.0	+29.5	51.1	-29.0
BNR	62.0	47.8	-22.9	47.6	-0.4	39.2	-17.7
VR	40.1	26.9	-32.9	55.5	+106.3	21.2	-61.8
VNR	35.1	29.3	-16.5	58.2	+98.6	28.6	-50.9

TABLA 14.

PACIENTE 5.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 **EDAD:** 36 **TALLA:** 152 **PESO:** 80
QT PRERT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 3
QT POSRT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 3
DURACION RT: 38 **cGY:** 3542 **ETD:** 76.2
NEUMONITIS : SI **TTI-RT:** 64 **TTF-RT:** 26
Ptc RADIOLOGCA: 3 **Ptc CLINICA:** 3 **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	90	64	-28.9	92	+43.8	81	-12.1
TLC	120	118	-1.7	110	-6.8	90	-18.2
TGV	119	116	-2.5	102	-12.1	85	-16.7
IH	158	152	-3.8	152	0.0	142	-6.6
SVC	84	87	+3.6	81	-6.9	70	-13.6
FEV1	81	80	-1.3	75	-6.3	62	-17.3
IT	62	79	+27.4	76	-3.8	108	+42.1
FEF ₂₅₋₇₅	72	70	-2.9	57	-18.6	52	-8.8
P _{tiO₂}	86	88	+2.3	89	+1.1	84	-5.6
PR	87.7	63.8	-27.3	99.5	+56.0	46.3	-53.5
PNR	81.6	78.8	-3.4	85.1	+8.0	61.8	-27.4
BR	95.0	81.8	-13.9	110.9	+35.6	49.2	-55.6
BNR	92.9	91.7	-1.3	99.5	+8.5	67.6	-32.1
VR	50.8	31.1	-38.8	66.9	+115.1	21.6	-67.7
VNR	36.6	33.3	-9.0	37.1	+11.4	34.5	-7.0

TABLA 15.

PACIENTE 6.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 EDAD: 41 TALLA: 152 PESO: 60
 QT PRERT: CMF + FAC NUMERO DE CICLOS: 11
 QT POSRT: CMF NUMERO DE CICLOS: 3
 DURACION RT: 39 cGY: 3558 ETD: 76.4
 NEUMONITIS : SI TTI-RT: 78 TTF-RT: 39
 Ptc RADIOLOGCA: 6 Ptc CLINICA: 0 NEUMONITIS CLINICA: NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	69	61	-11.6	96	+57.4	69	-28.1
TLC	126	138	+9.5	119	-13.8	110	-7.6
TGV	140	162	+15.7	126	-22.2	126	0.0
IH	158	181	+14.6	145	-19.9	158	+9.0
SVC	93	89	-4.3	94	+5.6	82	-12.8
FEV1	86	81	-5.8	83	+2.5	71	-14.5
IT	104	99	-4.8	105	+6.1	99	-5.7
FEF ₂₅₋₇₅	64	58	-9.4	57	-1.7	39	-31.6
PaO ₂	79	76	-3.8	82	+7.9	80	-2.4
PR	101.1	77.3	-23.5	96.8	+25.2	53.2	-45.0
PNR	85.6	80.3	-6.2	93.3	+16.2	75.2	-19.4
BR	118.7	101.0	-14.9	115.7	+14.6	83.9	-27.5
BNR	102.0	95.1	-6.9	107.6	+13.1	90.5	-15.9
VR	55.4	46.7	-15.7	73.7	+57.8	21.7	-70.6
VNR	60.3	51.8	-14.1	65.7	+26.8	29.9	-54.5

TABLA 16.

PACIENTE 7.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 **EDAD:** 48 **TALLA:** 156 **PESO:** 63
QT PRERT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 4
QT POSRT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 4
DURACION RT: 53 **cGY:** 3587 **ETD:** 76.6
NEUMONITIS : SI **TTI-RT:** 101 **TTF-RT:** 48
Ptc RADIOLOGCA: 6 **Ptc CLINICA:** 6 **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	104	96	-7.7	108	+12.5	89	-17.6
TLC	98	96	-2.0	93	-2.8	90	-3.2
TGV	102	101	-1.0	96	-5.0	89	-7.3
IH	132	159	+20.5	153	-3.8	149	-2.6
SVC	73	67	-8.2	67	0.0	64	-4.5
FEV1	66	67	+1.5	63	-6.0	63	0.0
IT	99	96	+3.0	97	+1.0	109	+12.4
FEF ₂₅₋₇₅	38	52	+36.8	43	-17.3	49	+14.0
PaO ₂	87	84	-3.5	88	+4.8	81	-8.0
PR	70.9	63.0	-11.1	76.3	+21.1	64.8	-15.1
PNR	48.6	46.0	-5.4	73.1	+58.9	77.0	+5.3
BR	78.6	73.7	-6.2	77.8	+5.6	71.4	-8.3
BNR	56.2	53.6	-4.6	84.5	+57.6	94.0	+11.2
VR	44.0	40.8	-7.3	50.4	+23.5	40.4	-19.8
VNR	34.1	32.1	-5.9	52.9	+64.8	39.8	-24.8

TABLA 17.

PACIENTE 8.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 **EDAD:** 59 **TALLA:** 153 **PESO:** 71
QT PRERT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 5
QT POSRT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 3
DURACION RT: 51 **cGY:** 4464 **ETD:** 83.1
NEUMONITIS : NO **TTI-RT:** **TTF-RT:**
Ptc RADIOLOGCA: **Ptc CLINICA:** **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	108	107	-0.9	143	+33.6		
TLC	102	102	0.0	94	-7.8		
TGV	117	116	-0.9	112	-3.5		
IH	162	157	-3.1	169	+7.6		
SVC	64	68	+6.3	52	-23.5		
FEV1	73	81	+11.0	60	-25.9		
IT	100	107	+7.0	104	-3.1		
FEF ₂₅₋₇₅	73	96	+31.5	63	-34.4		
PaO ₂	76	91	+19.7	80	-12.1		
PR	97.8	70.7	-27.7	113.9	+61.1		
PNR	77.0	58.8	-23.6	87.7	+49.1		
BR	114.0	78.7	-31.0	139.9	+77.8		
BNR	89.4	77.2	-13.6	102.4	+32.6		
VR	30.0	15.6	-48.0	56.1	+259.6		
VNR	32.1	20.7	-35.5	58.3	+181.6		

TABLA 18.

PACIENTE 9.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 EDAD: 65 TALLA: 150 PESO: 56
 QT PRERT: FAC NUMERO DE CICLOS: 3
 QT POSRT: NO NUMERO DE CICLOS:
 DURACION RT: 39 CGY: 3600 ETD: 76.7
 NEUMONITIS : SI TTI-RT: 59 TTF-RT: 20
 Ptc RADIOLOGCA: 1 Ptc CLINICA: 0 NEUMONITIS CLINICA: NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	132	120	-9.1	132	+10.0		
TLC	130	122	-6.2	120	-1.6		
TGV	130	127	-2.3	119	-6.3		
IH	122	120	-1.6	120	0.0		
SVC	110	104	-5.5	103	-1.0		
FEV1	110	111	+0.9	107	-3.6		
IT	113	107	-5.3	112	+4.7		
FEF ₂₅₋₇₅	60	85	+41.7	62	-27.1		
PaO ₂	84	87	+3.6	83	-5.1		
PR	97.8	80.6	-17.6	43.0	-46.7		
PNR	109.5	97.4	-11.1	40.5	-58.4		
BR	144.1	108.0	-25.1	61.8	-42.8		
BNR	169.2	145.2	-14.2	69.0	-52.5		
VR	74.8	40.5	-45.9	20.2	-50.1		
VNR	54.6	37.5	-31.3	15.3	-59.7		

TABLA 19.

PACIENTE 10.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 EDAD: 63 TALLA: 153 PESO: 61
 QT PRERT: CMF NUMERO DE CICLOS: 2
 QT POSRT: CMF NUMERO DE CICLOS: 4
 DURACION RT: 42 cGY: 3523 ETD: 76.1
 NEUMONITIS : SI TTI-RT: 65 TTF-RT: 23
 Ptc RADIOLOGCA: 11 Ptc CLINICA: 17 NEUMONITIS CLINICA: SI

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	132	186	+40.9	102	-45.2	85	-16.7
TLC	118	107	-9.3	113	+5.6	103	+8.8
TGV	128	118	-7.8	132	+11.9	133	+0.8
IH	127	125	-1.6	130	+4.0	160	+23.1
SVC	98	89	-9.2	98	+10.1	69	-29.6
FEV1	105	91	-13.3	103	+13.2	75	-27.2
IT	107	101	-5.6	105	+4.0	108	+2.9
FEF ₂₅₋₇₅	88	71	-19.3	87	+22.5	62	-28.7
PaO ₂	88	92	+4.3	90	-2.2	72	-20.0
PR	64.6	33.1	-48.8	128.7	+288.8	24.2	-81.2
PNR	63.3	45.2	-28.6	90.4	+100.0	24.7	-72.7
BR	77.5	46.6	-39.9	166.9	+258.2	38.9	-76.7
BNR	74.0	56.3	-23.9	104.7	+86.0	34.7	-66.9
VR	29.1	19.4	-33.3	93.0	+379.4	15.1	-83.8
VNR	33.8	25.6	-24.3	68.9	+169.1	23.0	-66.6

TABLA 20.

PACIENTE 11.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 **EDAD:** 40 **TALLA:** 152 **PESO:** 57
QT PRERT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 2
QT POSRT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 4
DURACION RT: 50 **CGY:** 3542 **ETD:** 76.2
NEUMONITIS : SI **TTI-RT:** 90 **TTF-RT:** 40
Ptc RADIOLOGCA: 6 **Ptc CLINICA:** 5 **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	84	104	+23.8	69	-33.7	63	-8.7
TLC	115	113	-1.7	118	+4.4	104	-11.9
TGV	117	98	-16.2	127	+29.6	123	-3.1
IH	84	94	+11.9	116	+23.4	139	-19.9
SVC	134	128	-4.5	120	-6.3	95	-20.6
FEV1	136	140	+2.9	125	-10.7	104	-16.8
IT	117	101	-13.7	124	+22.8	88	-29.0
FEF ₂₅₋₇₅	158	151	-4.4	106	-29.8	126	+18.9
PaO ₂	87	89	+2.3	82	-7.9	74	-9.8
PR	63.1	34.9	-44.7	51.3	+47.0	41.8	-18.5
PNR	69.5	53.1	-23.6	44.3	-16.6	50.9	+14.9
BR	68.8	29.2	-57.6	57.3	+96.2	44.8	-21.8
BNR	76.4	60.8	-20.4	53.9	-11.3	54.3	+0.7
VR	45.3	74.3	+64.0	35.8	-51.8	31.5	-12.0
VNR	42.1	36.3	-13.8	23.6	-35.0	39.7	+68.2

TABLA 21.

PACIENTE 12.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 EDAD: 43 TALLA: 150 PESO: 59
 QT PRERT: CMF NUMERO DE CICLOS: 2
 QT POSRT: CMF NUMERO DE CICLOS: 2
 DURACION RT: 38 cGY: 4427 ETD: 99.4
 NEUMONITIS : SI TTI-RT: 94 TTF-RT: 56
 Ptc RADIOLOGCA: 6 Ptc CLINICA: 9 NEUMONITIS CLINICA: SI

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	116	159	-37.1	82	-48.4	79	-3.7
TLC	124	116	-6.5	136	+17.2	113	-16.9
TGV	128	119	-7.0	142	+19.3	118	-16.9
IH	116	121	+4.3	150	+24.0	150	0.0
SVC	110	102	-7.3	102	0.0	84	-17.6
FEV1	109	108	-0.9	103	-4.6	84	-18.4
IT	113	119	+5.3	122	+2.5	96	-21.3
FEF ₂₅₋₇₅	133	124	-6.8	101	-18.5	83	-17.8
P _a O ₂	86	89	+3.5	90	+1.1	75	-16.7
PR	96.3	82.0	-14.8	67.8	-17.3	36.7	-45.9
PNR	94.2	86.2	-8.5	73.0	-15.3	51.5	-29.5
BR	121.4	102.4	-15.7	83.3	-18.7	47.2	-43.3
BNR	110.1	100.5	-8.7	81.5	-18.9	54.0	-33.7
VR	48.0	34.6	-27.9	38.0	+9.8	27.2	-28.4
VNR	51.8	43.7	-15.6	57.4	+31.4	48.5	-15.5

TABLA 22.

PACIENTE 13.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 EDAD: 52 TALLA: 155 PESO: 69
 QT PRERT: CMF NUMERO DE CICLOS: 1
 QT POSRT: CMF NUMERO DE CICLOS: 2
 DURACION RT: 38 cGY: 3587 ETD: 76.6
 NEUMONITIS : SI TTI-RT: 94 TTF-RT: 56
 Ptc RADIOLOGCA: 8 Ptc CLINICA: 17 NEUMONITIS CLINICA: SI

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	76	83	+9.2	71	-9.6	68	-4.2
TLC	117	115	-1.7	106	-7.8	90	-15.1
TGV	143	141	-1.4	133	-5.7	117	-12.0
IH	194	197	+1.5	203	+3.0	200	-1.5
SVC	51	58	+13.8	52	-10.3	46	-11.5
FEV1	59	60	+1.7	57	-5.0	49	-14.0
IT	93	91	-2.2	89	-2.2	110	+23.6
FEF ₂₅₋₇₅	60	50	-16.7	53	+6.0	52	-1.9
PaO ₂	74	72	-2.7	76	+5.6	64	-15.8
PR	111.4	70.4	-36.8	98.2	+39.5	51.8	-47.3
PNR	68.9	61.3	-11.0	90.0	+46.8	74.5	-17.2
BR	123.9	76.9	-37.9	103.8	+35.0	58.0	-44.1
BNR	73.6	66.6	-9.5	100.8	+51.4	81.0	-19.6
VR	72.3	52.4	-27.5	67.9	+29.6	38.1	-43.9
VNR	60.9	40.5	-33.5	53.5	+32.1	44.6	-16.6

TABLA 23.

PACIENTE 14.

CLUSTER DE GRUPOS: 1 **EDAD:** 44 **TALLA:** 161 **PESO:** 59
QT PRERT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 2
QT POSRT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 4
DURACION RT: 39 **cGY:** 3587 **ETD:** 76.6
NEUMONITIS : SI **TTI-RT:** 71 **TTF-RT:** 32
Ptc RADIOLOGCA: 9 **Ptc CLINICA:** 11 **NEUMONITIS CLINICA:** SI

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	102	121	+18.6	103	-14.9	86	-16.5
TLC	135	133	-1.5	117	-12.0	95	-18.8
TGV	128	125	-2.3	120	-4.0	90	-25.0
IH	102	118	+14.6	103	-12.7	109	+5.8
SVC	111	117	+5.4	116	-0.9	88	-24.1
FEV1	115	115	0.0	121	+5.2	94	-22.3
IT	105	107	+1.9	106	-0.9	102	-3.8
FEF ₂₅₋₇₅	113	110	-2.7	118	+7.3	110	-6.8
PaO ₂	94	102	+8.5	83	-18.6	87	+4.8
PR	62.7	48.9	-22.0	58.4	+19.4	29.4	-49.7
PNR	69.4	58.2	-16.1	59.7	+2.6	40.8	-31.7
BR	75.7	54.9	-27.5	62.3	+13.5	30.0	-51.8
BNR	81.6	72.0	-11.8	68.9	-4.3	42.8	-37.9
VR	48.0	37.0	-22.9	57.1	+54.3	22.0	-61.5
VNR	47.4	43.0	-9.3	47.2	+9.8	32.7	-30.7

TABLA 24.

PACIENTE 15.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 54 **TALLA:** 153 **PESO:** 77
QT PRERT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 3
QT POSRT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 3
DURACION RT: 35 **cGY:** 3523 **ETD:** 76.1
NEUMONITIS : SI **TTI-RT:** 103 **TTF-RT:** 68
Ptc RADIOLOGCA: 5 **Ptc CLINICA:** 6 **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	99	83	-16.2	105	+26.5	71	-32.4
TLC	107	116	+8.4	123	+6.0	113	-8.1
TGV	108	111	+2.8	126	+13.5	116	-7.9
IH	130	135	+3.8	142	+5.2	144	-1.4
SVC	95	98	+3.2	99	+1.0	90	-9.1
FEV1	114	121	+6.2	117	-3.3	103	-12.0
IT	123	117	-4.9	115	-1.7	100	-13.0
FEF ₂₅₋₇₅	133	137	+3.0	139	+1.5	112	-19.4
PaO ₂	90	83	-7.8	85	+2.4	79	-7.1
PR	44.0	58.0	+31.8	43.3	-25.3	41.2	-4.8
PNR	42.2	54.8	+29.9	44.5	-18.9	42.6	-4.3
BR	52.8	63.1	+19.5	49.7	-21.2	40.4	-18.7
BNR	54.2	58.4	+7.7	49.5	-15.2	44.6	-9.9
VR	24.9	53.7	+115.7	28.9	-46.2	42.6	+47.4
VNR	24.6	48.5	+97.2	34.4	-29.1	38.5	+11.9

TABLA 25.

PACIENTE 16.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 EDAD: 43 TALLA: 144 PESO: 50
 QT PRERT: CMF NUMERO DE CICLOS: 2
 QT POSRT: CMF NUMERO DE CICLOS: 4
 DURACION RT: 42 cGY: 3542 ETD: 76.2
 NEUMONITIS: SI TTI-RT: 105 TTF-RT: 63
 Ptc RADIOLOGCA: 4 Ptc CLINICA: 0 NEUMONITIS CLINICA: NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	84	74	-11.9	83	+12.2	66	-20.5
TLC	96	98	+2.1	99	+1.0	83	-16.2
TGV	95	97	+2.1	101	+4.1	91	-9.9
IH	125	122	-2.4	131	+7.4	131	0.0
SVC	79	86	+8.9	83	-3.5	70	-8.4
FEV1	91	97	+6.6	95	-2.1	79	-16.8
IT	96	98	+2.1	98	0.0	114	+16.3
FEF ₂₅₋₇₅	112	122	+8.9	165	+35.2	137	-17.0
PaO ₂	102	84	-17.6	86	+2.4	92	+7.0
PR	55.3	72.5	+31.1	63.7	-12.1	54.2	-14.9
PNR	55.7	67.3	+20.8	63.6	-5.5	55.2	-13.2
BR	64.8	88.9	+37.2	80.8	-9.1	74.4	-7.9
BNR	57.5	71.1	+23.7	74.2	+4.4	68.7	-7.4
VR	37.6	40.2	+6.9	32.0	-20.4	20.3	-36.6
VNR	46.3	50.0	+8.0	38.1	-23.8	17.9	-53.0

TABLA 26.

PACIENTE 17.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 46 **TALLA:** 160 **PESO:** 74
QT PRERT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 6
QT POSRT: NO **NUMERO DE CICLOS:**
DURACION RT: 38 **CGY:** 3523 **ETD:** 76.1
NEUMONITIS : NO **TTI-RT:** **TTF-RT:**
Ptc RADIOLOGCA: **Ptc CLINICA:** **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSBT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	128	120	-6.3	176	+46.7		
TLC	114	119	+4.4	121	+1.7		
TGV	105	110	+4.8	114	+3.6		
IH	133	135	-1.5	132	-2.2		
SVC	84	95	+13.1	98	+3.2		
FEV1	84	102	+21.4	105	+2.9		
IT	100	107	+7.0	109	+1.9		
FEF ₂₅₋₇₅	105	119	+13.3	123	+3.4		
PaO ₂	87	89	+2.3	94	+5.6		
PR	72.4	88.6	+22.4	66.9	-24.4		
PNR	68.0	73.5	+8.1	70.3	-4.4		
BR	84.4	91.5	+8.4	76.9	-16.0		
BNR	77.6	79.4	+2.3	76.3	-3.9		
VR	59.5	79.9	+34.3	35.9	-55.1		
VNR	50.1	66.1	+32.0	44.6	-32.5		

TABLA 27.

PACIENTE 18.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 55 **TALLA:** 152 **PESO:** 72
QT PRERT: NO **NUMERO DE CICLOS:**
QT POSRT: NO **NUMERO DE CICLOS:**
DURACION RT: 37 **CGY:** 3558 **ETD:** 76.4
NEUMONITIS : NO **TTI-RT:** **TTF-RT:**
Ptc RADIOLOGCA: **Ptc CLINICA:** **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	129	67	-48.1	208	+210.5	144	-30.8
TLC	140	152	+8.6	140	-7.9	130	-7.1
TGV	143	160	+11.9	146	-8.8	133	-8.9
IH	132	143	+8.3	132	-7.7	134	+1.5
SVC	93	107	+15.1	106	-0.9	101	-4.7
FEV1	91	103	+13.2	104	+1.0	101	-2.9
IT	93	99	+6.5	96	-3.0	106	+10.4
FEF ₂₅₋₇₅	66	67	+1.5	71	+6.0	72	+1.4
PaO ₂	75	88	+17.3	83	-5.7	79	-4.8
PR	60.1	69.0	+15.0	84.2	+22.0	55.3	-34.2
PNR	65.0	68.3	+5.1	75.6	+10.7	60.1	-20.5
BR	68.7	73.8	+7.3	94.1	+27.5	70.9	-24.7
BNR	71.3	76.1	+6.7	86.8	+14.1	78.7	-9.3
VR	35.1	60.8	+73.2	36.9	-39.3	19.1	-48.2
VNR	41.8	66.2	+58.4	47.8	-27.8	30.3	-36.6

TABLA 28.

PACIENTE 19.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 60 **TALLA:** 150 **PESO:** 76
QT PRERT: NO **NUMERO DE CICLOS:**
QT POSRT: NO **NUMERO DE CICLOS:**
DURACION RT: 36 **CGY:** 3600 **ETD:** 76.7
NEUMONITIS : NO **TTI-RT:** **TTF-RT:**
Ptc RADIOLOGCA: **Ptc CLINICA:** **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	81	77	-4.9	119	+54.5		
TLC	117	131	+12.0	143	+9.2		
TGV	133	149	+12.0	151	+1.3		
IH	154	159	+3.2	154	-3.1		
SVC	78	83	+6.4	95	+14.5		
FEV1	95	97	+2.1	107	+10.3		
IT	124	119	-4.0	115	-3.4		
FEF ₂₅₋₇₅	107	101	-5.6	103	+2.0		
PaO ₂	75	76	+1.3	79	+3.9		
PR	62.4	83.3	+33.5	74.1	-11.0		
PNR	84.0	97.9	+16.5	89.6	-8.5		
BR	95.1	100.0	+5.3	98.1	-1.9		
BNR	99.9	105.3	+5.4	103.3	-1.9		
VR	29.7	42.4	+42.8	25.5	-39.9		
VNR	43.0	51.6	+20.0	40.3	-21.9		

TABLA 29.

PACIENTE 20.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 47 **TALLA:** 160 **PESO:** 75
QT PRERT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 4
QT POSRT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 6
DURACION RT: 39 **cGY:** 4447 **ETD:** 99.5
NEUMONITIS : SI **TTI-RT:** 85 **TTF-RT:** 46
Ptc RADIOLOGCA: 7 **Ptc CLINICA:** 12 **NEUMONITIS CLINICA:** SI

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	129	138	+7.0	79	-42.8	66	-16.5
TLC	116	105	-9.5	102	-2.9	112	+9.8
TGV	122	113	-7.4	107	-5.3	143	+33.6
IH	156	165	+5.8	165	0.0	191	+15.8
SVC	83	70	-8.4	68	-2.9	59	-13.2
FEV1	81	69	-14.8	66	-4.3	58	-12.1
IT	106	107	+0.9	110	+2.8	106	-3.6
FEF ₂₅₋₇₅	64	62	-3.1	52	-16.1	46	-11.5
PaO ₂	80	83	+3.8	73	-12.0	80	+9.6
PR	66.0	104.4	+58.2	79.7	-23.7	33.5	-58.0
PNR	78.1	87.0	+11.4	79.3	-8.9	52.4	-33.9
BR	72.9	101.1	+38.5	85.8	-15.0	36.5	-57.5
BNR	90.3	99.8	+10.5	82.2	-17.6	63.3	-23.0
VR	36.6	111.6	+204.9	69.1	-38.1	21.7	-68.6
VNR	47.0	82.2	+74.9	72.2	-12.2	34.4	-52.4

TABLA 30.

PACIENTE 21.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 39 **TALLA:** 162 **PESO:** 70
QT PRERT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 1
QT POSRT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 5
DURACION RT: 45 **cGY:** 3558 **ETD:** 76.4
NEUMONITIS: SI **TTI-RT:** 112 **TTF-RT:** 67
Ptc RADIOLOGCA: 6 **Ptc CLINICA:** 0 **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	113	144	+27.4	107	-25.7	80	-25.2
TLC	134	132	-1.5	130	-1.5	124	-4.6
TGV	138	136	-1.5	133	-2.2	137	+3.0
IH	128	121	-5.5	131	+8.3	149	+13.7
SVC	109	104	-4.6	110	+5.8	94	-14.5
FEV1	113	110	-2.7	112	+1.8	96	-14.3
IT	101	107	+5.9	107	0.0	83	-22.4
FEF ₂₅₋₇₅	121	128	+5.8	111	-13.3	105	-5.4
PaO ₂	90	92	+2.2	91	-1.1	92	+1.1
PR	49.3	66.4	+34.7	56.6	-14.7	36.5	-35.5
PNR	58.1	69.4	+19.4	64.4	-7.2	45.4	-29.5
BR	80.5	94.3	+17.1	81.8	-13.2	39.2	-52.1
BNR	85.1	92.2	+8.3	87.0	-5.6	54.4	-37.5
VR	24.6	45.2	+83.7	36.7	-18.8	22.4	-39.0
VNR	28.0	41.3	+47.5	35.5	-14.0	25.6	-27.9

TABLA 31.

PACIENTE 22.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 35 **TALLA:** 158 **PESO:** 63
QT PRERT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 3
QT POSRT: NO **NUMERO DE CICLOS:**
DURACION RT: 36 **cGY:** 3542 **ETD:** 76.2
NEUMONITIS : SI **TTI-RT:** 75 **TTF-RT:** 39
Ptc RADIOLOGCA: 2 **Ptc CLINICA:** 0 **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	82	89	+8.5	77	-13.5	73	-5.2
TLC	105	97	-7.6	95	-2.1	93	-2.1
TGV	94	91	-3.2	81	-11.0	99	+22.2
IH	121	128	+5.8	114	-10.9	155	+36.0
SVC	89	88	-1.1	92	+4.5	73	-20.6
FEV1	96	98	+2.1	98	0.0	79	-19.3
IT	107	111	+3.7	106	-4.5	115	+8.5
FEF ₂₅₋₇₅	162	161	-0.6	144	-10.6	134	-6.9
PaO ₂	98	90	-8.2	95	+5.5	92	-3.2
PR	38.4	49.0	+27.6	38.0	-22.4	27.0	-28.9
PNR	37.0	47.8	+29.2	37.8	-20.9	29.2	-22.7
BR	42.8	57.7	+34.8	39.9	-30.8	28.9	-27.5
BNR	41.2	52.8	+28.2	39.1	-25.9	30.8	-21.2
VR	27.0	35.9	+33.0	22.1	-38.4	17.7	-19.9
VNR	25.0	36.2	+44.8	24.6	-32.0	22.1	-10.2

TABLA 32.

PACIENTE 23.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 EDAD: 43 TALLA: 155 PESO: 82
 QT PRERT: NO NUMERO DE CICLOS:
 QT POSRT: NO NUMERO DE CICLOS:
 DURACION RT: 40 cGY: 3542 ETD: 76.2
 NEUMONITIS : SI TTI-RT: 100 TTF-RT: 60
 Ptc RADIOLOGCA: 3 Ptc CLINICA: 0 NEUMONITIS CLINICA: NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	90	128	+42.2	127	-0.8	94	-26.0
TLC	137	125	-8.8	123	-1.6	117	-4.9
TGV	138	135	-2.2	106	-21.5	108	+1.9
IH	137	145	+5.8	139	-4.2	142	+2.2
SVC	104	97	-6.7	104	+7.2	96	-7.7
FEV1	109	103	-5.5	110	+6.8	104	-5.5
IT	101	110	+8.9	104	-5.5	100	-3.8
FEF ₂₅₋₇₅	112	116	+3.6	124	+6.9	120	-3.2
PaO ₂	96	92	-4.2	89	-3.3	90	+1.1
PR	66.5	49.0	-26.3	70.8	+44.5	37.6	-47.2
PNR	73.3	47.8	-34.8	89.8	+87.9	58.9	-34.8
BR	88.1	57.7	-34.5	93.4	+61.9	48.8	-47.8
BNR	96.2	52.8	-45.1	102.5	+94.1	83.1	-19.0
VR	43.1	35.9	-16.7	47.8	+34.3	17.3	-63.8
VNR	42.3	36.2	-14.4	42.7	+18.0	27.1	-36.5

TABLA 33.

PACIENTE 24.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 EDAD: 64 TALLA: 150 PESO: 89
 QT PRERT: CMF + FAC NUMERO DE CICLOS: 3
 QT POSRT: CMF NUMERO DE CICLOS: 5
 DURACION RT: 47 cGY: 3571 ETD: 76.5
 NEUMONITIS : SI TTI-RT: 77 TTF-RT: 30
 Ptc RADIOLOGCA: 5 Ptc CLINICA: 3 NEUMONITIS CLINICA: NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	162	177	+9.3	110	-37.9	207	+88.0
TLC	103	114	+10.7	123	+7.9	132	+7.3
TGV	120	122	+1.7	128	+4.9	143	+11.7
IH	152	150	-1.3	157	+4.7	169	+7.6
SVC	73	80	+9.6	85	+6.3	80	-5.9
FEV1	73	86	+17.8	92	+7.0	89	-3.3
IT	104	106	+1.9	102	-3.8	90	-11.8
FEF ₂₅₋₇₅	45	76	+68.9	94	+10.5	81	-13.8
PaO ₂	72	77	+6.9	67	-13.0	66	-1.5
PR	43.9	98.1	+122.7	72.9	-25.5	59.0	-19.1
PNR	61.1	95.5	+56.6	81.2	-15.0	77.2	-4.9
BR	65.2	126.2	+93.8	68.4	-46.0	54.1	-20.6
BNR	80.4	110.9	+38.7	84.8	-23.4	78.7	-7.1
VR	23.9	76.7	+220.9	36.7	-51.9	15.3	-58.3
VNR	28.2	73.2	+159.6	30.9	-60.2	23.6	-23.6

TABLA 34.

PACIENTE 25.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 EDAD: 52 TALLA: 154 PESO: 78
 QT PRERT: FAC NUMERO DE CICLOS: 3
 QT POSRT: FAC NUMERO DE CICLOS: 3
 DURACION RT: 47 cGY: 3542 ETD: 76.2
 NEUMONITIS : SI TTI-RT: 93 TTF-RT: 46
 Ptc RADIOLOGCA: 5 Ptc CLINICA: 6 NEUMONITIS CLINICA: NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	100	104	+4.0	81	-22.1	87	+7.4
TLC	109	122	+11.9	119	-2.5	112	-5.9
TGV	116	121	+4.3	118	-2.5	107	-9.3
IH	159	152	-4.4	138	-9.2	132	-4.6
SVC	80	92	+15.0	98	+6.5	97	-1.0
FEV1	98	111	+13.3	113	+1.8	116	+2.7
IT	119	123	+3.4	118	-4.1	100	-15.3
FEF ₂₅₋₇₅	175	174	-0.6	183	+5.2	181	-1.1
PaO ₂	81	77	-4.9	73	-5.2	88	+20.6
PR	49.9	59.8	+19.8	56.3	-5.9	37	-93.4
PNR	54.3	72.1	+32.8	69.5	-3.6	28.7	-58.7
BR	56.9	77.0	+35.3	40.0	-48.1	29.1	-27.3
BNR	61.5	85.3	+38.7	77.7	-8.9	32.0	-58.8
VR	23.5	39.0	+66.0	78.4	+101.0	57.8	-26.3
VNR	25.5	38.1	+49.4	74.9	+96.6	23.6	-68.5

TABLA 35.

PACIENTE 26.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 57 **TALLA:** 151 **PESO:** 69
QT PRERT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 3
QT POSRT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 3
DURACION RT: 36 **CGY:** 3587 **ETD:** 76.6
NEUMONITIS: SI **TTI-RT:** 90 **TTF-RT:** 54
Ptc RADIOLOGCA: 3 **Ptc CLINICA:** 6 **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	79	132	+67.1	127	-3.8	152	+19.7
TLC	116	143	+23.3	149	+4.2	114	-23.5
TGV	98	141	+43.9	143	+1.4	105	-26.6
IH	105	138	+31.4	132	-4.4	119	-9.9
SVC	112	112	0.0	121	+8.0	102	-15.7
FEV1	127	120	-5.5	135	+12.5	111	-17.8
IT	116	113	-2.6	113	0.0	107	-5.3
FEF ₂₅₋₇₅	159	141	-11.3	171	+21.3	96	-43.9
PaO ₂	80	84	+5.0	81	-3.6	88	+8.6
PR	76.5	93.2	+21.8	73.6	-21.0	44.1	-40.1
PNR	59.1	74.6	+26.2	71.1	-4.7	67.6	-4.9
BR	91.2	118.0	+29.4	81.1	-31.3	54.7	-32.6
BNR	64.4	84.0	+30.4	79.6	-5.4	78.6	-1.3
VR	34.0	57.1	+67.9	46.2	-19.1	31.3	-32.3
VNR	43.3	53.5	+23.6	45.3	-15.3	38.7	-14.6

TABLA 36.

PACIENTE 27.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 44 **TALLA:** 161 **PESO:** 89
QT PRERT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 3
QT POSRT: CMF **NUMERO DE CICLOS:** 1
DURACION RT: 43 **cGY:** 3558 **ETD:** 76.4
NEUMONITIS : SI **TTI-RT:** 86 **TTF-RT:** 43
Ptc RADIOLOGCA: 2 **Ptc CLINICA:** 0 **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	79	86	+8.9	70	-18.6	97	+38.6
TLC	124	137	+10.5	119	-13.1	115	-3.4
TGV	112	115	+2.7	96	-16.5	93	-3.1
IH	106	118	+11.3	106	-10.2	118	+11.3
SVC	115	112	-2.6	113	+0.9	102	-9.7
FEV1	108	108	0.0	113	+4.6	97	-14.2
IT	115	113	-1.7	114	+0.9	111	-2.6
FEF ₂₅₋₇₅	99	90	-9.1	106	+17.8	76	-28.3
PaO ₂	91	94	+3.3	90	-4.3	84	-6.7
FR	56.7	63.7	+12.4	45.8	-28.1	66.4	+45.0
PNR	63.7	70.7	+11.0	51.0	-27.9	70.8	+38.8
BR	64.9	87.4	+34.7	47.8	-45.3	87.6	+83.3
BNR	74.5	85.0	+14.1	54.3	-36.1	81.1	+49.4
VR	25.7	57.4	+123.4	26.9	-53.1	51.2	+90.3
VNR	28.8	58.5	+103.1	30.8	-47.4	52.1	+69.2

TABLA 37.

PACIENTE 28.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 51 **TALLA:** 147 **PESO:** 79
QT PRERT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 2
QT POSRT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 4
DURACION RT: 39 **cGY:** 3600 **ETD:** 76.7
NEUMONITIS : NO **TTI-RT:** **TTF-RT:**
Ptc RADIOLOGCA: **Ptc CLINICA:** **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	102	120	+17.7	103	-14.2	116	+12.6
TLC	138	163	+18.1	166	+1.8	133	-19.9
TGV	119	160	+34.5	161	+0.6	122	-24.2
IH	138	159	+15.2	154	-3.1	138	-10.4
SVC	97	112	+15.5	109	-2.7	105	-3.7
FEV1	101	114	+12.9	115	+0.9	104	-9.6
IT	96	93	-3.1	93	0.0	119	+28.0
FEF ₂₅₋₇₅	93	84	-9.7	105	+25.0	78	-25.7
PaO ₂	87	83	-4.6	80	-3.6	83	+3.8
PR	61.7	100.8	+63.4	66.1	-34.4	55.3	-16.3
PNR	77.8	87.1	+12.0	75.1	-13.8	59.8	-20.4
BR	73.6	107.3	+45.8	79.8	-25.6	68.3	-14.4
BNR	94.1	96.5	+2.6	84.9	-12.0	73.4	-13.6
VR	26.7	66.5	+149.1	31.5	-52.6	24.0	-23.8
VNR	35.6	55.4	+55.6	34.9	-37.0	30.1	-13.8

TABLA 38.

PACIENTE 29.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 65 **TALLA:** 147 **PESO:** 72
QT PRERT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 6
QT POSRT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 1
DURACION RT: 48 **cGY:** 3542 **ETD:** 76.2
NEUMONITIS : NO **TTI-RT:** **TTF-RT:**
Ptc RADIOLOGCA: **Ptc CLINICA:** **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	100	122	+22.0	115	-5.7		
TLC	112	125	+11.6	137	+9.6		
TGV	118	132	+11.9	147	+11.4		
IH	147	135	-8.2	147	+8.9		
SVC	88	101	+14.8	84	-16.8		
FEV1	103	102	-1.0	104	+2.0		
IT	107	111	+3.7	106	-4.5		
FEF ₂₅₋₇₅	101	62	-38.6	129	+108.1		
P _a O ₂	90	84	-6.7	92	+9.5		
PR	69.3	83.1	+19.9	98.4	+18.4		
PNR	76.6	90.1	+17.6	92.8	+3.0		
BR	92.9	101.8	+9.6	109.6	+7.7		
BNR	81.0	98.2	+21.2	104.0	+5.9		
VR	41.2	48.6	+18.0	65.9	+35.6		
VNR	47.6	49.8	+4.6	58.6	+17.7		

TABLA 39.

PACIENTE 30.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 43 **TALLA:** 151 **PESO:** 64
QT PRERT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 6
QT POSRT: FAC **NUMERO DE CICLOS:** 2
DURACION RT: 55 **cGY:** 3600 **ETD:** 76.7
NEUMONITIS : NO **TTI-RT:** **TTF-RT:**
Ptc RADIOLOGCA: **Ptc CLINICA:** **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	104	142	+36.5	120	-15.5		
TLC	117	125	+6.8	141	+12.8		
TGV	103	108	+4.9	130	+20.4		
IH	123	135	+9.8	148	+9.6		
SVC	101	106	+5.0	110	+3.8		
FEV1	107	113	+5.6	120	+6.2		
IT	90	99	+10.0	94	-5.1		
FEF ₂₅₋₇₅	116	137	+18.1	163	+19.0		
PaO ₂	94	98	+4.3	92	-6.1		
PR	54.6	79.5	+45.6	69.4	-12.7		
PNR	43.6	52.1	+19.5	48.5	-6.9		
BR	75.7	102.2	+35.0	84.5	-17.3		
BNR	55.7	71.3	+28.0	65.5	-8.1		
VR	37.4	54.4	+45.5	43.1	-20.8		
VNR	38.2	49.3	+29.1	35.8	-27.4		

TABLA 40.

PACIENTE 31.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 56 **TALLA:** 157 **PESO:** 72
QT PRERT: NO **NUMERO DE CICLOS:**
QT POSRT: NO **NUMERO DE CICLOS:**
DURACION RT: 36 **cGY:** 3542 **ETD:** 76.2
NEUMONITIS : NO **TTI-RT:** **TTF-RT:**
Ptc RADIOLOGCA: **Ptc CLINICA:** **NEUMONITIS CLINICA:** NO

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	124	150	+21.0	97	-35.3	115	+18.6
TLC	123	121	-1.6	147	+21.5	135	-8.2
TGV	119	120	+0.8	167	+39.2	134	-19.8
IH	130	135	+3.9	145	+7.4	141	-2.8
SVC	113	106	-6.2	98	-7.6	113	+15.3
FEV1	121	124	+2.5	119	-4.0	130	+9.2
IT	108	117	+8.3	122	+4.3	114	-6.6
FEF ₂₅₋₇₅	142	150	+5.6	158	+5.3	128	-19.0
PaO ₂	96	89	-7.3	89	0.0	93	+4.5
PR	75.4	84.7	+12.3	67.3	-20.5	55.9	-16.9
PNR	80.4	89.8	+11.7	87.0	-3.1	79.4	-8.7
BR	80.6	91.1	+13.0	81.9	-10.1	67.1	-18.1
BNR	86.5	91.5	+5.8	91.7	+0.2	93.0	+1.4
VR	49.9	63.6	+27.5	88.8	+39.6	34.2	-61.5
VNR	53.7	74.1	+38.0	53.6	-27.7	45.1	-15.9

TABLA 41.

PACIENTE 32.

CLUSTER DE GRUPOS: 2 **EDAD:** 60 **TALLA:** 152 **PESO:** 73
QT PRERT: NO **NUMERO DE CICLOS:**
QT POSRT: NO **NUMERO DE CICLOS:**
DURACION RT: 37 **cGY:** 3600 **ETD:** 76.7
NEUMONITIS : SI **TTI-RT:** 89 **TTF-RT:** 52
Ptc RADIOLOGCA: 6 **Ptc CLINICA:** 8 **NEUMONITIS CLINICA:** SI

	BASAL	RT-1	DIFCIA BS-RT1	RT-2	DIFCIA RT1-2	POSRT	DIFCIA RT2-PT
DLCO	91	100	+9.9	92	-8.0	128	+39.1
TLC	121	114	-5.8	127	+11.4	129	+1.6
TGV	119	113	-5.0	127	+12.4	142	+11.8
IH	144	143	-0.7	143	0.0	154	+7.7
SVC	88	92	+4.6	92	0.0	86	-6.5
FEV1	101	104	+3.0	104	0.0	92	-11.5
IT	100	100	0.0	97	-3.0	116	+19.6
FEF ₂₅₋₇₅	106	126	+18.9	112	-11.1	93	-17.0
PaO ₂	78	84	+7.7	88	+4.8	78	-11.4
PR	91.9	112.9	+22.9	92.7	-17.9	51.9	-44.0
PNR	85.2	94.2	+10.6	77.4	-17.8	63.6	-17.8
BR	107.5	122.5	+14.0	95.4	-22.1	66.6	-30.2
BNR	104.6	109.7	+4.9	84.3	-23.2	70.8	-16.0
VR	42.1	60.8	+44.4	43.7	-28.1	22.0	-49.7
VNR	51.7	57.4	+11.0	53.1	-7.5	40.1	-24.5