

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

T E S I S D O C T O R A L

APORTACION AL ESTUDIO DEL NODULO
PULMONAR SOLITARIO

JUAN LUIS SAMPEDRO VILLASAN

Granada, Febrero de 1.988.

D. José de la Higuera Torres-Puchol, Catedrático del Area de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que D. Juan Luis Sampedro Villasán, licenciado en Medicina y Cirugia, ha realizado personalmente y bajo mi dirección su trabajo de Tesis Doctoral titulado "Aportación al estudio del nódulo pulmonar solitario", la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido revisada y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

José de la Higuera T.P.

Granada a 3 de Febrero de mil novecientos ochenta y ocho.

A quienes creyeron en mi

A G R A D E C I M I E N T O

En estas breves líneas quiero expresar mi sincero agradecimiento a todas las personas que me han ayudado en la realización de esta Tesis Doctoral

En primer lugar al director de la misma, Prof. D. Jose M. de la Higuera Torres-Puchol, Catedrático del Area de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, por su entusiasta dedicación y continuo estímulo a la realización de este estudio.

A todos mis compañeros del Hospital General San Agustín de Linares (Jaen), y especialmente a los del Servicio de Medicina Interna por su ayuda en la localización, diagnóstico y seguimiento de los pacientes estudiados.

A los integrantes del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Reina Sofia de Córdoba, por su estrecha colaboración en el tratamiento de algunos pacientes.

Al Dr. D. Antonio Martín Andrés por sus amables sugerencias sobre el estudio estadístico de la muestra.

A mis amigos y colegas Jose Luis Guerrero Herrero, Juan Rodriguez Toquero y Juan Mas Guerrero por su inestimable colaboración en el terreno informático y en el cálculo de los parámetros estadísticos.

A los Servicios Médicos de la Empresa Metalúrgica Land - Rover
Santana.

Finalmente a Maria José y a mis hijos Juan Luis y Rocio por la
comprensión que tuvieron durante los frecuentes momentos de ocio que no
les dediqué en estos últimos años.

ABREVIATURAS

AV	=	Arteriovenosa
BAS	=	Broncoaspirado
Ca.	=	Carcinoma
CEA	=	Carcinoembrionario
cm.	=	Centimetro
DS	=	Desviación típica
EPOC	=	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FB	=	Fibrobroncoscopia
LI	=	Lóbulo inferior
LID	=	Lóbulo inferior derecho
LII	=	Lóbulo inferior izquierdo
LM	=	Lóbulo medio
LS	=	Lóbulo superior
LSD	=	Lóbulo superior derecho
LSI	=	Lóbulo superior izquierdo
mm	=	Milimetro
NPS	=	Nódulo pulmonar solitario
NS	=	No significativo
OMS	=	Organización Mundial de la Salud
p	=	Probabilidad
PA	=	Posterior anterior
PAT	=	Punción aspirativa transtorácica
CH	=	Quiste hidatídico
RMN	=	Resonancia magnética nuclear
TAC	=	Tomografía axial computarizada
VSG	=	Velocidad de sedimentación globular

INDICE

I. INTRODUCCION	1
I.1. Definición	4
I.2. Incidencia	6
I.3. Etiologia	8
I.4. Aspectos clínicos	10
I.5. Diagnóstico	13
I.5.1. Clínica	13
I.5.2. Laboratorio	14
I.5.3. Radiología	16
I.5.4. TAC	26
I.5.5. Fibrobroncoscopia	29
I.5.6. Punción aspirativa transtorácica	31
I.5.7. Otros medios diagnósticos	35
I.6. Toracotomía	37
I.7. Tratamiento	39
II. PROPOSITO	41
III. MATERIAL Y METODOS	45
III.1 Protocolo diagnóstico	46
III.2 Método estadístico	53
III.3 Investigación bibliográfica	55
III.4 Ficha de recogida de datos	56

IV. RESULTADOS	57
IV.1 Tablas	58
IV.2 Gráficos	113
V. DISCUSION	124
V.1 Examen en salud	128
V.2 NODULOS MALIGNOS	129
V.2.1 Carcinoma broncopulmonar	129
V.2.1.1 Incidencia	130
V.2.1.2 Antecedentes	131
V.2.1.3 Clínica	133
V.2.1.4 Analítica	135
V.2.1.5 Radiología	137
V.2.1.6 TAC	143
V.2.1.7 Fibrobroncoscopia	144
V.2.1.8 Punción aspirativa transtorácica	147
V.2.1.9 Toracotomía	149
V.2.1.10 Histología	150
V.2.1.11 Supervivencia	151
V.2.2 Otras neoplasias primarias	154
V.2.2.1 Carcinosarcoma	154
V.2.2.2 Mesotelioma	155
V.2.3 Nódulos metastásicos	157
V.3 NODULOS BENIGNOS	161
V.3.1 Granulomas	166
V.3.2 Neoplasias benignas	172
V.3.2.1 Hamartoma	173

V.3.2.2 Neurilenoma	175
V.3.2.3 Histiocitoma	176
V.3.3 Nódulos infecciosos	177
V.3.3.1 Quiste hidatídico	177
V.3.3.2 Micosis	179
V.3.3.3 Neumonias redondeadas	183
V.3.3.4 Absceso	184
V.3.4 Miscelanea	185
VI. CONCLUSIONES	187
VII. BIBLIOGRAFIA	192

I: I N T R O D U C C I O N

I. INTRODUCCION.

El hallazgo de una lesión radiológica pulmonar única y nodular en un paciente sometido a un examen rutinario o a un estudio por una sintomatología pulmonar o no, continua siendo en la actualidad un problema clínico de difícil manejo, que supone un reto para el médico práctico y casi siempre obliga a una reorientación en el esquema inicial de estudio que habíamos establecido para dicho paciente. Ello es consecuencia de la multiplicidad de procesos patológicos pulmonares que pueden manifestarse radiológicamente como imágenes nodulares únicas (tablas nº 1 y 2), las cuales van a tener implicaciones pronósticas muy diferentes para el sujeto, dependiendo de su naturaleza.

Este mismo planteamiento ya se efectuaba al menos hace una treintena de años y se conocía que alrededor del 40% de estas lesiones únicas pulmonares eran de origen neoplásico y por consiguiente de mal pronóstico ^{89, 69, 101, 102, 120, 123, 128, 130, 220, 231, 272}. En esta época la decisión terapéutica se basaba casi fundamentalmente en el estudio radiológico ^{101, 102, 220, 231}, tras el cual había que optar por realizar o no toracotomía.

En los años siguientes se ha tenido la oportunidad de incorporar paulatinamente nuevas tecnologías al estudio de esta patología, por lo que en la actualidad disponemos de una gama variada de exploraciones que intentan por un lado mejorar la resolución de las imágenes radiológicas, como ocurre con la gammagrafía ⁹, los ultrasonidos ^{88, 87}, la tomografía axial computarizada (TAC) ^{83, 212} y la resonancia magnética nuclear (RMN) ²³², y por otro efectuar el diagnóstico histológico sin recurrir a la

toracotomía, como sucede con la incorporación del fibrobroncoscopio 208, 262, 276, mediastinoscopia 112, 149, 193, toracoscopia 244 y por último la punción aspirativa transtorácica (PAT) 106, 276, 294.

Han sido numerosos los trabajos que en todo el mundo han tratado de aportar los mejores resultados con cada una de estas técnicas, bien solas ó combinadas, alcanzando con frecuencia mas del 90% de diagnósticos de certeza 208, 262, 276, 280, 290, 294, sin embargo también es cierto que la mayor agresividad de estas exploraciones ha supuesto una importante yatrogenia hasta en una tercera parte de los pacientes estudiados 88, 106, 174, 274, 276, 280, 292, incluso con resultado mortal en algún caso aislado 188, 198.

De forma paralela, las modernas técnicas anestésicas y el soporte postoperatorio de las unidades de cuidados intensivos han disminuido de forma notable la morbi-mortalidad de la toracotomía, logrando porcentajes de fallecimientos entre el 0% 236 y el 3% 16, 266, con una incidencia de complicaciones próxima al 13% 236.

Este amplio abanico de posibilidades diagnósticas que se abre ante nosotros indudablemente ha contribuido a mejorar el diagnóstico etiológico, pero con frecuencia origina una seria duda en el médico ante la conveniencia de efectuar alguna de estas técnicas lastradas con el porcentaje de complicaciones ya mencionado.

Por último, al consultar la bibliografía existente al respecto tenemos la sensación de que los trabajos mencionados, de sorprendentes resultados, han sido efectuados solo en hospitales de vanguardia, con grandes medios técnicos y con enfermos previamente seleccionados, que en cierto modo facilitaban la obtención de estos brillantes resultados, pero ¿hasta qué punto estas escogidas muestras reflejan en su totalidad la

problemática diagnóstica actual del nódulo pulmonar solitario? ¿cómo hemos de actuar ante este tipo de pacientes en centros hospitalarios con escasez de médicos diagnósticos? ¿debemos estudiar nosotros a estos pacientes o debemos remitirlos a centros de avanzada tecnología? ¿qué exploración diagnóstica debemos emplear en cada caso? ¿cuál es la situación actual del nódulo pulmonar solitario?.

La intención del presente trabajo no es otra que actualizar los conocimientos existentes sobre el nódulo pulmonar solitario (NPS) y establecer un protocolo diagnóstico y terapéutico adecuado a un hospital de ámbito comarcal, intentando poner nuestro grano de arena para contribuir a resolver estos interrogantes que vienen repitiéndose desde hace más de 30 años.

Dentro de este capítulo vamos a analizar varios apartados intentando en primer lugar establecer unos criterios lógicos para definir el Nódulo Pulmonar Solitario (NPS).

1.1 DEFINICIÓN.-

Han sido numerosos los autores que han tratado de establecerla, corrigiendo los posibles errores con matizaciones posteriores propias o de otros autores. En la actualidad, y de forma prácticamente general aceptamos como nódulo pulmonar solitario a "toda lesión única, de densidad homogénea, forma redondeada, ovalada o lobulada, de bordes bien definidos, rodeada de parénquima pulmonar radiológicamente normal y cuyo diámetro mayor sea superior a 1 cm. y no exceda de 6 cms." ^{82, 182, 166,}

268.

Esta definición permite incluir toda lesión cuyos márgenes estén lo suficientemente definidos como para medir su diámetro, así como lesiones

con calcificaciones únicas ó múltiples y cavitación, siempre que ésta no ocupe la mayor parte de la lesión puesto que en este caso sería considerada como una bulla o quiste ^{166, 268}. Incluye también lesiones que coexisten con otra enfermedad pulmonar, siempre y cuando el nódulo sea suficientemente distinguible como para ser individualizado como tal ^{97, 162}. En caso de que la lesión sea adyacente a la superficie pleural visceral, como mínimo dos terceras partes de su circunferencia deben estar rodeadas de pulmón ventilado ⁹⁷.

El establecimiento del límite superior en 6 cms, que para algunos autores debería ser inferior ^{48, 216}, y a pesar de haberse designado de forma arbitraria, en la práctica permite delimitar entre el nódulo y la masa, quedando ésta definida como aquella lesión que supera los 6 cms. de diámetro mayor ⁹². Ello va a ser útil pues aunque en ocasiones ambos pueden tener un origen, metodología diagnóstica y terapéutica similares, son numerosas las situaciones en que la problemática es radicalmente distinta ¹⁶⁶, especialmente al estudiar las lesiones de pequeño tamaño.

El límite inferior de 1 cm, también establecido de forma arbitraria, trata de darle al nódulo una entidad real, eliminando los posibles artefactos originados por las estructuras normales del pulmón, especialmente vasculares. Quizás sería más lógico para algunos autores ¹⁶⁶ considerar como NPS cualquier imagen de origen pulmonar de las características citadas y cuyo diámetro no fuera con seguridad el de un vaso en proyección ortogonal, pudiendo establecerse como medida mínima el doble del diámetro de los vasos de la zona en que asienta la lesión; así, cuanto más periférica fuera la imagen, menor sería el diámetro requerido a la lesión para ser considerada como un nódulo.

Una vez aclarados los criterios que lo definen y con vistas a centrar su problemática, es fácil comprobar, prácticamente en todas las series consultadas, el elevado porcentaje de nódulos que, descubiertos en pacientes asintomáticos, resultan ser de naturaleza maligna ^{20, 69, 97, 102, 118, 151, 166, 236, 268, 280} con una masiva representación del carcinoma broncopulmonar.

Además, está demostrado que la supervivencia media de estos pacientes con carcinoma pulmonar cuya forma de presentación es el nódulo único, es superior a la de los enfermos en que se presenta de cualquier otra forma, en relación con la posibilidad de resección precoz del nódulo cuando su diámetro no sobrepasa los 4 cms, contrastando con los pobres resultados que se consiguen al resear nódulos mayores ^{36, 126, 257}.

De todo ello se deduce que es imprescindible una rápida evaluación de todo nódulo pulmonar para efectuar el tratamiento necesario con la máxima rapidez posible.

1.2 INCIDENCIA.-

La frecuencia de aparición del nódulo pulmonar solitario (NPS) es relativamente alta, ya que lo encontramos entre el 1 y el 2 por mil del total de radiografías efectuadas en exámenes en salud ^{102, 120}. En el estudio realizado por Holin et al ¹²⁰ en Cleveland en 1.959, estudiaron 673.218 radiografías correspondientes al 65% de la población adulta de la zona, encontrando un total de 666 nódulos solitarios pulmonares, lo que representa una incidencia del 1 por mil; de ellos fueron malignos 20, es decir un 3% del total, con una mortalidad atribuible a esta entidad del 2.6% a los 5 años. Establecieron así, que el NPS es una patología con elevada prevalencia y baja mortalidad. En el trabajo de Good y

Wilson ¹⁹⁶², que incluye un total de 705 nódulos, estos representan entre un 1 y un 2 por mil del total de radiografías efectuadas

Con excepción de los dos trabajos mencionados, no hemos encontrado publicaciones similares más recientes que permitan comprobar el mantenimiento de esta tasa de prevalencia, aunque se asume de forma general, que no ha sufrido variaciones importantes. De todas formas hay que señalar que la incidencia del NPS en cada serie va a depender en gran parte de la rigurosidad de los criterios de inclusión ^{69, 97, 166, 266}, que en la época actual parecen ser algo menos estrictos ^{82, 97, 216}, lo que probablemente ha influido en el abandono del término "lesión en moneda" tan habitual en publicaciones de los años sesenta y setenta ^{150, 213, 214, 268} y que realmente no se correspondía con un porcentaje significativo de los nódulos aceptados en cualquiera de los estudios recientes.

A pesar de ello, y si bien en la mayoría de las series no se hace un estudio respecto de la población general, si recogen una casuística lo suficientemente amplia como para destacar la importancia de esta patología en nuestra práctica diaria ^{97, 118, 150, 166, 213, 236, 256, 268, 280}.

I.3. ETIOLOGIA.

Una de las principales dificultades del estudio del NPS radica precisamente en las múltiples posibilidades etiológicas, como vemos detallado en las tablas nº 1 y 2.

Básicamente, y de acuerdo con el esquema general que seguiremos en la metodología de estudio de los nódulos, se deben diferenciar dos grupos fundamentales:

- 1) Lesiones Malignas.
- 2) Lesiones Benignas.

El porcentaje de aparición de cada uno de ellos es muy variable en las series consultadas, (tabla nº 48), en clara relación con factores geográficos y con la actividad fundamentalmente médica o quirúrgica del servicio que publica los resultados, aunque la mayoría se encuentra alrededor del 35 al 45% de lesiones malignas 118, 150, 236, 256.

Dentro de las LESIONES MALIGNAS destaca con diferencia el carcinoma broncopulmonar, que representa en todas las series más del 75% de los nódulos malignos 69, 118, 150, 166, 213, 236, 256, 268, 269, 280, y que por tanto va a ser el punto de mira del estudio de todo nódulo pulmonar único.

A gran distancia le siguen los nódulos metastásicos, que en ningún caso sobrepasan el 25% del total de nódulos malignos 150, 213, 236, 268, siendo con frecuencia su incidencia bastante inferior a esta cifra 69, 118, 166, 256, 269, 280. El carcinoma primitivo se puede encontrar hasta en una tercera parte de los casos en colon y recto, y con incidencia menor en mama, tiroides, lengua, glándulas salivares, riñón, vejiga, testículo, hueso,

partes blandas (sarcoma), traquea, pulmón, útero y ovario, próstata, piel, linfomas y glándulas suprarrenales. 44, 82, 236.

Por último y con una incidencia mínima podemos encontrar casos de mesotelioma, linfoma tipo Hodgkin ó no, sarcoma, mieloma ⁸² etc.

Del grupo de LESIONES BENIGNAS podemos destacar en primer lugar los Granulomas, con una amplia incidencia que oscila entre el 6.7% en la serie de Martín Escribano et al ¹⁶⁶ y el 63.1% en la de Ray et al ²¹³. Dentro de cada serie la distribución de granulomas varia enormemente, pues es bien conocida la influencia geográfica, que condiciona un alto porcentaje de tuberculomas en estudios realizados en Europa ^{236, 268}, junto a escasez de granulomas fúngicos y ausencia practicamente total de coccidioidomicomas e histoplasmomas, tan frecuentes éstos en Estados Unidos, con especial incidencia los primeros en el Suroeste del país ^{75, 97, 256, 283} y los segundos en el Medio Oeste ^{75, 62, 97, 213}, alcanzando porcentajes del 11.05% y del 18.49% respectivamente del total de nódulos en la serie de Steele ²⁵⁶, y la increíble cifra del 48% de histoplasmomas en el estudio de Ray et al ²¹³. Otro factor que incide en la proporción de granulomas es la época en que se realizó el estudio, pues en áreas donde se registra una clara regresión de la tuberculosis, es de esperar en los años posteriores una disminución en la incidencia de tuberculomas ⁷¹.

Otro grupo significativo de lesiones benignas lo constituyen los Quistes Hidatídicos, con una elevada prevalencia en nuestro país, de forma que llega constituir hasta un 20% del total de nódulos en casuísticas quirúrgicas ^{166, 236}, con una incidencia bastante menor en Europa ²⁶⁸ y practicamente insignificante en Norteamérica ^{118, 213, 256}.

Los tumores benignos forman otro grupo bien diferenciado, con predominio de los hamartomas, que representan alrededor de un 10% del total de nódulos en series quirúrgicas tanto en España ^{166, 236} como en otros países ^{258, 268}. Le sigue en incidencia el adenoma bronquial, y son bastantes más raros tumores del tipo del leiomioma, fibroma, quemodectoma, neurofibroma, lipoma, mioblastoma, hemangioma, hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, endometrioma, papiloma, condroma, mixoma y xantoma ^{75, 82, 159, 166}.

Por último y ya dentro de un amplio bloque heterogéneo podemos mencionar el pseudonódulo pulmonar, quiste broncogénico, absceso, amiloidosis, nódulo reumatoideo, aspergiloma, atresia bronquial congénita, bronquiectasia quística, nódulo brucelósico, bulla infectada, derrame pleural encapsulado, esplenosis, filariasis, fístula arteriovenosa, granulomatosis de Wegener, ganglio linfático intrapulmonar, hematoma, hernia diafragmática, impactación mucóide, infarto pulmonar, masa fibrinoide pleural, mastocitosis, neumoconiosis, neumonía organizada, neumonía lipoidea, nódulo necrobiótico, parafinoma, paragonimiasis, sarcoidosis, secuestro broncopulmonar, traqueopatía osteoplástica, torulosis, variz pulmonar, vena pulmonar anómala..... ^{48, 75, 82, 119, 166}.

1.4 ASPECTOS CLINICOS.-

Partiendo de la base de que habitualmente el NPS es un hallazgo radiológico casual, ya que su presencia rara vez proporciona una sintomatología evocadora, estando incluso en un número elevado de casos el paciente asintomático ⁹⁷, hay determinados aspectos clínicos que en la valoración inicial del nódulo, pueden condicionar en alguna medida los pasos diagnósticos posteriores.

Fundamentalmente nos vamos a referir a:

1) Edad.- Es fácil comprobar en todos los estudios publicados, que el porcentaje de malignidad de los nódulos aumenta paralelamente al incremento de la edad del enfermo; por ejemplo, en el trabajo de Good et al ¹⁰¹, en la 4ª década de la vida el porcentaje de nódulos de etiología maligna es del 25%, aumentando en la 5ª década al 27%, en la 6ª del 40% y en la 7ª del 54%.

Es igualmente conocido que los carcinomas primarios ó metastásicos inciden especialmente en enfermos que superan los 35-40 años ^{97, 101, 120, 166, 236, 269}, de forma que por debajo de 35 años, la probabilidad de que un nódulo pulmonar solitario (NPS) sea maligno es inferior al 1% ^{166, 269}.

En la mayoría de las series consultadas la media de edad de los pacientes con nódulos malignos es claramente superior a la de los portadores de nódulos de estirpe benigna, cifrándose por ejemplo en 15 años en el estudio de Salvatierra et al ²³⁶.

2) Sexo.- No parece revestir un especial interés en la valoración inicial del nódulo, a pesar de que se refiere en la literatura una incidencia algo mayor de patología maligna primaria en varones, probablemente relacionada con el hábito tabáquico más extendido en éstos en la mayoría de países. ^{70, 136, 239, 279}

Los nódulos de origen metastásico tienen una incidencia similar en ambos sexos ⁹⁷.

3) Antecedentes patológicos.- Es fundamental su reseña detallada en la historia clínica por su posible orientación diagnóstica; así, un antecedente de tuberculosis es importante a la hora de valorar un nódulo solitario que asienta en la zona que fué afectada por el bacilo, sin olvidar que la aparición de carcinomas en pacientes con antecedentes tuberculoso es

elevada; alrededor del 7% de los carcinomas de la serie de Steele ²⁵⁶ asentaban en pulmones anteriormente tuberculosos.

Un problema aun mayor suscita el descubrimiento de un nódulo pulmonar solitario (NPS) en un paciente portador de una neoplasia maligna extrapulmonar. En estos casos no puede aceptarse sin más que se trate de una metástasis del tumor conocido ^{43, 44, 45}, ya que puede tratarse de un carcinoma broncopulmonar primario que represente una segunda neoplasia, ó un nódulo de naturaleza benigna ⁴⁵ que nos induzca a pensar en una falsa diseminación de la enfermedad, ello comportaría un ensombrecimiento del pronóstico y una terapéutica incorrecta. Este problema ha sido referido con relativa frecuencia en niños portadores de un carcinoma, en los que una neumonía ó atelectasia redondeada, un pseudotumor inflamatorio ó una neumonitis postirradiación han simulado un nódulo metastásico único. ⁵⁵. En adultos se ha señalado que en un 8% de los carcinomas pulmonares cuya forma de presentación fué el nódulo solitario, existía el antecedente de lesión maligna extrapulmonar ²⁵⁶, al igual que en un 5% de los nódulos benignos. Todo ello es claramente indicativo de que no debemos asumir el origen metastásico de un nódulo por el simple hecho de que exista una historia cancerosa previa.

Además, debemos recoger en la historia clínica episodios precedentes de neumonía, traumatismos (lesión costal, hematoma) enfermedades sistémicas (Wegener, artritis reumatoide, sarcoidosis), tromboembolismo pulmonar, enfermedades profesionales (neumoconiosis), hábitos personales con especial referencia al tabaquismo, cuya conocida relación con el carcinoma broncopulmonar hace innecesario abundar más sobre el tema ^{196, 209}, alcoholismo, actividades profesionales que impliquen inhalación de sustancias tóxicas, contacto habitual con animales etc.

4) Sintomatología.- En la mayoría de los casos no vamos a encontrar síntomas dependientes del nódulo. Existirán con mayor frecuencia en las lesiones malignas que en las benignas, sobre todo la hemoptisis ⁹⁷. La existencia de un síndrome constitucional definido por la presencia de astenia, anorexia y adelgazamiento, se asocia más frecuentemente con la patología maligna ²³⁶.

No olvidemos por último que determinadas patologías benignas principalmente de origen infeccioso suelen condicionar una sintomatología florida de corta evolución ²³⁶.

5) Exploración física.- Al igual que en todo paciente y como norma básica, la exploración física se realizará de modo sistematizado para evitar la omisión de algún dato importante. Resaltaremos aquí solo la búsqueda detenida de anomalías en la exploración torácica (crepitantes, zonas hipoventiladas, áreas de matidez etc.), el despistaje de masas adenopáticas en las cadenas ganglionares, detección de visceromegalias abdominales etc.

Es notorio que si bien por si mismos los datos de la exploración no suelen aportar datos diagnósticos relevantes, sí pueden ayudar a establecer un orden de prioridades exploratorias.

I.5 DIAGNOSTICO.-

El establecer el diagnóstico de certeza es el reto de todo nódulo pulmonar solitario (NPS). Para ello nos basaremos en los siguientes apartados:

I.5.1 CLINICA.- Hemos vistos recientemente que aunque aporta algunos datos orientativos, nunca por si sola podrá establecer el diagnóstico. Vimos que la existencia de síntomas originados directamente por el nódulo no era

ni mucho menos la norma; el descubrimiento casual de la lesión ocurre en 3 de cada 4 pacientes ²⁶⁸, y en el grupo de enfermos con síntomas, no siempre éstos orientan hacia un origen respiratorio de los mismos, ya que puede tratarse de un síndrome constitucional ó de un síndrome febril de origen indeterminado.

Respecto a los síntomas originados directamente por el nódulo, hemos de mencionar en primer lugar la hemoptisis y el dolor torácico, ya que ambos han sido relacionados frecuentemente con una supuesta malignidad de la lesión ^{87, 152}, aunque otras veces pueden darse en procesos tuberculosos activos, neumonías etc.

I.5.2 LABORATORIO.- Su aportación es igualmente pobre en relación a establecer el diagnóstico etiológico de la lesión. Las determinaciones hemáticas que con mayor frecuencia se alteran son la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la fracción alfa-2 del proteinograma, pero la inespecificidad de ambas las hace inútiles en la valoración de una lesión nodular pulmonar, pues dicha alteración puede ocurrir tanto en lesiones malignas como benignas. ²³⁶. Su normalidad, en ausencia de patología infecciosa aguda, no excluye en absoluto el origen maligno de la lesión.

La eosinofilia puede aparecer en casos de hidatidosis, neumonía eosinófila etc.

Únicamente los estudios bacteriológicos de esputo, broncoaspirado (BAS) ó muestras obtenidas por punción transtorácica ó biopsia transbroquial, pueden determinar en alguna ocasión la naturaleza del nódulo, en procesos infecciosos agudos (neumonía bacterianas, tuberculosis, micosis etc).

Estudios inmunológicos: Las intradermorreacciones de Cassoni y Mantoux pueden ser solamente orientativas, pues la primera permanece

positiva durante los años siguientes a la infección aunque haya sido extirpado el quiste ³, y la segunda presenta un elevadísimo índice de positividad en nuestro país ^{196, 263}, que hacen harto difícil su valoración en relación a un NPS ⁴. El test de Kwein puede ser de utilidad ante la sospecha de sarcoidosis ⁵³.

La determinación de marcadores tumorales, la mayoría de ellos en fase de experimentación, puede tener alguna utilidad ante la sospecha de metástasis de un carcinoma extrapulmonar conocido, destacando sobre los demás el antígeno carcinoembrionario (CEA) en el seguimiento de posibles metástasis de carcinoma de colon. ^{53, 240}, aunque su elevación se ha comunicado en diferentes situaciones, como en personas fumadoras y en gran variedad de tumores de aparato digestivo, genitourinario, mama, tiroides etc. ²⁴⁰.

Otros parámetros potencialmente interesantes en casos aislados son: factor reumatoide en la artritis reumatoide, 5-OH-indol acético si se sospecha un tumor carcinoide, aglutinaciones TABM y test del Rosa de Bengala en casos de brucelosis etc. ⁵³.

Estudios histológicos: Van a tener la responsabilidad última en establecer el diagnóstico etiológico del nódulo. El problema se centra en lograr una muestra de la lesión susceptible de ser estudiada histológicamente de forma adecuada.

La citología de esputo no suele aportar positividad en más de un 10-15% de los casos en las mejores series ^{80, 126, 149, 276}, apareciendo porcentajes tan pobres como el 3-4% en algunas de ellas ²⁷⁶.

El análisis histológico de las muestras obtenidas por broncoaspirado (BAS), biopsia bronquial ó transbronquial y punción transtorácica va a proporcionar un elevado índice diagnóstico, especialmente

al estudiar lesiones de estirpe maligna, en las que el porcentaje de positividades puede oscilar entre el 88 y 95% dependiendo del tamaño del nódulo ²⁷⁶. Mas problemático es establecer el diagnóstico en las lesiones benignas con el escaso material obtenido habitualmente con estas técnicas ^{88, 109, 276, 280, 292}, no consiguiéndose la adecuada correlación diagnóstica entre los estudios preoperatorios y el estudio de la pieza quirúrgica ^{217, 251}.

Con relativa frecuencia el patólogo tendrá la posibilidad de analizar la lesión completa extirpada mediante toracotomía, lo que indudablemente proporcionará el diagnóstico de certeza en el 100% de los casos.

1.5.3 RADIOLOGIA: La radiografía posteroanterior (PA) y lateral de tórax constituyen la exploración básica en el estudio de todo nódulo pulmonar solitario (NPS) y el punto de partida de toda actuación posterior, al permitir reconocer la existencia de la lesión nodular única intrapulmonar y definir sus características.

En la valoración radiológica del nódulo hemos de precisar los siguientes puntos:

3-1). Tamaño: Mediremos el diámetro mayor de la lesión, aceptándose actualmente que el mismo debe estar comprendido entre 1 y 6 cms. ^{53, 82, 162, 166, 268}, como ya explicamos en la definición. Son escasas las publicaciones en que el límite mayor aceptado es de 4 cms. ^{48, 216, 276}.

3-2). Forma: Se admite de forma generalizada que el nódulo puede tener forma redondeada, oval ó lobulada ^{53, 166}.

3-3). Densidad: Estableciéndose inicialmente que la densidad de la lesión debe ser homogénea, paulatinamente se ha admitido que ésta sea "relativamente homogénea" ⁵³, lo que favorece un mayor acercamiento a la

realidad del problema, pues permite incluir lesiones con depósitos de calcio localizados o generalizados, únicos o múltiples ¹⁶⁶, y otras con imágenes de menor densidad en su interior consecuencia de cavidades o fenómenos necróticos intranodulares, siempre que la cavidad no ocupe la mayor parte de la lesión, excluyéndose así las bullas ^{53, 166, 268}.

3-4). Localización.- La lesión aceptada como nódulo debe estar rodeada de parénquima sano, aunque se admite que una zona adyacente distal puede presentar fenómenos de atelectasia condicionadas por la presencia del mismo nódulo. Si su localización es periférica, contactando con pared costal ó diafragma, es exigido que como mínimo 2/3 partes de su perímetro esté rodeado de pulmón ventilado ⁹⁷.

3-5). Bordes.- Una buena definición de los límites de la lesión es uno de los criterios principales de la definición. Inicialmente se exigía su cumplimiento con excesiva rigurosidad ²⁶⁶, aunque es práctica general y lógica admitir bordes dentados e irregulares que sean claramente identificables en al menos 3/4 partes de su circunferencia ¹⁶⁶, y permitan una exacta medición del diámetro del nódulo ⁹⁷.

3-6). Lesiones acompañantes.- Por definición el nódulo pulmonar solitario es una lesión única, no aceptándose la existencia de otras lesiones similares de mayor ó menor tamaño; pero es evidente que frecuentemente coexiste con una enfermedad pulmonar aguda ó crónica, ó incluso son visibles en las radiografías secuelas de padecimientos pasados que no invalidan el concepto de lesión única ni cambian su significación ⁵³.

Como ya hemos indicado la radiología constituye el pilar fundamental del estudio del nódulo pulmonar solitario desde el momento de su descubrimiento, aportando el mayor porcentaje de datos para su

evaluación global, pero adoleciendo de no poder establecer nunca el diagnóstico de certeza. Son numerosas las posibilidades de exploraciones radiológicas que podemos utilizar:

3-7-1) Radiografía posteroanterior (PA) y lateral, de la cual se obtiene la mayor parte de las características del nódulo.

3-7-2) Radiografía lordótica, útil en los casos en que es preciso visualizar adecuadamente lesiones situadas en los vértices pulmonares.

3-7-3) Radiografías oblicuas, necesarias en ocasiones para aportar datos sobre la localización de una lesión mal visualizada en la proyección lateral.

3-7-4) Radioscopia: técnica escasamente empleada en la actualidad, pero conveniente ante la sospecha de lesiones de origen vascular ó de contenido quístico, por la posibilidad de observar cambios en su forma paralelamente a las variaciones en la presión intratorácica ¹⁶⁶. También servirá como guía en la realización de una punción aspirativa transtorácica (PAT) ⁶², ²⁷⁶.

3-7-5) Tomografía de tórax y mediastino: mejora en algunos aspectos la resolución de la radiografía simple, especialmente en lo que se refiere a la existencia de depósitos cálcicos intranodulares y en la detección de otros nódulos y de adenopatías hiliares ó mediastínicas. ¹⁶².

3-7-6) Broncografía. Su utilidad es casi anecdótica en el estudio de un nódulo pulmonar, solo representada por la confirmación de bronquiectasia, quísticas ó de un secuestro pulmonar ¹⁶².

3-7-7). Arteriografía pulmonar: Esta técnica cruenta la reservamos únicamente para el estudio de lesiones de origen vascular, especialmente la fístula arteriovenosa o para la confirmación de un secuestro pulmonar ⁵³, ¹⁶².

3-7-8) Ecografía: su reciente incorporación al protocolo diagnóstico de los nódulo pulmonares únicos se debe a la posibilidad de servir de guía a la punción aspirativa transtorácica (PAT) ^{39, 87} y de diferenciar el contenido sólido ó líquido de lesiones próximas a pleura o diafragma ⁴⁸.

3-7-9) Tomografía axial computarizada (TAC): Su inclusión sistemática en el estudio de todo nódulo pulmonar ha aportado principalmente una elevada resolución, que permite detectar otras lesiones inaparentes en la radiología convencional, con tamaño alrededor de 3 mm. ⁵³, especialmente nódulos metastásicos subpleurales. Es así mismo muy superior la detección de pequeños depósitos cálcicos ^{14, 53} y la seguridad en detectar la presencia o ausencia de adenopatías hiliares o mediastínicas, con frecuencia no visualizadas en la radiología convencional y que tanta importancia adquieren a la hora de estudiar una lesión maligna con vistas a un posible tratamiento quirúrgico.

3-7-10) Otras exploraciones como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) aún no han adquirido la difusión necesaria como para poder ser incluidas en la mayoría de los estudios. Es evidente, no obstante, su elevada resolución que podría hacer innecesarias exploraciones cruentas actuales. ²³⁸

PARAMETROS RADIOLOGICOS DE MALIGNIDAD:

Han sido analizadas numerosas características radiológicas de los nódulos pulmonares a lo largo de décadas, en un intento de establecer una correlación precisa de las mismas con la posible malignidad de la lesión. Vamos a analizar de forma individual los parámetros radiológicos de mayor utilidad a la hora de establecer la posible malignidad/benignidad del nódulo.

1) Tamaño.- Se conoce desde los primeros trabajos realizados, que el porcentaje de nódulos malignos se incrementa de forma paralela al tamaño. Así en la mayoría de los trabajos, entre el 60-75% de las lesiones benignas tienen menos de 2 cms. de diámetro mayor, mientras que por el contrario solo del 10-25% de las lesiones malignas tienen este tamaño ^{97, 102, 256, 276}.

Coinciden también los diferentes datos en que el 80% de las lesiones que superan los 3 cms. de diámetro son malignas. Las metástasis solitarias suelen tener también un diámetro superior a 4 cms. en el 85% de los casos ²³.

El 75% de los tuberculomas y hamartomas son menores de 4 cms, con diámetros medios de 2.4 y 3.1 cms. respectivamente ¹²⁸.

De todas formas y a pesar de una asociación entre la malignidad histológica y diámetro mayor superior a 4 cms, no constituye este criterio un dato fiable a la hora de establecer la naturaleza maligna o benigna del nódulo ^{97, 102, 258}.

2) Localización.- Durante muchos años se trató de establecer una correlación fidedigna entre la malignidad/benignidad y la localización. Así se comprobó que tanto los carcinomas como los tuberculomas asentaban preferentemente en lóbulos superiores y medios ^{236, 256}. Incluso dentro de los lóbulos superiores, los tuberculomas eran más frecuentes en segmentos anteriores, mientras que los carcinomas lo eran en los segmentos posteriores ¹⁶², pero la evidente dificultad que entraña en numerosas ocasiones la exacta localización del segmento en que asienta la lesión invalida este criterio.

Los nódulos metastásicos los encontramos habitualmente en localizaciones periféricas, subpleurales y en lóbulos inferiores ^{48, 64, 97}.

Los hamartomas por el contrario, no presentan predilección por algún lóbulo concreto ²³.

Resumiendo, este parámetro de localización de la lesión tiene escaso valor predictivo de la naturaleza del mismo. ²¹⁸.

3) Calcificación.- La demostración de una calcificación visible radiográficamente (radiología simple o tomografía), se asocia con insistencia abrumadora en todas las series con la naturaleza benigna de la lesión, siendo el parámetro radiológico de mayor valor predictivo al respecto 44, 48, 49, 62, 64, 75, 82, 97, 102, 122, 140, 162, 181, 236, 237, 266, 268, 278.

Existen diferentes patrones de calcificación: única central o periférica, concéntrica, homogénea, difusa y en "palomitas de maíz". Todas se asocian fuertemente con la benignidad de la lesión, excepto el depósito único y excéntrico de calcio, pues está demostrado que puede tratarse de un pequeño granuloma que ha podido ser englobado por el tejido tumoral en su crecimiento ^{97, 102, 236}.

Se han comunicado casos de lesiones malignas con calcificaciones visibles radiologicamente ^{23, 69, 102, 103, 152, 190, 256}), siempre de forma aislada, como queda reflejada en la incidencia de 1 caso entre 72 carcinomas de la serie de O'Keefe et al ¹⁹⁰, o 1 entre 80 carcinomas en los casos de Bateson ²³. No obstante entre los 72 nódulos resecaados por O'Keefe et al ¹⁹⁰, 10 presentaban depósitos cálcicos, aunque solo fueran visibles radiologicamente en 1. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por Steele ²⁵⁶. Dentro de los trabajos nacionales, Salvatierra et al encuentran calcificación excéntrica en el 3.3% de los nódulos malignos ²³⁶.

Otros procesos patológicos se calcifican con gran frecuencia, como ocurre con los granulomas, en los que existe calcificación visible radiológicamente entre el 30 y 40% de los casos ^{97, 236}.

Dada la importancia de determinar la presencia de calcificación en el nódulo, se aconseja efectuar tomografías para detectarlas y para asegurar que están incluidas en el nódulo sombras de localización dudosa en la radiografía simple ¹³⁰.

Como veremos en el capítulo correspondiente más adelante, los estudios mediante TAC detectan un mayor número de depósitos cálcicos, apareciendo con mayor frecuencia lesiones malignas calcificadas, aunque con el problema no resuelto de deslindar con claridad los límites de densidad calcio por criterios densitométricos ⁹⁷.

4) Definición de los bordes.— Se ha comprobado de forma general que los nódulos primariamente malignos tienen frecuentemente bordes mal definidos ²³⁶, probablemente explicado por el patrón de crecimiento irregular que caracteriza a la lesión tumoral dentro del parénquima circundante ¹¹⁵.

Los carcinomas primarios presentan bordes irregulares en 3/4 partes de los casos, sin guardar ningún tipo de relación con el tipo histológico ²², y con la curiosidad de que cuanto mayor es el tamaño de la lesión, mayor es la tendencia a una buena definición de los bordes.

Ha sido descrita la asociación de la denominada "corona radiada", definida por la existencia de un borde espiculado y una estriación radial perilesional, con los carcinomas primarios. Igualmente se ha tratado de relacionar éstos con la presencia de un halo claro rodeando al nódulo, que Heitzman ¹¹⁵ creía era secundario a un enfisema cicatricial local causado por la retracción inflamatoria peritumoral.

La mala definición de los bordes de la lesión es menos manifiesta en los nódulos metastásicos, oscilando entre el 42% de la serie de Crown et al ⁶⁴ y el 60% de la de Bateson ²³. En algún caso de metástasis de coriocarcinoma, esta característica de los márgenes se ha asociado con hemorragias focales ¹⁴⁸.

Las lesiones granulomatosas presentan también con frecuencia bordes mal definidos. Steele los encuentra en las 2/3 partes de sus 67 hamartomas ²⁵⁶, con resultados parecidos encontrados por Bateson ²³. Los tuberculomas por el contrario suelen tener bordes bien definidos ²³.

En resumen, la definición de los bordes del nódulo tiene solamente un valor orientativo dada la disparidad de los resultados.

5) Lobulación del margen.- Su existencia parece implicar diferentes velocidades de crecimiento en la periferia de la lesión. Se ha querido relacionar también con la naturaleza maligna de la lesión ¹¹⁵, al igual que la presencia de una umbilicación en el nódulo, que teóricamente sería el punto de entrada de los vasos a la lesión ²²⁰. Sin embargo ambos hechos se han encontrado con similar frecuencia en hamartomas y tuberculomas ^{23, 71}, anulándose prácticamente todo su valor.

6) Cavitación.- Se ha venido asociando con la malignidad de la lesión, en porcentajes poco importantes, oscilantes entre el 4.3 ²⁵⁶ y el 12% ²³, y con incidencia algo menor en granulomas ²⁵⁶, lo cual lo hace poco útil para la diferenciación de nódulos malignos y benignos ²⁵⁶.

Hubo también un intento de relacionar el grosor de la pared del nódulo cavitado con su posible malignidad, de forma que cuanto mayor fuera este parámetro, aumentaría paralelamente la posibilidad de malignidad ²⁸⁶.

287.

7) Estabilidad de la lesión.- Un nódulo radiológicamente estable durante más de 2 años puede considerarse benigno con raras excepciones. Este es un criterio bastante sensible, aunque para algunos autores no tan fiable como la calcificación del nódulo ¹⁰². De ahí la importancia de disponer de una radiografía anterior en la que comparar las características actuales del nódulo ^{48, 53, 152, 236}. De todas formas hay que tener en cuenta que han sido comunicados casos de lesiones malignas que permanecieron estables durante más de 2 años, en concreto dos nódulos estables durante 4 años ^{102, 221} y otra incluso durante 8 años ⁶⁹.

Por lo general los carcinomas primarios de pulmón y las metástasis tienen un crecimiento rápido, mientras que los hamartomas y tuberculomas lo hacen lentamente ^{23, 97, 256}.

Basándose en estos hechos se han efectuado varios estudios con intención de determinar la malignidad ó benignidad del nódulo calculando el "tiempo de duplicación del volumen". ^{180, 181}. Se acepta que la velocidad de crecimiento del tumor es constante y por tanto se puede predecir el intervalo de tiempo necesario para que duplique su volumen. Puesto que éste es una función cúbica de su diámetro ($4/3 r^3$), una duplicación del volumen requerirá un incremento del 26% en el diámetro del nódulo. (Tabla nº 22). Serían pues necesarias dos ó mas medidas del diámetro a intervalos constantes, para estimar el tiempo de duplicación del volumen de una lesión, trazando estos puntos en papel semilogarítmico, con el tiempo en abscisas.

Según Nathan ¹⁸¹, una espera de unas semanas para establecer este parámetro en un carcinoma que probablemente lleve años creciendo, no representa ningún peligro para el paciente.

Han sido varios los autores (Collins, Meyer, Steele) que han apoyado esta hipótesis, ^{58, 171, 258}, sobre la base de que si una neoplasia

se origina en una célula de 10 μ de diámetro, se precisan 20 duplicaciones para que el tumor alcance 1 mm. y 30 duplicaciones para llegar a un tamaño de 1 cm. que permita ya detectarlo radiográficamente con la suficiente nitidez. Comprobamos así que el 75% de la vida del tumor transcurren sin que pueda ser detectado radiológicamente.

De todos los trabajos mencionados anteriormente y de los de Garland et al ^{20, 21}, se deduce que los nódulos con tiempo de duplicación del volumen inferior a 30 días serán probablemente benignos (inflamatorios), con la excepción de las metástasis de coriocarcinoma, neoplasias testiculares y sarcoma osteogénico ^{21, 22, 23}. Si el tiempo de duplicación está entre 30 y 540 días la máxima probabilidad es de que sean malignos, mientras que si superan los 540 días son casi con toda seguridad benignos.

Esta hipótesis ha sido fuertemente criticada por otros autores como Moser ²⁷ en base a los siguientes puntos:

1º. Porque eleva el concepto de tiempo de duplicación del volumen de simple hipótesis al estado de "test diagnóstico".

2º. Algunos nódulos malignos pueden metastatizar ó volverse irresecables durante el tiempo perdido en calcular este parámetro.

3º. La actitud de "espera vigilante" ó "expectativa armada" crea con frecuencia tirantez entre médico y paciente.

4º. Es difícil efectuar una medida exacta y reproducible del nódulo en series radiográficas realizadas con técnicas y rotaciones diferentes y en cortos espacios de tiempo.

Por tanto concluimos que la estabilidad de la lesión es un buen parámetro para valorar su posible malignidad especialmente si existe una radiografía previa que no obligue a demorar la decisión final.

Como resumen de la valoración de las características radiológicas del nódulo pulmonar solitario (NPS), diremos que tienen gran valor la existencia de calcificación y la estabilidad de la lesión, como parámetros de benignidad. El resto de las características tienen escaso valor predictivo de forma aislada, mejorando considerablemente si se valoran de forma global ²³⁷.

1.5.4 TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC).-

Como hemos ido comprobando a lo largo de los apartados anteriores, la mayoría de las exploraciones incruentas solo permiten una aproximación en cuanto a establecer la posible malignidad del NPS estudiado. Por ello, al poder disponer el clínico de una exploración de alta resolución como la TAC, rápidamente la incluyó en los protocolos de estudio de la patología pulmonar y mediastínica.

La TAC tiene una capacidad para discriminar densidades radiológicas muy superior a los métodos radiológicos convencionales y su utilidad en la valoración de los nódulos pulmonares fue evidente desde la primera publicación en 1978 de Raptopoulos et al ²¹², en la que estudian un grupo de 31 pacientes con NPS, 18 de origen benigno y 13 maligno. Encontraron calcificación en 16 de los nódulos benignos, mientras la radiología convencional solo lo había detectado en 6 de ellos; ninguno de los nódulos malignos presentó calcificación. Estudios posteriores confirman la elevada frecuencia de depósitos cálcicos encontrados con esta técnica y no visibles mediante radiología convencional, con porcentajes que rondan el 66% ^{14, 247, 250}.

Sin embargo pronto aparecieron voces discrepantes, al obtener porcentajes de calcificación con la TAC solo ligeramente superiores a los de la tomografía convencional ^{36, 121}. Ello sería explicable en primer lugar por las amplias diferencias técnicas entre los equipos utilizados por los distintos autores, y en segundo lugar por los diferentes criterios densitométricos establecidos para determinar la presencia de calcio de forma inequívoca. Se ha llamado también la atención sobre el elevado porcentaje de artefactos generados en la interfase de alto contraste entre la periferia del nódulo y el pulmón aireado circundante, lo que es motivo de falsas calcificaciones ²⁹³.

De todas formas estas discrepancias han contribuido al intento de establecer numéricamente las densidades que con seguridad definan la existencia de calcio en los tejidos ¹¹⁶, incluso elaborando modelos experimentales ⁴⁹, ante el riesgo de que este dato, uno de los más fiables en el establecimiento de la posible benignidad del nódulo, perdiera parte de su valor como ocurría en varios trabajos en que se encontraban depósitos cálcicos mediante TAC en un porcentaje significativo de nódulos malignos, que llegaban incluso al 14% ^{97, 130}.

En definitiva, las mayores ventajas aportadas por la TAC al estudio del nódulo pulmonar solitario (NPS) son:

- Detectar calcificaciones con mayor precisión que la tomografía convencional ^{48, 133, 243, 250}.

- Visualizar, por su mayor resolución, otros nódulos de pequeño tamaño (entre 3 y 6 mm.), que si son de localización periférica (en vértices pulmonares, próximos al diafragma ó subpleurales) pasan desapercibidos para otras técnicas radiológicas ^{53, 133, 179, 250}.

- Facilitar el acceso a la exploración del mediastino ^{133, 270}.

- En algunos casos, mediante análisis tomodensitométrico, puede efectuarse un diagnóstico de benignidad ^{36, 250}.

- Es capaz de diferenciar estructuras vasculares tras la inyección de contraste, obviando a veces técnicas más agresivas como la arteriografía ⁴⁸.

- Se está utilizando cada vez con mayor frecuencia como guía para realizar punción aspirativa transtorácica (PAT) de lesiones difíciles de localizar mediante fluoroscopia o ultrasonidos ^{38, 48, 53}.

No obstante existen todavía una serie de inconvenientes:

- Coste económico elevado, que en numerosos casos pudiera quedar compensado al evitar toracotomías en nódulos benignos.

- Carencia de esta técnica en numerosos centros hospitalarios.

Es por ello que bastantes autores no incluyen sistemáticamente la TAC en la valoración inicial de todo nódulo pulmonar único ^{48, 37}, reservándolo para los siguientes supuestos:

a) Cuando el diagnóstico no se ha efectuado por otros medios.

b) Ante la sospecha de quiste hidatídico ó lesión vascular que contraindiquen la punción transtorácica.

c) Para el estadiaje de un carcinoma conocido ó fuertemente sospechado (citología positiva y radiología y fibroscopia negativas), con vistas a detectar posibles metástasis.

d) Para estudio del mediastino, con sospecha ó no de anomalías a este nivel en la radiología convencional.

La TAC va a tener gran importancia en la valoración de los pacientes ya diagnosticados por otros medios de carcinoma pulmonar ó con fuerte sospecha de padecerlo, al completar la exploración torácica pudiendo

detectar pequeños nódulos periféricos, potencialmente metastásicos, que fácilmente pasan desapercibidos por otros medios ^{64, 67, 133}, así como adenopatías mediastínicas ^{46, 270}.

Será conveniente en ellos efectuar también una TAC cerebral antes de decidir la intervención quirúrgica, pues cada vez se insiste más en el elevado porcentaje de metástasis cerebrales detectadas con esta exploración en pacientes portadores de carcinoma pulmonar, que llegan a representar hasta un 22% del total de pacientes sin sintomatología neurológica ^{37, 47, 123, 131, 173}, alcanzando un 40% en series necrópsicas ¹⁸⁵.

1.5.5.- FIBROBRONCOSCOPÍA.

La fibrobroncoscopia (FB) es actualmente una exploración excelentemente tolerada que no precisa el ingreso hospitalario del paciente, tiene un índice mínimo de complicaciones y supone una valiosa ayuda en el diagnóstico de la patología broncopulmonar. Mediante ella es posible no solo visualizar directamente desde la epiglotis, cuerdas vocales y repliegues aritenopiglóticos hasta las ramificaciones bronquiales de tercer y cuarto orden, sino también obtener muestras tisulares o de secreciones bajo visión directa para efectuar estudios histológicos y bacteriológicos. ⁶

En el estudio de los nódulos pulmonares va a ser en la mayoría de los casos, el paso siguiente a los estudios básicos analíticos y radiológicos, constituyendo la primera técnica que nos aproxima al diagnóstico histopatológico de la lesión.

El conjunto de técnicas broncoscópicas (biopsia bronquial, broncoaspirado, cepillado bronquial y biopsia transbronquial bajo control fluoroscópico) va a proporcionar el diagnóstico del nódulo entre el 28% ⁸⁰

y el 38% ²⁷⁶ del total de casos estudiados. Estas cifras ascienden de manera significativa hasta un 75-93% de positividad en el estudio del carcinoma broncogénico ^{53, 86, 142, 165, 186, 236, 271}, posibilitando incluso el diagnóstico endoscópico de carcinomas "in situ" no visibles radiológicamente ²²⁴. Se obtienen resultados generalmente muy pobres en lesiones metastásicas y en patología benigna, salvo en procesos infecciosos, con positividad en nuestro medio de hasta un 50% en lesiones tuberculosas ¹⁹³.

El rendimiento de la exploración va a estar en clara relación con el tamaño de la lesión. Se han comunicado positividad solo del 5% en nódulos con diámetro inferior a los 2 cms, mientras que entre 3 y 4 cms de diámetro se obtenía un 48% ²⁷⁶, y si era mayor de 5 cms. la positividad superaba el 90% ^{208, 262, 290}. Sin embargo en los nódulos malignos menores de 2 cms los resultados favorables eran del 25% ²⁷⁶.

La relación de la lesión con un bronquio accesible a la exploración endoscópica mejora de forma notable los resultados de esta técnica, por la posibilidad de tomar muestra biopsica de una lesión visible macroscópicamente; ello explica la abismal diferencia entre el rendimiento de la fibrobroncoscopia (FB) en el carcinoma broncogénico y en los nódulos metastásicos. La rentabilidad en lesiones periféricas no visibles en la FB no supera el 40% ^{33, 61, 138, 208, 262, 271}.

Además del estudio directo de la lesión nodular, la exploración endoscópica puede poner de manifiesto otras lesiones a lo largo de las vías respiratorias, como ocurre en el 4% de las fibroscopias de la serie de Wallace y Deutsch ²⁷⁶, y efectuar biopsias a distintos niveles del árbol bronquial para determinar la extensión de una neoplasia y su potencial reseccabilidad.

En lesiones no visibles directamente con el fibroscopio, puede ser de gran valor efectuar una biopsia transbronquial bajo control fluoroscópico, que hasta en un 20% de casos puede aportar el material suficiente para el diagnóstico histológico 169, 276.

I.5.6 FUNCION ASPIRATIVA TRANSTORACICA (PAT):-

La realización de una biopsia percutánea transtorácica mediante aspiración con aguja, se ha incorporado al estudio de la patología pulmonar de forma sistemática en los últimos años 106, 234, incluida dentro de una tendencia generalizada que se ha denominado radiología intervencionista 38, 48, 85.

Inicialmente se efectuaba con una aguja gruesa que permitía obtener material suficiente para su estudio histológico 48, con los inconvenientes de que solo eran accesibles lesiones muy periféricas y se producía un porcentaje considerable de complicaciones (hemorragia neumotórax).

Posteriormente, la introducción de agujas de fino calibre (21 o similar), ha permitido disminuir sensiblemente la severidad de las complicaciones 7, 85, 163, 172, 212, 276, 292, pero el escaso material obtenido solo va a permitir realizar estudios citológicos 217, 251, 276, 292, que pueden efectuarse con gran rapidez, permitiendo la repetición de la punción en la misma sesión en caso de que el material haya sido insuficiente 48, 280.

La localización del nódulo y el seguimiento de la trayectoria de la aguja para asegurarnos de que la muestra la obtenemos del tejido afecto la podemos efectuar mediante fluoroscopia 38, 62, 88, 106, 236, 261, 276, 380, ultrasonidos 38, 54, 87, 124 o TAC 38, 48, 95.

En manos expertas los resultados obtenidos con esta técnica son excelentes, con positivities que oscilan entre el 80 y el 95% de casos ⁸⁰.
17, 85, 86, 106, 144, 169, 205, 217, 251, 262, 276, 280, 294 pero solo en lesiones de estirpe maligna. El índice de falsos negativos ronda el 10% ²⁹², disminuyendo paulatinamente hasta el 5% ⁸⁵ y mas adelante al 1% en series en que se repite la punción varias veces, hasta obtener una muestra satisfactoria ²⁸⁰. El número de falsos positivos oscila entre el 1 y el 3% ^{85, 280}, habiendose comunicado recientemente 5 casos falsos "falsos positivos" ²⁶⁴, que presumiblemente irán siendo mas frecuentes con la creciente difusión de las técnicas citológicas.

Por el contrario en las lesiones benignas, la muestra obtenida mediante la punción con aguja fina, si bien permite constatar la ausencia de células neoplásicas, no suele ser suficiente para establecer un diagnóstico de certeza ^{88, 109}, como se ha comprobado al comparar los resultados de la citología con los del estudio de la pieza operatoria en paciente sometidos a toracotomia. En la serie de Westcott de 1980 ²⁸⁰, un 12.6% de los nódulos malignos mostraron una citología benigna en la punción transtorácica inicial. Zelch et al ²⁹² consiguen solo un 13% de diagnósticos de certeza en 69 nódulos benignos, no existiendo estudios en que este porcentaje supere el 50% ^{18, 144, 217, 251} y con una baja correlación con los hallazgos operatorios.

Una consideración de vital importancia a la hora de introducir la biopsia mediante punción aspirativa transtorácica (PAT), es la frecuencia de aparición de complicaciones, que van a consistir fundamentalmente en:

6-1) Neumotórax: Suele ocurrir en una tercera parte de los casos (entre el 14 y 40%), aunque de ellos solo van a precisar drenaje de un 2% a un 10% ^{38, 85, 88, 106, 153, 174, 274, 276, 278, 280, 292}, condicionando su

aparición una contraindicación absoluta para realizar nuevas punciones e caso de que el material obtenido sea insuficiente para establecer el diagnóstico histológico.

6-2) Hemoptisis: tiene una incidencia menor, alrededor del 8-10% de casos y no suele ser de cuantía considerable, especialmente desde la introducción de las agujas finas ^{85, 106, 280}.

6-3) Otras complicaciones menores, como hemorragia pulmonar localizada, enfisema subcutáneo, hidroneumotórax, neumomediastino etc aparecen de forma muy esporádica, sin superar en ningún caso el 1% ^{85, 106}.

6-4) Se han descrito ya varios casos de complicaciones fatales tras la realización de la biopsia, principalmente hemorragias masivas ^{188, 198}.

6-5) Se han comunicado diseminaciones de células tumorales implantación de las mismas en el trayecto de la aguja de punción, lo que constituye un grave riesgo para algunos autores ^{28, 38, 78, 83, 97, 182, 252, 268, 285}. Para rebatirlo, Engzell et al ⁷³ efectuaron un seguimiento a largo plazo, no encontrando un aumento de la incidencia de diseminación tumoral tras la realización de la punción aspirativa transtorácica (PAT). De forma general se acepta que esta remota posibilidad no resta validez a esta técnica ^{85, 97}.

6-6) Otra posible complicación con baja incidencia, pero con posibles consecuencias graves, es la punción accidental de algún órgano o vaso sanguíneo, como por ejemplo un aneurisma de aorta, una hernia diafragmática o un divertículo esofágico ²⁶⁸.

La incidencia de complicaciones se reduce en los nódulos de localización más periférica ^{88, 288}, y con la reciente utilización de agujas ultrafinas de calibre 24 y 25 ²⁹¹.

Indicaciones de la PAT: Existe una disparidad evidente de criterios, pues mientras hay quien defiende la punción-biopsia sistemática de todo nódulo pulmonar ^{88, 127, 130, 267, 280} en base a su menor costo y a la rapidez de la información que facilita, generalmente se trata de evitar la punción en grupos de pacientes en los que la existencia de una patología de base pueda agravar los efectos de las potenciales complicaciones. La aspiración mediante aguja fina se considera apropiada para:

a) pacientes con nódulo pulmonar solitario (NPS), cuya malignidad o benignidad no ha podido ser establecida por otros procedimientos.

b) enfermos con evidencia radiográfica de patología maligna y que rechazan la intervención mientras no se establezca con certeza el diagnóstico de malignidad.

c) los casos no diagnosticados en que se considera la toracotomía especialmente peligrosa por alguna enfermedad concomitante.

d) en pacientes con menos de 35 años, por la baja probabilidad de que la lesión sea de estirpe maligna.

e) en enfermos con enfermedad maligna extrapulmonar conocida que presentan un nódulo pulmonar solitario (NPS) ¹⁰⁵.

Contraindicaciones de la PAT:

a) Absolutas: sospecha de quiste hidatídico, de lesión vascular y la falta de colaboración del paciente ⁸⁵.

b) Relativas: el enfisema buloso por aumentar considerablemente el riesgo de neumotórax, la hipertensión pulmonar, cualquier trastorno importante de la coagulación, el antecedente de neumectomía contralateral, la realización de una punción transtorácica en el pulmón contralateral en la misma sesión y la insuficiencia respiratoria grave ^{77, 85, 106, 205}.

Se han efectuado de forma prospectiva estudios comparativos entre la fibrobroncoscopia (FB) y la punción aspirativa transtorácica (PAT), en los cuales se acepta una superioridad de esta última respecto a la detección de células sospechosas de malignidad, aunque en ocasiones no permite su tipificación histológica correcta, siendo especialmente útil en los pacientes con broncoscopia negativa ^{33, 163, 276}. Ambas no son ni mucho menos exploraciones excluyentes sino más bien complementarias, aconsejándose efectuar inicialmente la técnica endoscópica por su menor índice de complicaciones, reservando la punción-biopsia para los pacientes con fibrobroncoscopia negativa ^{169, 276}.

1.5.7 OTROS METODOS DIAGNOSTICOS.-

En algunas ocasiones concretas pueden ser útiles otras exploraciones menos difundidas, como las que enumeramos a continuación:

7-1) Biopsia de Daniels: la biopsia de la grasa preescalénica rara vez obtiene positividad en el diagnóstico de un nódulo pulmonar único, por lo que prácticamente no está incluida en los protocolos diagnósticos ^{97, 256, 257}. Se ha comprobado incluso en amplias series necrópsicas, que la existencia de metástasis en la grasa preescalénica no supera el 8%, mientras que al mismo tiempo la afectación de los ganglios regionales llega a ser del 90% ¹⁵⁷.

7-2) Biopsia de ganglios regionales: Es necesario efectuarla en caso de NPS, incluso aunque ya hayamos efectuado el diagnóstico de certeza, pues puede aportar datos sobre la diseminación de la enfermedad y ayudar en las decisiones terapéuticas. Es conocida la frecuencia con que aparecen metástasis de un carcinoma pulmonar en ganglios cervicales. En alguna

ocasión, en general poco frecuentes, puede aportarnos el diagnóstico, especialmente en lesiones granulomatosas y metastásicas ²⁷⁵.

7-3) Estudio gammagráfico: Realizado con Galio ⁶⁷, estaría indicado en el estudio de masas mediastínicas coexistentes con el nódulo pulmonar ⁴⁶. Puede ser positivo fundamentalmente en el carcinoma pulmonar y en ocasiones también en procesos infecciosos como la tuberculosis ¹⁵⁷.

Si se efectúa con Tecnecio ⁹⁹ nos puede ayudar en la búsqueda de metástasis óseas ^{8, 152}, que es capaz de detectar en un porcentaje muy superior a la radiología, y que llega a ser de 4:1 ¹⁵⁴.

7-4) Resonancia magnética nuclear (RMN): aunque parece indudable que mejorará las posibilidades diagnósticas de las lesiones nodulares pulmonares ¹⁰⁷, por el momento su aplicación en este sentido ha sido poco importante, careciéndose de estudios amplios ²³⁸.

7-5) Mediastinoscopia: Durante varios años se ha empleado con profusión en el estudio del nódulo pulmonar solitario (NPS), especialmente tras la publicación de los primeros estudios, en los que se señalaba el descubrimiento de afectación en los ganglios mediastínicos en el 50% de los pacientes portadores de carcinoma pulmonar indistintamente del patrón radiológico que presentaran ^{112, 149, 199}; sin embargo pocos estudios han separado el carcinoma pulmonar manifestado radiológicamente como un nódulo único, de otras formas de presentación. De todas formas, se han encontrado nódulos malignos mediastínicos en el 42% de 38 pacientes que presentaban nódulos pulmonares periféricos y sin evidencia radiológica de ensanchamiento hilar ó mediastínico ⁹⁷.

En la actualidad, la alta resolución de la TAC ha hecho caer en desuso esta técnica, que solo se emplea de forma aislada.

7-6) Toracoscopia: Va a ser de gran utilidad en el estudio histológico de la patología de localización pleural, bien primaria o metastásica ²⁴⁴, pues va a permitir determinar la extensión de la lesión, tomar amplias biopsias e incluso permite efectuar tratamiento local (pleurodesis con talco o tetraciclinas) en caso de tumoración irresecable ²⁴⁴.

7-7) Mediastinoscopia paraesternal: Empleada por algunos autores desde su introducción en 1965 ²⁶⁰, al parecer permite un fácil abordaje no solo a lesiones mediastínicas sino también a procesos de localización hilar, posibilitando la toma de biopsias de tejido pulmonar. Su tolerancia es buena en cualquier paciente capaz de soportar una anestesia general. Su indicación principal es el estudio de operabilidad del cáncer pulmonar ^{34, 99, 112, 132} y su escasa difusión actual se debe a la existencia de técnicas diagnósticas incruentas de alta resolución.

1.6 TORACOTOMIA: Constituye no solo el método diagnóstico que permite establecer el diagnóstico de certeza en el 100% de los casos, sino también y de forma fundamental va a ser la opción terapéutica más radical y que permitirá ofrecer al paciente con una lesión maligna una expectativa de vida más amplia. ^{45, 53, 236, 258}.

En la actualidad con las modernas técnicas anestésicas y el soporte postoperatorio de las unidades de cuidados intensivos (UCI), la morbilidad de estas intervenciones se ha reducido a niveles ínfimos ⁹³. En series amplias, la mortalidad postoperatoria considerada hasta 30 días después de la intervención, no supera el 3% global ^{16, 266}, siendo incluso menor (1.2%) si la patología tratada es benigna ²⁶⁸. En España, autores como Salvatierra et al ²³⁶, presentan una mortalidad nula y una incidencia

de complicaciones generalmente leves del 13%, que inciden con mas frecuencia en pacientes neoplásicos.

Es por ello que son numerosos los autores que recomiendan la toratomia precoz para extirpación del nódulo pulmonar solitario (NPS) en todo paciente que no presente contraindicación para la misma y siempre que no pueda ser resuelto por otros medios, como ocurriría en algunos procesos infecciosos ¹⁴¹. Esta afirmación se basa en el aumento de la supervivencia de los pacientes neoplásicos sometidos a resección de su lesión en fase precoz ^{266, 268}. Igualmente, aunque se sospeche un proceso benigno, existe la posibilidad, ya comunicada en varias ocasiones, de que se desarrolle un carcinoma sobre una lesión previamente benigna ó sobre una cicatriz (scar cancer) ^{26, 52, 134, 209, 222, 242, 268, 284}. Además, existe cada vez mayor número de casos de nódulos con criterios de benignidad, cuya malignidad se ha demostrado tras la toracotomía ^{62, 102, 266, 268, 280}.

Incluso aumenta el número de autores que recomiendan la toratomia precoz para los nódulos únicos pulmonares aparecidos en enfermos con enfermedad neoplásica extrapulmonar conocida, pues si se trata de una metástasis única debe researse con rapidez si está controlado el foco primario, igual que si se tratara de un carcinoma broncogénico primario, aumentando en ambos casos la supervivencia ^{39, 40, 41, 42, 43, 45}. Existe tambien la posibilidad de que este nódulo sea de caracter benigno ⁴⁵.

Respecto a la técnica quirúrgica a emplear, es necesario la extirpación radical de la lesión con la mayor economía posible de parénquima pulmonar sano. Sobre la base de un rápido estudio de todo nódulo pulmonar, se consigue que un tercio de los procesos malignos puedan ser extirpados mediante exéresis de un fragmento de parénquima pulmonar respetando la mayor parte del lóbulo en que asienta la lesión. En la última

década se tiende a efectuar "resecciones mínimas" en el carcinoma broncogénico que, en casos bien seleccionados, ofrecen expectativas de vida similares con menor incidencia de complicaciones, sin aumento del porcentaje de recidivas y con la posibilidad de actuar de nuevo quirúrgicamente sobre el mismo lóbulo en caso de recidiva "in situ" ¹⁵⁸.

En casi un 50% de los pacientes la técnica a emplear ha de ser la lobectomía, mientras la neumectomía queda reservada a algunos casos con mayor extensión tumoral lindando con la irresecabilidad ²³⁶.

En los procesos benignos las técnicas más empleadas son la resección en cuña (55% de casos) y la enucleación (40%) ²³⁶.

1.7 TRATAMIENTO.-

Todos los esfuerzos diagnósticos que hemos analizado en los capítulos anteriores tienen un fin único: efectuar el tratamiento precoz y específico de cada proceso patológico.

El principal tratamiento curativo va a ser indiscutiblemente la cirugía, extirpando la lesión, ya se trate de un proceso maligno como benigno. Solo en un pequeño porcentaje de casos puede efectuarse un tratamiento farmacológico curativo en procesos infecciosos agudos.

La indicación del tratamiento quirúrgico en los nódulos malignos primarios parece evidente, siempre que haya sido descartada una diseminación de la enfermedad que hiciera inútil la resección del tumor. Igual ocurre con determinada patología benigna, como es el caso del quiste hidatídico, ante la importancia de las complicaciones que puede sufrir el sujeto ²³⁶.

Existe una tendencia cada vez mayor a extirpar también precozmente las metástasis pulmonares únicas de otro tumor extrapulmonar ^{2, 45, 94}.

164, 273, 277, 281, 288 por la importancia pronóstica que tiene, ya que a los 5 años puede alcanzar un porcentaje de supervivencia entre el 5% ⁶², ¹⁸³ y el 26.3% ¹⁶⁸ en series recientes, siempre y cuando se haya efectuado una resección completa del tumor primario sin recidiva local. Deberemos igualmente asegurarnos de la ausencia de metástasis en otras zonas del organismo y de que sea posible la exéresis de todas las metástasis visibles ¹⁶⁴.

La duda surge en lesiones presuntamente benignas, de larga evolución, que teóricamente presentan una mortalidad a corto y medio plazo inferior a la derivada de la práctica de la toracotomía. En principio, en pacientes que presentan alto riesgo quirúrgico, debe lógicamente obviarse este tratamiento. Respecto de los enfermos sin otra patología subyacente, hay diversas tendencias; unos los someten a estricta vigilancia médica para detectar con rapidez cambios en la evolución del proceso ^{58, 69, 90, 181}, mientras que otros por el contrario aconsejan efectuar toracotomía precoz para evitar una posible malignización de una lesión inicialmente benigna ^{26, 52, 209, 222}, o bien que se trate de un nódulo originariamente maligno que ha permanecido estable largo tiempo ^{69, 102, 221}.

II: P R O P O S I T O

PROPOSITO

El nódulo pulmonar solitario (NPS) sigue constituyendo hoy un capítulo clave en el ámbito de la Neumología. Desde la época de esplendor de la Tisiología, en que era denominado "Foco pulmonar redondo" ¹⁶⁶, hasta la época actual, su problemática ha variado sustancialmente, girando ahora fundamentalmente alrededor del carcinoma broncopulmonar, por ser éste el diagnóstico final en un 30 ó 50% de los casos publicados en la literatura mundial ^{118, 245, 256, 268}, representando entre el 80 y 100% de los nódulos malignos ^{118, 166, 256, 268}.

La elevada incidencia de esta patología en la población general, que puede cifrarse en un caso de cada 1.000 exámenes radiológicos realizados de forma rutinaria entre la población sana ¹²⁰, obliga a todo médico relacionado con el tema, a trabajar de forma sistematizada para evitar innecesarios retrasos en el diagnóstico etiológico del nódulo.

Está claro pues, que ante una lesión pulmonar de estas características es urgente establecer, de la forma más exacta posible, su naturaleza maligna ó benigna, ya que las implicaciones terapéuticas inmediatas van a ser bien distintas. En el caso de sospechar malignidad, el máximo responsable va a ser el carcinoma broncopulmonar y hacia su confirmación histológica y estadiaje precoz irán encaminados nuestros pasos para proporcionarle al paciente una expectativa amplia de supervivencia ^{36, 126, 245, 257}. Por el contrario, ante un diagnóstico de benignidad en un paciente generalmente asintomático, es probable que podamos demorar ciertas exploraciones ó terapéuticas agresivas ¹⁸¹.

La mayoría de los estudios al respecto que podemos consultar pertenecen a Servicios Quirúrgicos ^{213, 236, 256, 268} e incluyen casi

exclusivamente en sus casuísticas los nódulos que han sido reseca- dos, desestimando los diagnosticados de benignidad y no intervenidos así como los considerados inoperables. En alguno de estos trabajos ²³⁶ se hace mención a la necesidad de efectuar estudios prospectivos generales en nuestro medio, con vistas a determinar la incidencia de cada proceso patológico que se manifiesta como un nódulo solitario en pulmón, sin ningún tipo de exclusión previa. Ello se hace más necesario al comprobar la importante influencia geográfica en lo que respecta a la etiología de estas lesiones, de tal forma que por ejemplo, es elevadísima la incidencia de histoplasmosis y coccidioidomicosis en las series norteamericanas, ^{82, 102, 203}, mientras que en nuestro país es prácticamente nula.

La reciente adquisición de nuevas tecnologías como la Tomografía Axial Computarizada (TAC), la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y especialmente la Punción Aspirativa Transtorácica (PAT) con aguja fina y bajo control fluoroscópico ^{38, 62, 106, 261, 276, 280}, ecográfico ^{38, 54, 87, 124} ó mediante TAC ^{38, 48, 95}, hizo pensar en la resolución definitiva del problema diagnóstico del nódulo pulmonar solitario (NPS), pero tras la euforia inicial, se ha comprobado que el avance que han supuesto ha sido menor de lo esperado, por diferentes motivos (elevado porcentaje de falsos positivos y falsos negativos en los especímenes obtenidos mediante punción aspirativa ^{18, 144, 280}, problemática derivada de la determinación de la existencia de calcificación en la lesión mediante TAC ^{14, 96, 97, 121, 247, 250} etc.)

Todo ello ha motivado nuestra inquietud ante el tema del nódulo pulmonar solitario (NPS), diseñando un protocolo de estudio acorde con las posibilidades de que disponemos en un Hospital de ámbito Comarcal que tiene 305 camas.

Los objetivos de esta Tesis Doctoral han sido:

1) Determinar la incidencia del nódulo pulmonar solitario (NPS) en nuestro medio, estableciendo su relación con parámetros de edad, sexo, hábitos, patología previa etc.

2) Establecer la etiología de estos nódulos o en su defecto realizar un diagnóstico de benignidad / malignidad, sin efectuar ningún tipo de selección previa de los pacientes.

3) Comprobar la validez actual de los criterios clínicos, radiológicos o de otro tipo establecidos para conseguir el diagnóstico diferencial entre la patología de estirpe maligna y benigna.

4) Establecer los criterios de prioridad respecto del arsenal diagnóstico disponible, tratando de obtener la máxima rentabilidad con el menor riesgo posible.

5) Mentalizar al colectivo de médicos de nuestro ámbito sobre las peculiaridades de esta patología y de la necesidad de efectuar un rápido estudio inicial y un estricto seguimiento posterior de los afectados.

III

M A T E R I A L

Y

M E T O D O S

III MATERIAL Y METODOS

En el periodo de tiempo comprendido entre Marzo de 1983 y Abril de 1987, hemos estudiado de forma prospectiva en el Servicio de Medicina Interna del Hospital San Agustín de Linares, a 100 pacientes consecutivos que presentaron lesiones pulmonares que, por cumplir los criterios establecidos en la Definición, podían ser considerados como nódulos pulmonares solitarios.

Durante este tiempo se realizaron un total de 69.414 exploraciones radiográficas de tórax en el Servicio de Radiología del mismo Centro Hospitalario, siendo pues su incidencia del 1.44%.

Como grupo control hemos utilizado los resultados de un Examen en Salud efectuado entre la población laboral de la comarca de Linares en la que participaron 3.664 voluntarios sanos, a los que se les practicó una radiografía PA de tórax. En los casos en que apareció un nódulo pulmonar solitario (NPS) se efectuó el mismo protocolo diagnóstico que en el resto de los pacientes, incluyendo los resultados dentro de la casuística general.

En el PROTOCOLO de estudio incluimos los siguientes capítulos:

1) HISTORIA CLINICA detallada recogiendo entre otros, los siguientes puntos:

- Edad.
- Sexo.
- Antecedentes patológicos con especial atención a la tuberculosis.
- Tabaquismo.
- Contacto habitual con animales.
- Antecedentes profesionales.

- Sintomatología actual, con búsqueda sistemática de síntomas respiratorios y la existencia de un síndrome constitucional definido por la presencia de astenia, anorexia y adelgazamiento.
- Exploración física minuciosa, con búsqueda de datos semiológicos respiratorios, adenopatías, presencia de soplos por fistulas arteriovenosas, osteoartropatía hipertrófica etc.
- Existencia de una radiografía de tórax previa susceptible de ser comparada con las actuales.

2) ANALITICA:

Realizada tras corregir las eventuales anomalías sobreañadidas que pudieran alterarla (sobrinfecciones etc.). Se determinaban básicamente: hematíes, hematocrito, hemoglobina, VCM, HCM, CHCM, recuento y fórmula leucocitaria, plaquetas y velocidad de sedimentación (VSG), actividad de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial (TTP). Glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, calcio, proteínas totales y proteinograma, bilirrubina directa e indirecta, transaminasas glutámico oxalacética (GOT) y pirúvica (GPT). Se realizaron otras determinaciones en los casos en que se consideró necesario, como fosfatasa ácida y prostática, antígeno carcinoembrionario (CEA) etc. Igualmente en los casos sospechosos se efectuó serología de hidatidosis mediante hemaglutinación indirecta.

3) ESPUTO:

Se recogieron de forma seriada tres esputos en días consecutivos, efectuándose el estudio bajo dos aspectos:

- a) Bacteriológico, investigando la presencia de bacilos ácido-

alcohol resistentes, cultivo para gérmenes aerobios, y en caso de sospecha también de gérmenes anaerobios.

b) Citológico, mediante la búsqueda de posibles células neoplásicas.

4) RADIOLOGIA:

a) A todos los pacientes se les practicó radiografía posteroanterior (PA) y lateral de tórax, que fue la exploración básica para detectar la existencia de un nódulo pulmonar solitario (NPS), comprobando su visualización en ambas proyecciones que asegurara su localización intratorácica.

b) Radiografías oblicuas y en decúbito, en determinados casos para deslindar posibles superposiciones de imágenes y verificar la presencia y características de derrames pleurales.

c) Radiografías posteroanterior (PA) y lateral de tórax con marcaje mediante papilla baritada ó una moneda de una lesión extratorácica sospechosa de originar la imagen nodular torácica.

d) Radioscopia, efectuada para visualizar un posible cambio de forma y/o tamaño de la lesión con los cambios de presión intratorácica, propio de lesiones quísticas ó vasculares.

e) Tomografías de tórax, con estudio detallado, tanto de la lesión nodular buscando imágenes de cavitación ó calcificación, como de los hilos pulmonares y mediastino para descubrir posibles adenopatias, y de la region pleural a la búsqueda de nódulos subpleurales.

Todas las exploraciones radiológicas fueron evaluadas de forma independiente al menos por dos observadores interesados en el tema, comprobando tanto el cumplimiento de los requisitos exigidos para su inclusión dentro del capítulo de nódulos pulmonares solitarios (NPS), como precisando las características radiológicas de la lesión y confirmando la

presencia ó ausencia de adenopatias ó otras lesiones potencialmente relacionadas con lesión fundamental. En caso de existir discrepancias, se recurrió al concurso de un tercer observador.

Los controles radiológicos seriados de los pacientes se efectuaron de la siguiente manera:

El primero a los 15 días,

El segundo a los 30 días,

El tercero a los 2 meses,

El cuarto a los 4 meses, continuando así con controles cada 4 meses hasta cumplir los 2 años de seguimiento.

5) BRONCOSCOPIA.

Se practicó con un broncoscopio flexible Olympus B3R. La premedicación consistía en atropina (0.5 a 1 mgr. I.M.) y diacepán (5-10 mgrs I.M.) administrados 30 minutos antes de la exploración. Se anestesiaba tópicamente la orofaringe y región glótica con Mepivacaina al 2%, no sobrepasando los 10 c.c. en total, e igualmente a través de broncofibroscopio la región carinal. La vía de acceso utilizada fué indistintamente la nasal y la oral.

Se exploró sistemáticamente la región glótica y el sistema bronquial completo, comenzando por el hemitórax supuestamente no patológico. La recogida de muestras, con aspiración suave intermitente y previo lavado con suero fisiológico e incluso instilación de mucolíticos azufrados si la consistencia de las lesiones lo requerían, se realizó de la siguiente forma:

a) Broncoaspirado (EAS): dos muestras independientes para citología y microbiología

b) Cepillado de la lesión y nueva recogida de dos muestras independientes para citología y microbiología.

c) Biopsia bronquial, tomando al menos tres fragmentos.

d) Biopsia transbronquial en caso de ser necesaria, bajo control fluoroscópico.

6) TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC).

Se efectuó solamente a los pacientes en que se consideró necesaria, bien por no haberse efectuado previamente el diagnóstico de benignidad ó malignidad, ó para el estadiaje inicial de una lesión maligna.

No se practicó de forma sistemática a todos los pacientes por dos motivos fundamentales:

a) su elevado costo económico.

b) la dificultad derivada de tener que trasladar a los pacientes a Córdoba ó Jaén, ciudades distantes de Linares 130 y 53 kilómetros respectivamente.

Fue omitida la exploración en:

a) Pacientes con sospecha de patología benigna.

b) Pacientes con patología maligna que no iban a ser sometidos a tratamiento quirúrgico y en los que la realización de esta prueba no iba a modificar la terapia posterior.

c) Pacientes en los que por su estado de gravedad estaba contraindicado el traslado.

Además de la TAC torácica a la que nos hemos estado refiriendo, hemos efectuado TAC cerebral a los enfermos diagnosticados de carcinoma broncopulmonar potencialmente resecable, para despistaje de lesiones metastásicas cerebrales

7) OTRAS EXPLORACIONES:

En algún caso hubo de recurrirse a otras exploraciones para efectuar el diagnóstico de certeza, como pudo ocurrir con la toracoscopia en el caso de lesiones aparentemente pleurales, ecografía abdominal a la búsqueda de metástasis abdominales etc.

No se incluyó dentro de este protocolo diagnóstico la realización de una punción aspirativa transtorácica (PAT), por no disponer de la infraestructura mínima que garantizase unos resultados adecuados una vez que se sometía al paciente a una exploración no exenta de riesgos.

En todo paciente diagnosticado de carcinoma broncopulmonar potencialmente reseccable, se trató de asegurar al máximo preoperatoriamente la ausencia de metástasis a otros niveles del organismo, para lo que se efectuó: gammagrafía ósea, TAC abdominal y cerebral.

8) TORACOTOMIA:

Esta técnica se realizó con dos fines claramente diferenciados:

a) por un lado para diagnosticar histológicamente lesiones sospechosas de malignidad en las que el protocolo de estudio no había logrado su tipificación;

b) por otro, para efectuar un tratamiento radical de todas aquellas lesiones en las que se había realizado el diagnóstico de certeza previamente, pero que requerían tratamiento quirúrgico.

En todos los casos se practicó la resección más económica posible de parénquima pulmonar, pero que al mismo tiempo asegurara la erradicación del tejido afecto. Se exploraron sistemáticamente las cadenas ganglionares obteniendo material para su estudio histológico.

TRATAMIENTO:

Todos los esfuerzos diagnósticos tienen como único fin establecer una tipificación histológica precisa del nódulo en estudio, que permita efectuar un tratamiento específico precoz de cada patología.

En este grupo de 100 pacientes portadores de un nódulo único pulmonar hemos aplicado varios tipos de tratamiento:

1º Tratamiento quirúrgico, que es el deseable en la mayoría de las ocasiones por su radicalidad, tanto en la patología maligna resecable, primaria o metastásica, como en gran número de procesos benignos.

2º Tratamiento quimioterápico, con antibióticos o antifúngicos en los procesos infecciosos agudos en que pueden ser curativos, o bien con citostáticos como terapia coadyuvante de la cirugía paliativa en el carcinoma pulmonar, bajo dos modalidades fundamentales:

a) asociación de adriamicina, ciclofosfamida, VP-16 y vincristina en el carcinoma tipo oat-cell.

b) asociación de cis-platino y vindesina en el carcinoma no oat-cell.

3º Tratamiento cobaltoterápico en aislados casos de patología tumoral sensible al mismo y no resecable.

4º En pacientes con sospecha elevada de que el nódulo fuera de naturaleza benigna, no se aplicó ningún tratamiento específico.

III.2 METODO ESTADISTICO:

Con los resultados de nuestro estudio hemos efectuado el estudio estadístico calculando los siguientes datos:

1) Media: (\bar{X}) , como parámetro de posición, quedando definida como el cociente de dividir la suma de las medidas entre el tamaño de la muestra.

2) Rango, recorrido o amplitud de la muestra, como parámetro de dispersión, definido como la diferencia entre los valores mayor y menor de la muestra.

3) Desviación típica (DS): es la raíz cuadrada de la varianza, y cuyo cálculo viene definido por la expresión

$$S(x) = \sqrt{\sum_{i=1}^k h_i \cdot (x_i - \bar{x})^2}$$

en donde h_i = frecuencia relativa de cada valor que toma la variable

x_i = valor de la variable

\bar{x} = media

4) -p- o probabilidad de error al asociar una determinada característica clínica, radiológica etc. de forma individual, a la malignidad o benignidad del nódulo en estudio. Aceptamos el nivel de significación estadística en $p < 0.05$

5) Test para la comparación de dos muestras independientes, en sus dos modalidades:

a) para el caso de muestras grandes, si el tamaño de cada una de ellas es superior a 30 elementos

b) para el caso de muestras pequeñas cuando al menos el tamaño de alguna de ellas es inferior a 30.

Tanto en uno como en otro caso, en definitiva hay que calcular la t experimental (t_{exp}) según la fórmula

$$t_{exp} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

siendo \bar{x}_1 y \bar{x}_2 las medias de las muestras 1 y 2 respectivamente

σ_1 y σ_2 las varianzas de las muestras 1 y 2 respectivamente

n_1 y n_2 los tamaños de las muestras 1 y 2 respectivamente

La t_{exp} así obtenida será comparada con la t_α leída en la tabla de la P de la ley normal en el caso -a- o de muestras grandes, y en la tabla de la T de Student con $(n_1 + n_2 - 2)$ g.l, en el caso -b- o de muestras pequeñas. En este último caso hay que efectuar previamente la comparación de ambas varianzas, y si son semejantes, poder efectuar la comparación de las medias.

Como final:

- si $t_{exp} < t_\alpha$, se acepta la hipótesis formulada (H_0) de que ambas medias son iguales.

- si $t_{exp} > t_\alpha$, se rechaza la hipótesis H_0 y se acepta que ambas medias son distintas con un error α .

III.3 INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA:

Se ha realizado a lo largo de estos 4 años basándonos en dos modalidades fundamentales:

1º Búsqueda manual consultando el Index Medicus según las recomendaciones más actuales 20. 59. 206.

2º Búsqueda informatizada utilizando el sistema Data-Star con central en Basilea (Suiza).

De esta forma han sido consultados más de 400 trabajos nacionales y extranjeros, de los que han sido seleccionados, por su relación con el contenido de esta Tesis Doctoral, los 294 que figuran en el apartado correspondiente al final de este volumen.

III.4 FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

Nombre Edad
 Fecha Nº Historia
 Profesión Procedencia
 Clínica

Motivo de consulta
 Antecedentes: Tabaco Nº Cigarrillos/día
Tuberculosis
Silicosis

Síntomas
 Exploración

Analítica VSG Alfa-2 Otros
Citología de esputo

Radiología Diámetro
Localización
Bordes
Calcificación SI NO Patrón
Cavitación
Lesiones acompañantes
Rx previa SI NO Fecha NPS? Diámetro
Tiempo de duplicación del volumen
Tomografía
TAC Torácico: Otros

Broncoscopia: Lesiones macroscópicas
BAS
Biopsia
Biopsia transbronquial

Otras exploraciones:

Toracotomía SI NO Tipo de intervención
Histología

Diagnóstico:
 Tratamiento:
 Supervivencia:

IV: RESULTADOS

TABLA Nº 1

CAUSAS FRECUENTES DE NODULO PULMONAR SOLITARIO.

- 1.- Adenoma bronquial.
- 2.- Carcinoma broncopulmonar.
- 3.- Hamartoma.
- 4.- Neoplasia metastásica.
- 5.- Pseudonódulo pulmonar.
- 6.- Quiste broncogénico.
- 7.- Quiste hidatídico.
- 8.- Tuberculoma.

TABLA Nº 2

CAUSAS POCO FRECUENTES DE NODULO PULMONAR SOLITARIO.

- Absceso.
- Amiloidosis.
- Artritis reumatoide.
- Aspergiloma.
- Atresia bronquial congénita.
- Bronquiectasia quística.
- Brucelosis.
- Bulla infectada.
- Coccidioidomicosis.
- Derrame pleural encapsulado.
- Esplenosis.
- Filariasis.
- Fistula arteriovenosa, variz pulmonar vena pulmonar anómala.
- Granulomatosis de Wegener.
- Ganglio linfático intrapulmonar.
- Hematoma.
- Hernia diafragmática.
- Histoplasmosis.
- Impactación muccoide.
- Infarto pulmonar.
- Masa fibrinoide pulmonar.
- Neoplasia benigna: leiomioma, mioblastoma, fibroma, quimodectoma, neurofibroma, lipoma, hemangioma, hemangiopericitoma, hemangioendotelioma, endometrioma, papiloma, condroma, xantoma, mixoma etc.
- Neoplasia maligna distinta del carcinoma (linfoma, sarcoma, mesotelioma, mieloma etc.)
- Neumoconiosis.
- Neumonía organizada.
- Neumonía lipoidea.
- Nódulo necrobiótico.
- Parafinoma.
- Paragonimiasis.
- Sarcoidosis.
- Secuestro broncopulmonar.
- Traqueopatía osteoplástica.
- Torulosis.

TABLA Nº 3

ETIOLOGIA DE 100 NODULOS PULMONARES SOLITARIOS.

NODULOS MALIGNOS	38.
Neoplasias primarias	30.
Carcinoma broncopulmonar	28.
Carcinosarcoma	1.
Mesotelioma	1.
Neoplasias metastásicas	8.
 NODULOS BENIGNOS	 62.
Granulomas sin histología	42.
Infecciosos	12.
Quiste hidatídico	5.
Micosis	4.
Neumonias	2.
Abscesos	1.
Neoplasias benignas	4.
Hamartomas	2.
Schwanoma	1.
Histiocitoma	1.
Miscelanea	4.
Nódulo silicótico	1.
Fístula AV	1.
Derrame pleural encapsulado	1.
Cuerpo extraño	1.

TABLA Nº 4

EDAD.

	<u>Media ± DS.</u>
Total de la muestra.	61.12 ± 12.78.
Paciente varones	61.22 ± 12.80.
Pacientes hembras	60.29 ± 12.68.
Nódulos malignos	62.10 ± 9.24.
Nódulos benignos	60.53 ± 14.52.

TABLA Nº 5

	SEXO.	
	Varones	Hembras.
Total de la muestra	76	24.
Nódulos malignos	33 (86.84%)	5 (13.16%).
Primitivos	28 (93.33%)	2 (6.67%).
Metastásicos	5 (62.50%)	3 (37.50%).
Nódulos benignos	43 (69.35%)	19 (30.65%).
Antecedentes:		
Tabaquismo	69 (90.78%)	0 (00.00%).
Tuberculosis	18 (23.68%)	3 (12.50%).
Incidencia enf. maligna	33 (43.42%)	5 (20.83%).
Incidencia enf. benigna	43 (56.58%)	19 (79.16%).

TABLA Nº 6

ANTECEDENTES.

Tabaquismo	68.
Tuberculosis	21.
Silicosis	15.
EPOC.	14.
Carcinoma extrapulmonar	9.
Etilismo importante	7.
Diabetes	6.
Isquemia cerebral	3.
Intervenciones quirúrgicas recientes	3.
Infarto de miocardio	2.
Poliposis nasal	2.
Asma bronquial extrínseco	1.
Embolismo pulmonar	1.
Herida torácica por bala	1.
Cirrosis	1.
Miocardopatía congestiva	1.
Miocardopatía hipertrófica	1.
Epilepsia	1.
Púrpura trombocitopénica idiopática	1.
Inmunosupresión por esteroides	1.
Enfermedad de Rendu Osler	1.

TABLA Nº 7

TABAQUISMO.

	SI	NO.
Total de la muestra	68	32.
Varones	68 (89.47%)	8 (10.53%).
Hembras	0 (00.00%)	24 (100.00%).
Nódulos malignos	32 (84.21%)	6 (15.79%).
Nódulos benignos	36 (58.06%)	26 (41.94%).
Carcinoma broncopulmonar	25 (89.28%)	3 (10.72%).

TABLA Nº 8

TUBERCULOSIS.

	<u>SI</u>	<u>NO.</u>
Total de la muestra	21	79.
Varones	18 (23.68%)	58 (76.32%).
Hembras	3 (12.50%)	21 (87.50%).
Nódulos malignos	5 (13.15%)	33 (86.85%).
Nódulos benignos	16 (25.80%)	46 (74.20%).

TABLA Nº 9

SINTOMAS.

	<u>Nod. Malignos</u>	<u>Nod. benignos</u>	<u>Total.</u>
Asintomáticos	6 (15.79%)	30 (48.38%)	36.
Tos	19 (50.00%)	13 (20.97%)	32.
Dolor torácico	15 (39.47%)	11 (17.74%)	26.
Hemoptisis	4 (10.52%)	12 (19.35%)	16.
Fiebre	4 (10.52%)	12 (19.35%)	16.
Disnea	6 (15.79%)	9 (14.51%)	15.
Síndrome constitucional	9 (23.68%)	2 (3.22%)	11.
Osteoartropatía hipertrófica	2 (5.26%)	0	2.
Síndrome mediastínico	1 (2.63%)	0	1.
Dolor en hombro	1 (2.63%)	0	1.
Paresia del III par	1 (2.63%)	0	1.

TABLA Nº 10

CAUSAS DE HEMOPTISIS.

	<u>Nº de casos</u>	<u>Porcentaje</u>
Carcinoma bronquial	4	25.00%
Silicosis	4	25.00%
Tuberculosis	3	18.75%
Histiocitoma	1	6.25%
Quiste hidatídico complicado	1	6.25%
Mucormicosis	1	6.25%
Absceso	1	6.25%
Fistula AV	1	6.25%
<hr/>		
Total	16	

TABLA Nº 11

ANALITICA.

	<u>Nod. malignos</u>	<u>Nod. benignos</u>	<u>Total.</u>
VSG elevada	26 (68.42%)	26 (41.93%)	52.
Alfa - 2 elevada	23 (60.52%)	18 (29.03%)	41.
VSG + Alfa 2 elevadas	21 (55.26%)	13 (20.96%)	34.
Serologia de Hidatidosis	0	4 (80.00%)	4.
Antigeno Carcinoembrionario	2	0	2.

TABLA Nº 12

CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS DE LOS NODULOS PULMONARES (I).

DIAMETRO. (I).

	<u>< 2 cms</u>	<u>2-4 cms.</u>	<u>> 4 cms.</u>
Total de la muestra	35	45	20
Nódulos malignos	4 (10.52%)	22 (57.90%)	12 (31.58%).
Primitivos	1 (3.33%)	17 (56.66%)	12 (40.00%).
Metastásicos	3 (37.50%)	5 (62.50%)	0
Nódulos benignos	31 (50.00%)	23 (37.10%)	8 (12.90%).
Quistes hidatídicos	0	1 (20.00%)	4 (80.00%).

TABLA Nº 13

CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS DE LOS NODULOS PULMONARES (II).

DIAMETRO (II).

	<u>Malignos</u>	<u>Benignos</u>	<u>Total.</u>
≤ 2 cms.	4 (11.42%)	31 (88.58%)	35.
Entre 2 y 4 cms.	22 (48.88%)	23 (51.12%)	45.
> 4 cms.	12 (60.00%)	8 (40.00%)	20.

TABLA Nº 14

CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS DE LOS NODULOS PULMONARES (III).

DIAMETRO (III).

Media en cms. \pm DS.

Nódulos malignos	3.61	\pm	1.11
Primarios	3.89	\pm	1.00
Ca. pulmonar	3.83	\pm	0.99
Metastásicos	2.57	\pm	0.92
Nódulos benignos	2.43	\pm	1.18
Quiste hidatídico	4.94	\pm	0.81
Nódulos infecciosos (sin QH)	2.21	\pm	0.93
Tumores	2.07	\pm	0.89
Granulomas (sin histología)	1.92	\pm	0.65

TABLA Nº 15

CARACTERÍSTICAS RADIOLOGICAS DE LOS NODULOS PULMONARES (IV)

LOCALIZACION.

PULMON DERECHO: 54	<u>LSD</u>	<u>LMD</u>	<u>LID.</u>
Nódulos malignos	12	2	5.
Primitivos	10	2	3.
Metastásicos	2	0	2.
Nódulos benignos	23	1	11.
PULMON IZQUIERDO 46	<u>LSI</u>	<u>Lingula</u>	<u>LII.</u>
Nódulos malignos	14	0	5.
Primitivos	13	0	2.
Metastásicos	1	0	3.
Nódulos benignos	12	1	14.

TABLA Nº 16

CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS DE LOS NODULOS PULMONARES (V).

LOCALIZACION vs. MALIGNIDAD

	<u>Malignos</u>	<u>Benignos</u>	<u>Total.</u>
LSD	12 (34.29%)	23 (65.31%)	35.
LID	5 (31.25%)	11 (68.75%)	16.
LMD	2 (66.66%)	1 (33.33%)	3.
LSI	14 (53.85%)	12 (46.15%)	26.
LII	5 (26.31%)	14 (73.69%)	19.
Lingula	0	1 (100.00%)	1.
Lóbulos superiores	26 (42.62%)	35 (57.38%)	61.
Lóbulos inferiores	10 (28.57%)	25 (72.43%)	35.

TABLA Nº 17

CARACTERÍSTICAS RADIOLOGICAS DE LOS NODULOS PULMONARES (VI).

	Malignos	Benignos	Total
Bordes definidos	19 (50%)	48 (77.42%)	67.
Bordes irregulares	19 (50%)	14 (22.58%)	33.
Calcificación	0 (0%)	40 (64.51%)	40.
Cavitación	10 (26.31%)	6 (9.68%)	16.

TABLA Nº 18

CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS DE LOS NODULOS PULMONARES (VII).

	Malignos	Primarios	Metastásicos	% Malignidad
Bordes definidos	19	13 (43.34%)	6 (75%).	28.35%.
Bordes irregulares	19	17 (56.66%)	2 (25%).	57.57%.
Calcificación	0	0	0	0%.
Cavitación	10	8 (26.66%)	2 (25%).	62.50%.

TABLA Nº 19

CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS DE LOS NODULOS PULMONARES (VIII).

LESIONES ACOMPAÑANTES.

	<u>Malignos</u>	<u>Benignos</u>	<u>Total.</u>
Silicosis	4	11	15.
Paquipleuritis	4	8	12.
Tuberculosis	4	8	12.
Derrame pleural:	5	4	9.
Homolateral	3	2	5.
Contralateral	2	1	3.
Bilateral	0	1	1.
Adenopatias hiliares	5	4	9.
Linfangitis	5	0	5.
Neumonia	2	2	4.
Neumonitis obstructiva.	2	1	3.
Parálisis frénica	1	0	1.

TABLA Nº 20

Rx DE TORAX PREVIA.

	Ca. primario	Metastásico	Benignos	Total
Pacientes	9	6	36	51
Existia NPS en	2	0	31	33
NPS no modificado	0	0	25	25
Crecimiento del NPS	2	0	6	8
Rx normales	7	6	5	18

TABLA Nº 21

TIEMPO DE DUPLICACION DEL VOLUMEN

	< 30 dias	30-150 dias	>800 dias
Nódulos malignos			
Primarios	0	9	0
Metastásicos	1	4	0
Nódulos benignos			
Infecciosos	3	0	0
Granulomas	0	0	1
Hamartoma	0	0	1
TOTAL	4	13	2

TABLA Nº 22

Variación de los diámetros iniciales del nódulo para alcanzar la
 duplicación del volumen ⁵⁶

Diámetro inicial	Diámetro de duplicación del volumen
1 cms.	1.26 cms.
2 "	2.52 "
3 "	3.78 "
4 "	5.04 "
5 "	6.30 "
6 "	7.56 "

TABLA Nº 23

TOMOGRAFIA.

	<u>Malignos</u>	<u>Benignos</u>	<u>Total.</u>
Realizadas	30 (78.94%)	29 (46.77%)	59.
Positivas	11 (36.66%)	11 (37.93%)	22 (37.28%)
Hallazgos			
Adenopatias	7 (23.33%)	2 (6.90%)	9 (15.25%).
Cavitación	2 (6.66%)	3 (10.34%)	5 (8.47%).
Estenosis bronquial	3 (10.00%)	0	3 (5.08%).
Calcificación	0	3 (10.34%)	3 (5.08%).
Otros nódulos	1 (3.33%)	0	1 (1.69%).

TABLA Nº 24

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC).

	<u>Malignos</u>	<u>Benignos</u>	<u>Total.</u>
Realizadas	21 (55.26%)	11 (17.74%)	32.
Positivas	12 (57.14%)	8 (72.72%)	20 (62.50%).
Hallazgos.			
Adenopatias	8 (66.66%)	3 (37.50%)	11 (55.00%).
Nódulos pleurales	5 (41.66%)	0	5 (25.00%).
Lesión quística	0	4 (50.00%)	4 (20.00%).
Cavitación	2 (16.66%)	1 (12.50%)	3 (15.00%).
Infiltración pleural	2 (16.66%)	0	2 (10.00%).
Infiltración pericárdica	1 (8.33%)	0	1 (5.00%).

TABLA Nº 25

ESPUTO.

Muestras (+) Total muestras Porcentaje (+)

Lesiones malignas	5	38	13.15%
Lesiones benignas	2	62	3.22%
Total	7	100	7.00%

TABLA Nº 26

FIBROBRONCOSCOPIA.

	<u>Malignos</u>	<u>Benignos</u>	<u>Total.</u>
FB Realizadas	45	23	68.
Lesiones visibles	15 (33.33%)	7 (30.43%)	22 (32.35%).
BAS (+)	15 (33.33%)	5 (21.74%)	20 (29.41%).
Biopsias (+)	16 (35.55%)	0	16 (23.53%).
Fue diagnostica en	22 (48.89%)	5 (21.74%)	27 (39.70%).
Pacientes examinados	37 (97.37%)	23 (37.10%)	60.
Lesiones visibles	15 (40.54%)	7 (30.43%)	22 (36.66%).
BAS (+)	15 (40.54%)	5 (21.74%)	17 (28.33%).
Biopsias (+)	16 (43.24%)	0	16 (26.66%).
Fue diagnóstica en	22 (59.45%)	5 (21.75%)	27 (45.00%).

TABLA Nº 27

TORACOTOMIA (I)

	<u>Malignos</u>	<u>Benignos</u>	<u>Total</u>
Realizadas	8 (21.05%)	11 (17.74%)	19
Tipo de intervención			
Lobectomia	6 (75.00%)	1 (9.09%)	7 (36.84%)
Segmentectomia	1 (12.50%)	0	1 (5.26%)
Tumorectomia	0	5 (45.45%)	5 (26.31%)
Quistectomia	0	4 (36.36%)	4 (21.05%)
Resección en cuña	0	1 (9.09%)	1 (5.26%)
Irresecable	1 (12.50%)	0	1 (5.26%)
Mortalidad operatoria	0	1 (9.09%)	1 (5.26%)

TABLA Nº 28

TORACOTOMIA (II)

DIAGNOSTICO

	<u>Nº Casos</u>	<u>%</u>
Nódulos malignos:		
Carcinoma epidermoide	3	37.50%
Adenocarcinoma	3	37.50%
Ca. indiferenciado cs. pequeñas	1	12.50%
Ca. indiferenciado cs. grandes	1	12.50%
Nódulos benignos:		
Tumores benignos	4	36.36%
Quiste hidatídico	4	36.36%
Mucormicosis	1	9.09%
Actinomicosis	1	9.09%
Nódulo silicótico	1	9.09%

TABLA Nº 29

PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES.

	Malignos	Benignos	Total.
Urgencia hospitalaria	14 (36.84%)	34 (54.83%)	48.
Servicios hospitalarios	11 (28.95%)	9 (14.54%)	20.
Médico Especialista	11 (28.95%)	8 (12.90%)	19.
Examen en salud	1 (2.63%)	7 (11.29%)	8.
Médico de Cabecera	1 (2.63%)	4 (6.46%)	5.

TABLA Nº 30

EXAMEN EN SALUD

Total de exámenes	3.664.
Varones	3.610. (98.52%)
Hembras	54. (1.48%)
Edad (Media \pm DS)	40.3 \pm 9.88
Nódulos benignos	7
Nódulos malignos	0
Total nódulos	7 (1.9 %)

TABLA Nº 31

CARCINOMA BRONCOPULMONAR.

Edad media \pm DS	61.50 \pm 9.72.	
Sexo:		
Varones	26	92.86%.
Hembras	2	7.14%.
Número total	28.	
% del total de Nódulos		28.00%.
% del total de nódulos malignos		73.68%.
% del total de nódulos malignos primarios		93.33%.
% del total de nódulos en varones		34.21%.
% del total de nódulos en hembras		8.33%.

TABLA Nº 32

CARCINOMA BRONCOPULMONAR (II)

ANTECEDENTES.

Tabaquismo	25	89.28%.
Tabaquismo en varones	25	96.15%.
Tuberculosis	5	17.85%.
EPOC	5	17.85%.
Silicosis	4	14.28%.
Carcinoma extrapulmonar	1	3.57%.

Tabla No 33

CARCINOMA BRONCOPULMONAR (III).

SINTOMAS.

Tos	14	50.00%
Dolor torácico	11	39.28%
Síndrome constitucional	6	21.42%
Hemoptisis	4	14.28%
Asintomáticos	4	14.28%
Disnea	3	10.71%
Fiebre	3	10.71%
Dolor en hombro	1	3.57%
Síndrome mediastínico	1	3.57%
Osteoartropatia hipertrófica	1	3.57%

TABLA Nº 34

CARCINOMA BRONCOPULMONAR (IV).

ANALITICA.

VSG elevada	18	64.28%.
Alfa 2 elevada	16	57.14%.
VSG + Alfa 2 elevadas	14	50.00%.

TABLA Nº 35

CARCINOMA BRONCOPULMONAR (V).

CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS.

Localización.		
LSI	11	39.29%.
LSD	10	35.71%.
LID	3	10.71%.
LII	2	7.14%.
LMD	2	7.14%.
Diámetro.		
< 2 cms.	1	3.57%.
2.1 a 4 cms	16	57.14%.
> 4 cms.	11	39.28%.
Bordes.		
Definidos	13	46.43%.
Irregulares	15	53.57%.
Calcificación	0	00.00%.
Cavitación	7	25.00%.

TABLA Nº 36

CARCINOMA BRONCOPULMONAR (VI)

LESIONES RADIOLOGICAS ACOMPAÑANTES.

Linfangitis	4
Paquipleuritis	3
Derrame pleural	3
Neumonitis obstructiva	2
Adenopatias hiliares	2
Parálisis frénica izquierda	1

TABLA Nº 37

CARCINOMA BRONCOPULMONAR (VII)

TOMOGRAFIA.

Realizadas	25	89.28%
Positivas	9	36.00%
Hallazgos:		
Adenopatias	7	
Estenosis bronquial	3	
Cavitación	1	

TABLA Nº 38

CARCINOMA BRONCOPULMONAR (VIII).

T.A.C.

Realizados	15	53.57%
Positivos	8	53.33%
Hallazgos:		
Adenopatias	8	
Nódulo pleural	3	
Infiltración pleural	1	
Infiltración pericardio	1	
Cavitación	1	

TABLA Nº 39

CARCINOMA BRONCOPULMONAR (IX).

ESPUTO.

Realizados	28	100.00%
Positivos	5	17.85%

TABLA Nº 40

CARCINOMA BRONCOPULMONAR (X).

FIBROBRONCOSCOPIA.

Valoración inicial.

Pacientes explorados	27	96.42%
Lesión visible	12	44.44%
BAS positivo	11	40.74%
Biopsia positiva	12	44.44%

Resultados globales

Exploraciones realizadas	37	
Lesión visible	15	40.54%
BAS positivo	15	40.54%
Biopsia positiva	16	43.24%
Con lesión visible	14	93.33%
Sin lesión visible	2	9.09%
Fue diagnóstica en	20	74.07% de los pacientes.

TABLA Nº 41

CARCINOMA BRONCOPULMONAR (XI).

HISTOLOGIA

Epidermoide	18	64.28%
Indiferenciado células pequeñas	4	14.29%
Adenocarcinoma	3	10.71%
Indiferenciado células grandes	3	10.71%

TABLA Nº 42

CARCINOMA BRONCOPULMONAR (XII)

TORACOTOMIA.

Realizadas	8	28.57%
Tipo de intervención		
Lobectomia	6	75.00%
Segmentectomia	1	12.50%
Irresecable	1	12.50%
Mortalidad operatoria	0	00.00%

TABLA Nº 43

CARCINOMA BRONCOPULMONAR (XIII).

SUPERVIVENCIA.

	<u>Con toracotomia</u>	<u>Sin toracotomia</u>	<u>Total</u>
Al año	5 (62.50%)	7 (35.00%)	12 (42.85%)
A los 2 años	4 (50.00%)	0 (00.00%)	4 (14.28%)

TABLA Nº 44

NPS METASTASICOS.

Total 8

Origen

Ca. Colon 2

Ca. Vejiga 2

Ca. Riñón 1

Ca. Parótida 1

Ca. Laringe 1

Melanoma 1

TABLA Nº 45

NPS EN PACIENTES CON PATOLOGIA MALIGNA EXTRAPULMONAR CONOCIDA

Total de pacientes	9	
Nódulos metastásicos	5	55.55%
Origen:		
Colon	1	
Parótida	1	
Laringe	1	
Riñón	1	
Vejiga	1	
Nódulos no metastásicos	4	44.45%
Ca. bronquial primario	1	
Benignos	3	
Origen del Ca. conocido		
Laringe	2	
Piel	1	
Colon	1	

TABLA Nº 46

MALIGNIDAD vs EDAD (I)

Grupo de edad	Total	Malignos	Benignos
≤ 30 años	4	0	4 (100.00%)
De 31 a 40 años	4	1 (20.00%)	4 (80.00%)
De 41 a 50 años	8	2 (25.00%)	6 (75.00%)
De 51 a 60 años	23	13 (56.52%)	10 (43.48%)
De 61 a 70 años	39	15 (38.46%)	24 (61.54%)
De 71 a 80 años	17	7 (41.17%)	10 (58.83%)
> 80 años	4	0	4 (100.00%)

TABLA Nº 47

MALIGNIDAD vs EDAD (II)

Grupo de edad	Total	Malignos	Benignos
≤ 30 años	4	0	4 (100.00%)
≤ 40 años	9	1 (11.12%)	8 (88.88%)
≤ 50 años	17	3 (17.64%)	14 (82.36%)
≤ 60 años	40	16 (40.00%)	24 (60.00%)
≤ 70 años	79	31 (39.24%)	48 (60.76%)
≤ 80 años	96	38 (39.58%)	58 (60.42%)
≤ 90 años	100	38 (38.00%)	62 (62.00%)

TABLA Nº 48

DISTRIBUCION DE LOS NODULOS MALIGNOS EN LAS DISTINTAS SERIES.

Autor	Nº de casos	% N. Malignos	% Primarios	% Metastásicos
Taylor ²⁶⁶	236	9.7	7.2	2.5
Ray ²¹³	179	15.1	11.7	3.4
Martín ¹²⁶	115	33	33	0
Steele ²⁵⁵	887	35.6	32.7	2.9
Higgins's ¹¹⁸	1.134	36	32	4
Seybold ²⁴⁵	2.258	36	32	4
Sampedro	100	38	30	8
Good ¹⁰²	705	40	28	12
Salvatierra ²³⁶	100	44	36	8
Toomes ²⁶⁸	955	49	39.9	9.1

TABLA Nº 49

ESTADISTICA (I).

Parámetros asociados a la malignidad del NPS.

	P	Nº Casos
Sexo varón	< 0.05	33/76 vs 5/24
Tos	< 0.01	19/38 vs 13/62
Dolor torácico	< 0.02	15/38 vs 11/62
Síndrome constitucional	< 0.01	9/38 vs 2/62
Fiebre	NS	4/38 vs 12/62
Disnea	NS	6/38 vs 9/62
Hemoptisis	NS	4/38 vs 12/62
VSG elevada	< 0.02	26/38 vs 26/62
Alfa - 2 elevada	< 0.01	23/38 vs 13/62
Localización en LS.	NS	26/38 vs 35/62
Bordes irregulares	< 0.01	19/38 vs 14/62
Cavitación	< 0.03	10/38 vs 6/62
Diámetro entre 2 y 4 cm	< 0.05	22/38 vs 23/62
Diámetro > 4 cms.	< 0.03	12/38 vs 8/62

TABLA Nº 50

ESTADISTICA (II).

Parámetros asociados a la benignidad del NPS.

	p	Nº Casos
	-----	-----
Edad < 40 años	< 0.01	8/62 vs 1/38
Asintomático	< 0.01	30/62 vs 6/38
Hemoptisis	NS	12/62 vs 4/38
Disnea	NS	9/62 vs 6/38
Fiebre	NS	12/62 vs 4/38
Localización en LS.	NS	35/62 vs 26/38
Localización en LI.	NS	25/62 vs 10/38
Bordes definidos	< 0.01	48/62 vs 19/38
Calcificación	< 0.001	40/62 vs 0/38
Diámetro < 2 cms.	< 0.01	31/62 vs 4/38

TABLA Nº 51

ESTADISTICA (III).

Estudio comparativo de los diámetros medios.

	<u>NPS malignos</u>	<u>Ca. pulmonar</u>	<u>Metástasis</u>
NPS benignos ((QH)	p < 0.01	p < 0.01	NS
Quiste hidatídico (QH)	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.001
Tumores benignos	p < 0.001	p < 0.001	NS
NPS Infecciosos ((QH)	p < 0.01	p < 0.01	NS
Granulomas	p < 0.01	p < 0.01	p < 0.02

TABLA Nº 52

ESTADISTICA (IV).

Estudio comparativo de los diámetros medios.

	<u>Q. Hidatidico</u>	<u>Metástasis</u>	<u>Granulomas</u>
NPS malignos	p < 0.05	p < 0.001	p < 0.001
Ca. Pulmonar	p < 0.05	p < 0.001	p < 0.001
Metástasis	p < 0.001	----	p < 0.02
NPS benignos (<<QH)	p < 0.001	NS	NS
Tumores benignos	p < 0.001	NS	NS
Quiste hidatidico	----	p < 0.001	p < 0.001
NPS infecciosos (<<QH)	p < 0.001	NS	NS
Granulomas	p < 0.001	p < 0.02	----

TABLA Nº 53

ESTADISTICA (V).

Estudio comparativo de los diámetros medios.

	<u>NPS benignos</u>	<u>Tumores benignos</u>	<u>NPS infecciosos</u>
NPS malignos	p < 0.01	p < 0.001	p < 0.001
Ca. Pulmonar	p < 0.01	p < 0.001	p < 0.001
Metástasis	NS	NS	NS
NPS benignos	----	NS	NS
Quiste hidatídico	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
Tumores benignos	NS	----	NS
NPS infecciosos	NS	NS	----
Granulomas	p < 0.02	NS	NS

TABLA Nº 54

BIBLIOGRAFIA (I)

Relación de publicaciones más citadas.

<u>Revista</u>	<u>Nº de citas.</u>
Arch. Bronconeumol.	42
J. Thorac. Cardiovasc. Surg.	28
Chest	26
Med. Clin. (Barc.)	25
Radiology	18
A. J. R.	18
Cancer	17
Am. Rev. Respir. Dis.	9
Thorax	9
JAMA	7
Ann. Thorac. Surg.	6
Rev. Clin. Esp.	5
N. Engl. J. Med.	4
J. Comput. Assit. Tomogr.	4
Ann. Surg.	4
Ann. Intern. Med.	3
Arch. Surg.	3
Otras (hasta 52)	66
TOTAL	294

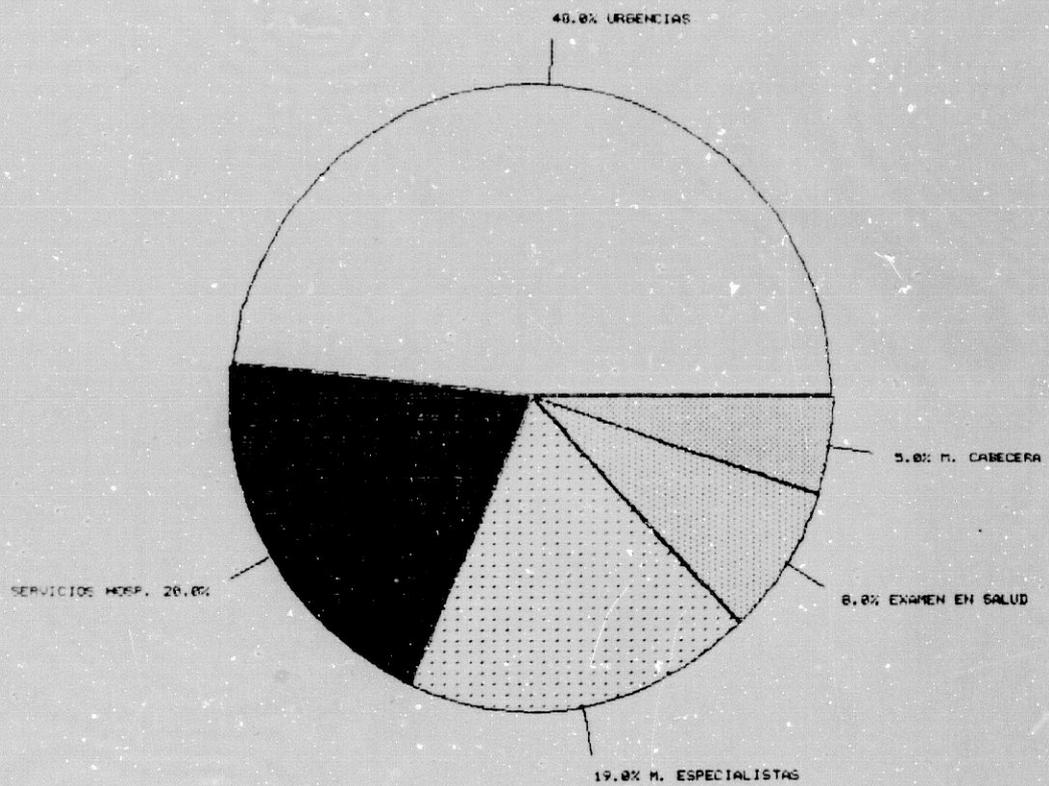
TABLA Nº 55

BIBLIOGRAFIA (II).

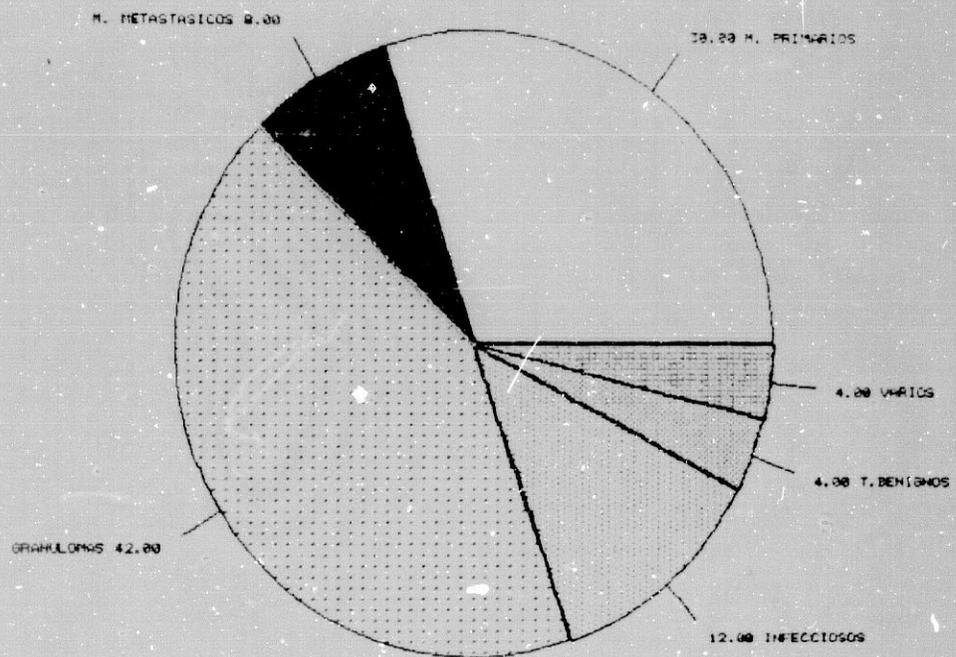
Fecha de las publicaciones.

<u>Años</u>	<u>Nº de citas</u>	<u>% del total.</u>
1.980-87	136	46.25%
1.970-79	110	37.42%
1.960-69	30	10.21%
1.950-59	18	6.12%

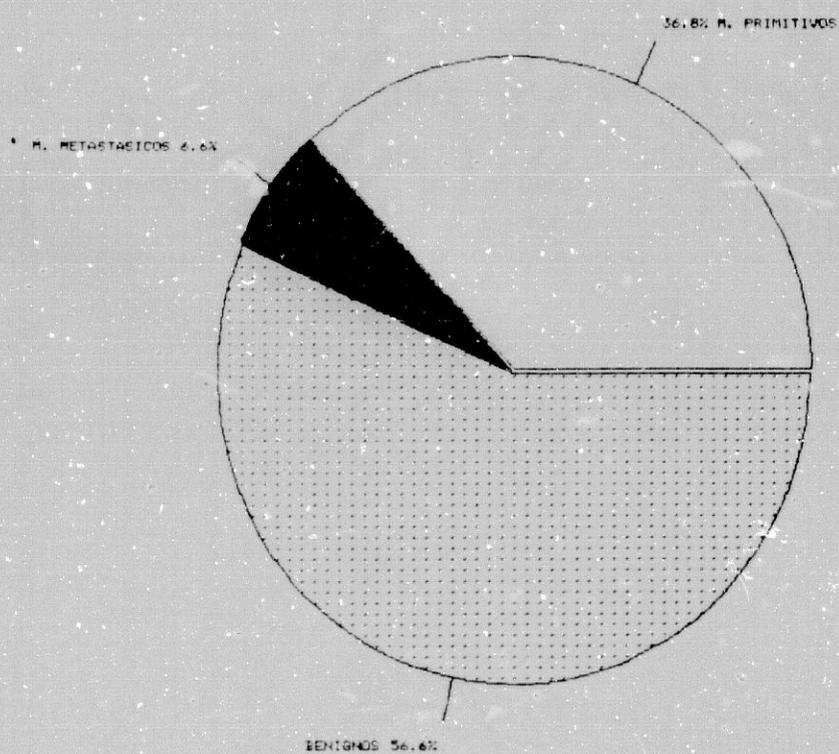
PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES



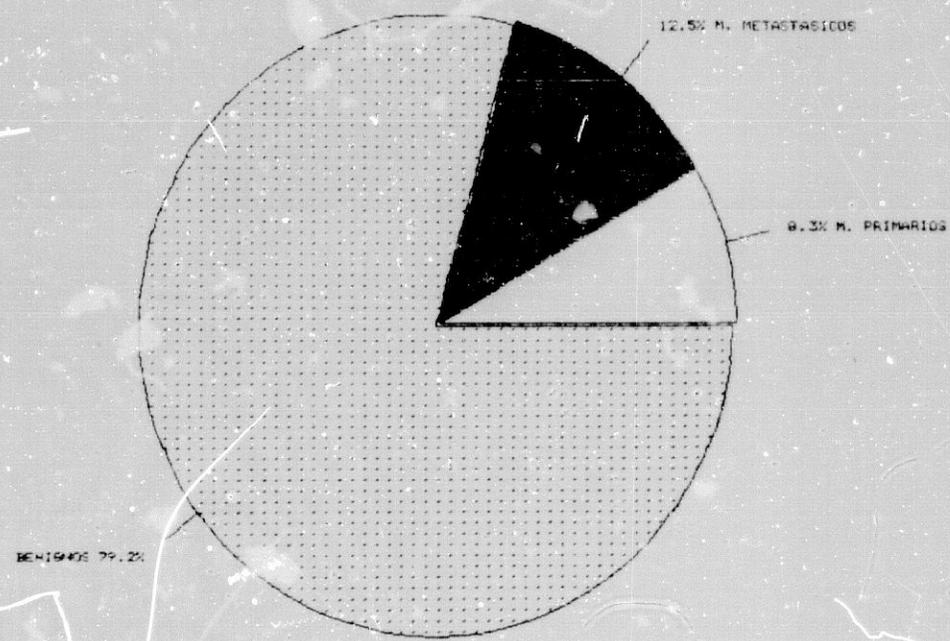
ETIOLOGIA DE 100 NODULOS PULMONARES



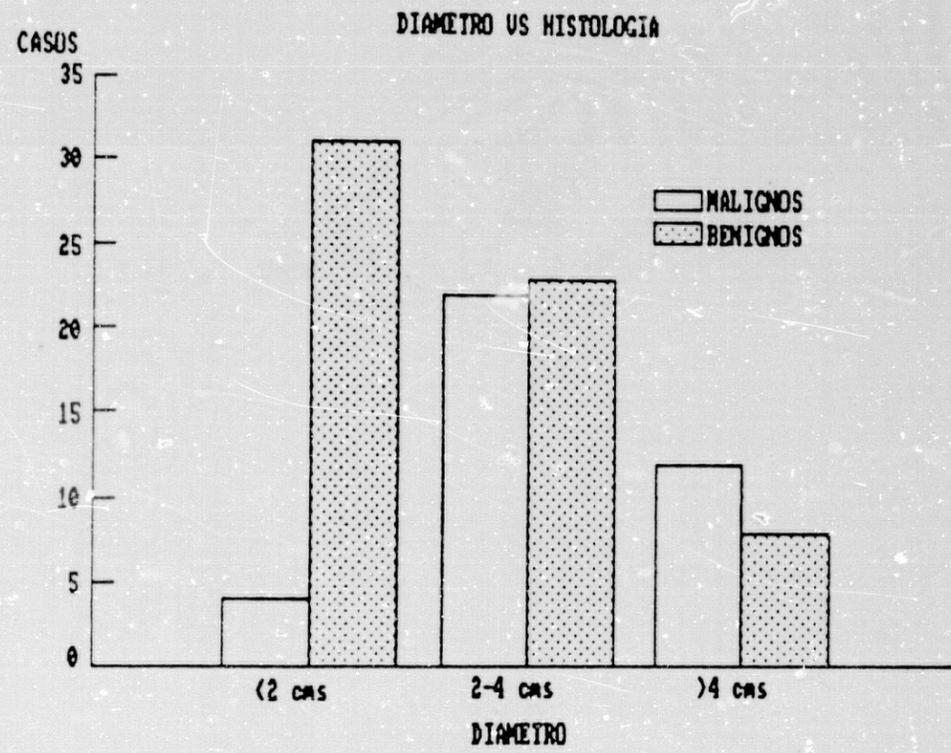
ETIOLOGIA DE 76 NODULOS EN VARONES



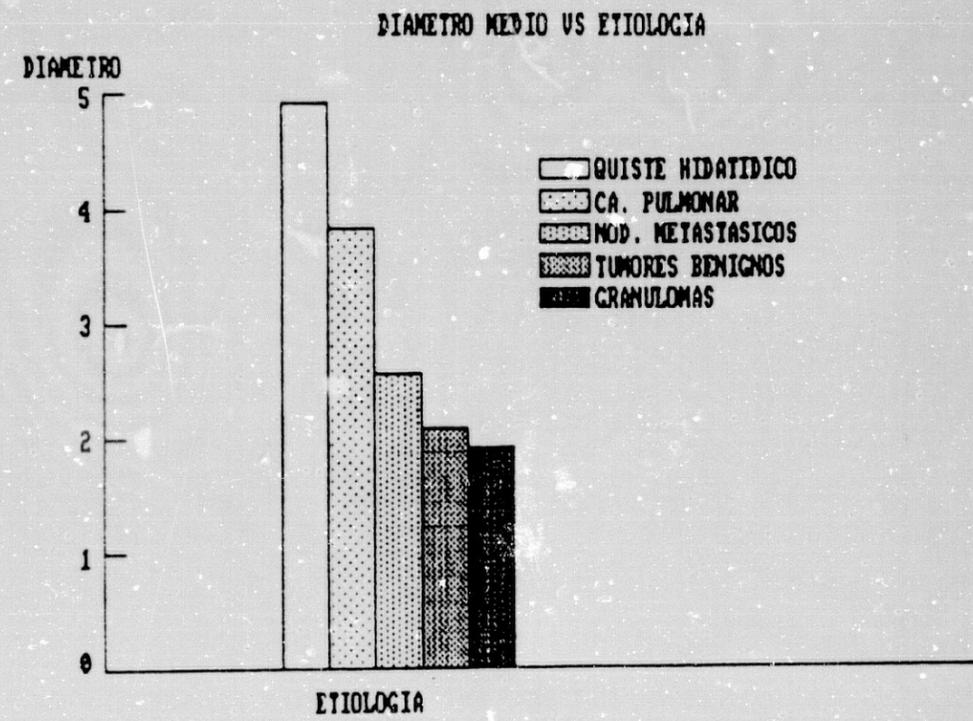
ETIOLOGIA DE 24 NODULOS EN MUJERES



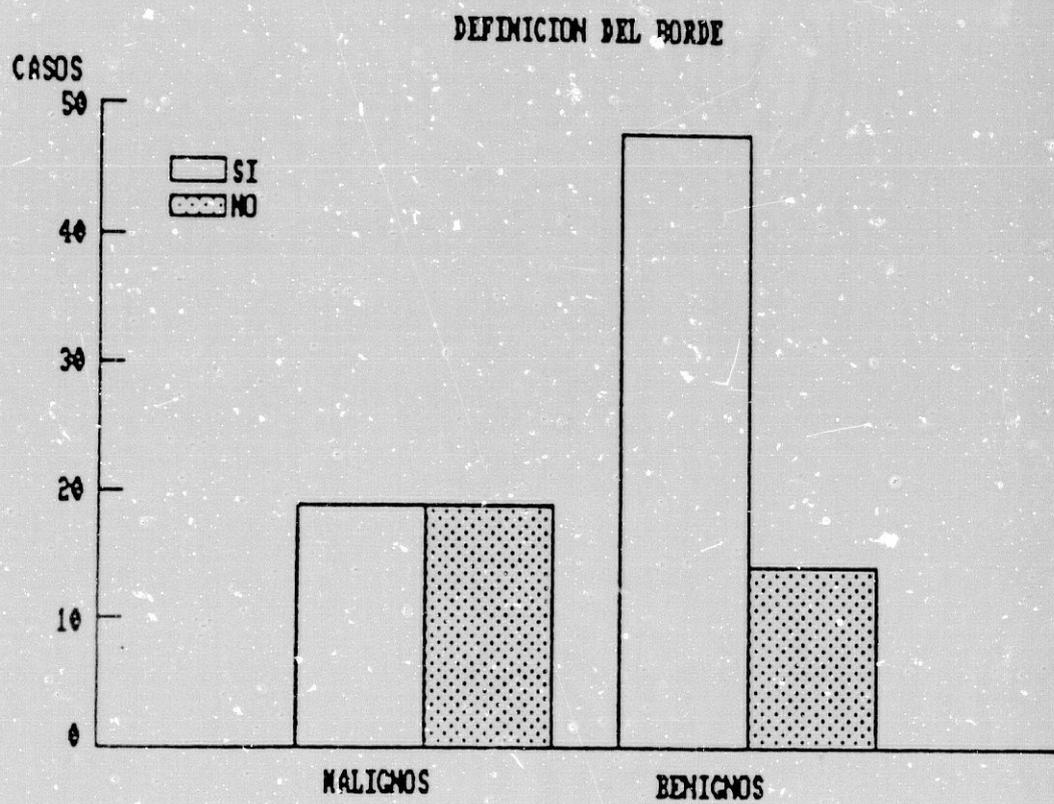
DIAMETRO (I)



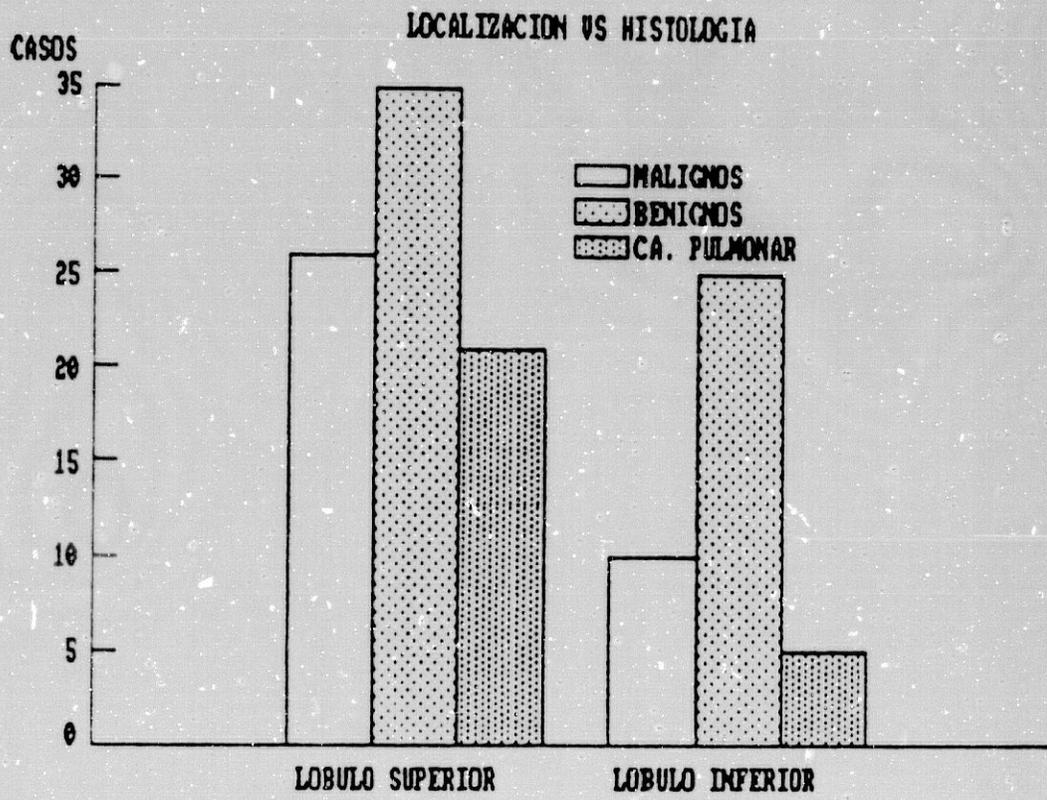
DIAMETRO (II)



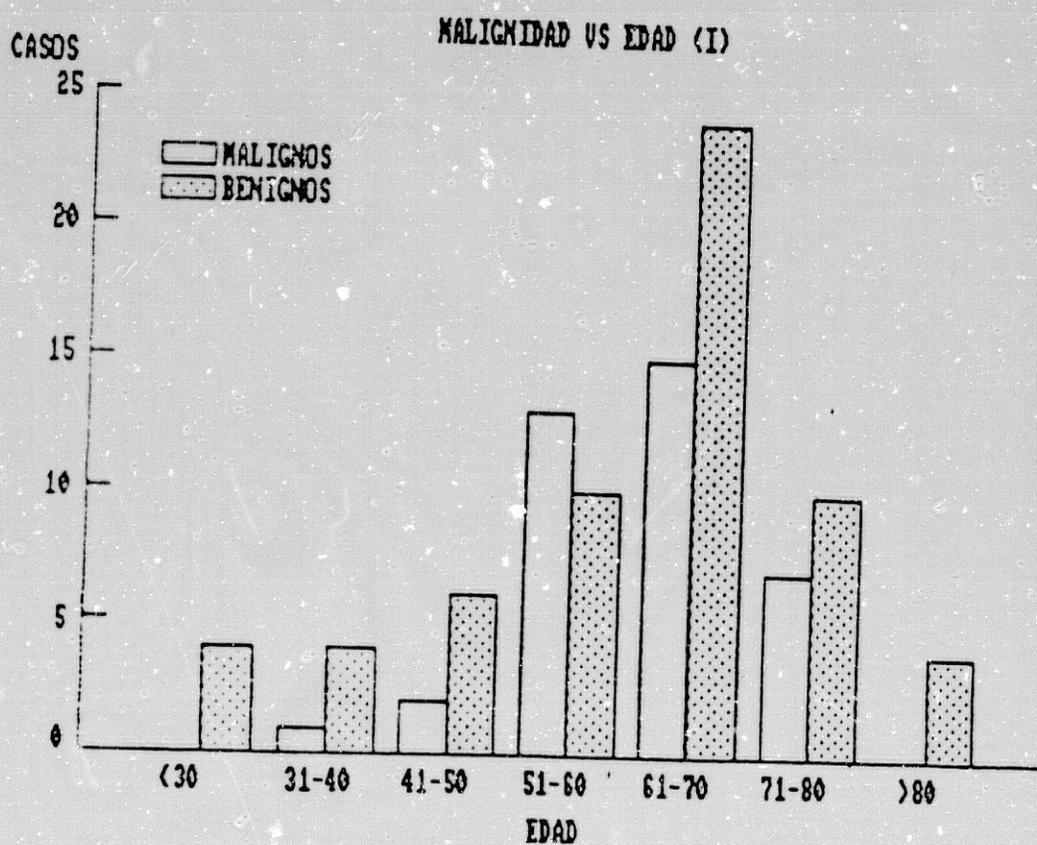
DEFINICION DEL BORDE



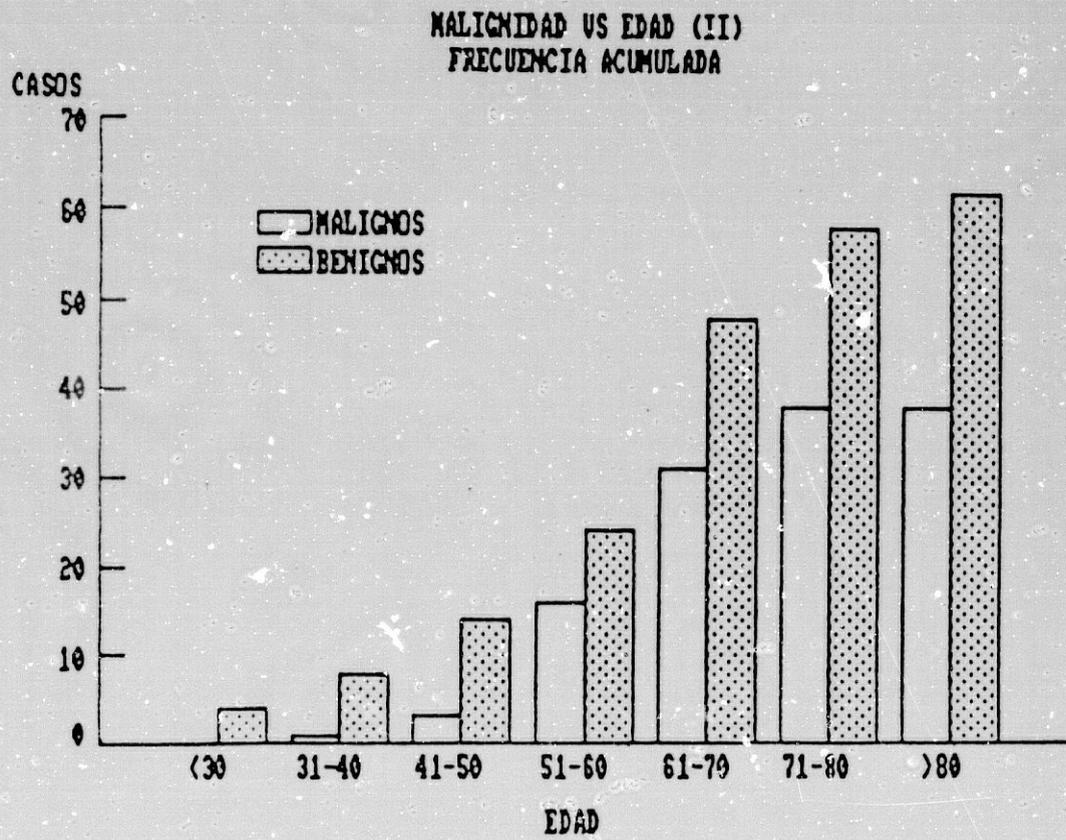
LOCALIZACION DEL NPS



MALIGNIDAD DEL NPS EN RELACION A LA EDAD (I)

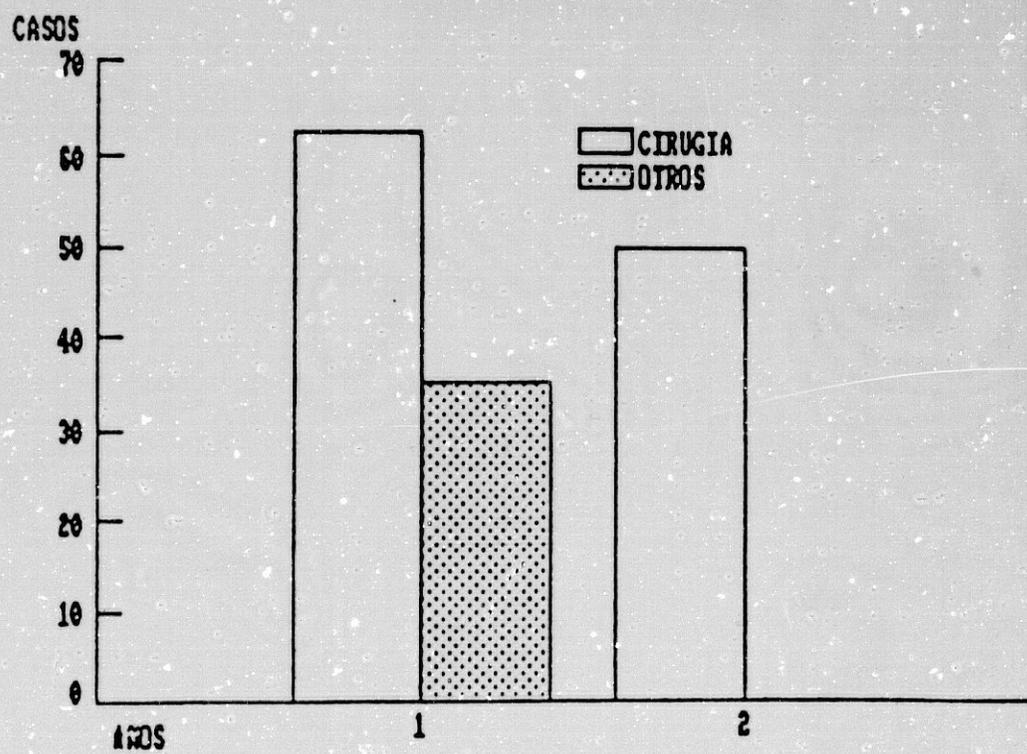


MALIGNIDAD DEL NPS EN RELACION A LA EDAD



SUPERVIVENCIA DEL CARCINOMA PULMONAR

SUPERVIVENCIA DEL CA. PULMONAR



V: D I S C U S I O N

V. DISCUSION

Con relativa frecuencia recibimos pacientes que nos son remitidos porque la presencia de una lesión nodular y única en la radiografía de tórax produce alarma en su médico de atención primaria, quien decide consultar al hospital de referencia. Otras veces, durante el estudio de un enfermo por una sintomatología respiratoria ó no, aparece la inquietante imagen en una radiografía de control.

Frecuentemente la lesión, por su densidad, gran tamaño etc, induce al médico responsable del caso a efectuar con rapidez las exploraciones necesarias para efectuar un diagnóstico histológico; en otras por el contrario, se subestima la potencial peligrosidad de la misma y se le indica al enfermo la probable inocuidad sin efectuar controles posteriores.

Cuando nos enfrentamos con varios de estos pacientes, a la hora de tomar una decisión siempre nos asaltan varias dudas: ¿qué hacer en cada caso concreto?, ¿llegamos hasta el final a costa de excedernos en exploraciones agresivas que pueden originar yatrogenia?, ¿nos quedaremos cortos con una actitud vigilante y poco intervencionista?, ¿cada cuanto tiempo revisar al enfermo?, ¿evolucionará la lesión hacia un carcinoma?, ¿era ya desde el principio un carcinoma?

Todas estas preguntas deben contestarse dentro de un entorno con características propias y en ocasiones muy diferentes a las que rodeaban a los pacientes incluidos en la casuística de los grandes centros hospitalarios que podemos encontrar en las revistas especializadas nacionales ó extranjeras. 62, 156, 269.

Sin embargo apreciamos rapidamente que hoy dia los interrogantes sobre el diagnóstico y manejo del nódulo pulmonar solitario (NPS) siguen

siendo generales, motivando numerosas revisiones de conjunto en la literatura mundial en un intento de unificar criterios diagnósticos y terapéuticos que permitan un tratamiento lo más correcto y precoz posible de cada caso. 1, 23, 48, 53, 52, 96, 100, 102, 148, 149, 161, 165, 176, 180, 215, 244, 260.

Todo ello movió nuestra inquietud hacia este tema, induciéndonos a estudiar la problemática propia de los pacientes de la comarca dependiente del Hospital General San Agustín de Linares, publicando nuestros resultados por si pudieran, dentro de su modestia, ser útiles para otros compañeros.

La comarca en la que hemos efectuado nuestro trabajo se ubica en el norte de la provincia de Jaén, como podemos apreciar en los mapas, teniendo su cabecera en la ciudad de Linares e incluyendo además los términos municipales de Aldequemada, Arquillos, Baños de la Encina, Carboneros, La Carolina, Castellar, Chiclana, Estación Linares-Baeza, Guarromán, Jabalquinto, Lupión, Montizón, Navas de San Juan, Santa Elena, Santisteban del Puerto, Sorihuela, Torreblascopedro y Vilches, con una población global estimada en 175.120 personas.

Para cubrir su asistencia sanitaria está ubicado en Linares un Hospital General con 305 camas disponibles, y que cuenta con servicios de Análisis Clínicos, Anatomía Patológica, Cirugía General, Cuidados Intensivos, Medicina Interna, Oftalmología, Otorrinolaringología, Pediatría, Radiología, Tocoginecología, Traumatología, Urgencias y Urología. En él hemos efectuado el estudio motivo de esta Tesis Doctoral.

Las principales actividades desarrolladas en la zona son:

a) Minería del plomo, especialmente en Linares y La Carolina, como consecuencia de la cual existe un colectivo importante de enfermos con silicosis.

b) Industria, incluyendo diversas ramas pero con un núcleo importante en el sector siderometalúrgico.

c) Agricultura, con un predominio abrumador del cultivo del olivar que demanda abundante mano de obra en la época de recogida de la aceituna, que suele efectuarse en los meses de Diciembre y Enero fundamentalmente.

Una vez efectuada esta breve introducción vamos a analizar los resultados de nuestro trabajo comparándolos con los de la literatura mundial. Para ello analizaremos de forma individual cada uno de los grandes grupos, con los subgrupos correspondientes en que hemos clasificado los nódulos pulmonares solitarios (NPS) atendiendo a su naturaleza histológica, es decir, seguiremos el siguiente esquema:

NODULOS MALIGNOS:

Primarios: Carcinoma pulmonar

Otros.

Metastásicos:

NODULOS BENIGNOS:

Granulomas sin histología.

Infecciosos.

Neoplasias benignas.

Miscelánea.

V.1 EXAMEN EN SALUD

Hemos efectuado un examen en salud entre la población laboral de la comarca, explorando a un total de 3.664 personas que han aceptado voluntariamente tal estudio. Este número constituye un 2.07 % de los habitantes de la zona.

La edad media de la muestra ha sido de 40.3 ± 9.88 años. En cuanto al sexo ha predominado claramente el masculino con 3.610 representantes (98.52%) sobre el femenino, con solo 54 miembros (1.48%).

A todos estos voluntarios se les efectuó una radiografía PA de tórax como exploración básica, demostrándose la presencia de un nódulo pulmonar solitario (NPS) en 7 casos, todos ellos varones, siendo consideradas todas las lesiones como benignas tras ser estudiadas según el protocolo general de este trabajo.

La incidencia de NPS en este examen en salud ha sido por tanto del 1.9 %, similar a la comunicada por otros autores ¹²⁰, con un nulo porcentaje de malignidad.

V.2.1 CARCINOMA BRONCOPULMONAR

Como hemos visto repetidamente a lo largo de la Introducción, el carcinoma pulmonar constituye la entidad patológica a descartar ante toda persona que presente una lesión pulmonar de las características que nos ocupa, tanto por su elevada frecuencia que ronda el 40% de los casos ^{118, 150, 166, 236, 256, 268}, como por las importantes repercusiones que va a tener para la supervivencia del paciente ^{36, 126, 257}.

Una parte importante de la problemática valoración de todo NPS se basa además en la necesidad de efectuar su diagnóstico en fase lo más precoz posible, que permita un tratamiento quirúrgico radical antes de que aparezcan diseminaciones tumorales. Está comprobado que la resección de un carcinoma pulmonar cuando presenta características nodulares, va acompañada de una mejoría significativa de los índices de supervivencia a los 5 años ^{256, 268}.

Con idea de mejorar el diagnóstico precoz se efectuaron años atrás exámenes radiológicos seriados en personas con factores de riesgo elevados, con la intención de detectarlos en situación de resecabilidad. Sin embargo se pudo comprobar con decepción, que de forma global no mejoró significativamente la supervivencia de los pacientes sometidos a toracotomía, tras habersele detectado un tumor en estas condiciones ^{23, 257}, sugiriendo incluso que en muchas ocasiones se produjeron metástasis antes de que la lesión pulmonar fuera radiológicamente visible, pues como es conocido, hasta que el tumor no alcanza 1 cm. de diámetro es difícil apreciarlo radiológicamente, y en ese momento ha transcurrido al menos un 60% de su evolución natural ²⁶⁸.

V.2.1.1. INCIDENCIA:

Durante el tiempo que ha durado la recogida de datos se han diagnosticado en nuestro hospital 110 casos de carcinoma broncopulmonar, de los cuales 28 tuvieron como forma de presentación radiológica un nódulo pulmonar único, representando un 25.45% del total. Estas cifras son similares por ejemplo al 22% comunicado por Tarrés et al ²⁶⁵.

Del total de nuestra casuística, el carcinoma pulmonar ha representado el 28% de los nódulos pulmonares solitarios (NPS), y dentro de los 38 nódulos de naturaleza maligna, ha supuesto el 73.68% de ellos, datos bastante acordes con los consultados en otros trabajos ^{102, 118, 150, 156, 226, 245, 256}.

La edad media de estos pacientes ha sido de 61.50 ± 9.72 años (media \pm DS), con mínima variación respecto de los 60 ± 11 años de la serie de Galli et al ⁸⁸ y de los 60 ± 9 años de la de López Encuentra et al ¹⁵⁶. Los límites de edad se situaron en 37 y 80 años respectivamente.

Respecto de la media de nuestra muestra total, que se sitúa en 61.12 ± 12.78 años, vemos que ambas son prácticamente idénticas, en contra de lo encontrado por otros autores, que comunican una edad superior en los pacientes con patología maligna ¹⁰¹, que en ocasiones llega a alcanzar diferencias tan apreciables como los 15 años del estudio de Salvatierra et al ²³⁶. Este dato discrepante podemos explicarlo por la ausencia de selección previa de nuestros pacientes, lo cual no ocurre en la mayoría de los estudios de grupos quirúrgicos, en donde son desestimados para cirugía, y por tanto no incluidos en los trabajos publicados, a los pacientes de edad avanzada con nódulos de características presumiblemente benignas.

En cuanto al sexo, 26 pacientes eran varones (92.86%) y solo había 2 mujeres (7.14%). Esta abismal diferencia es comprensible en una población que en más del 75% tiene hábitos rurales y por tanto presenta una bajísima incidencia de tabaquismo en la mujer, de forma que ninguna de las mujeres incluidas en nuestra casuística reconocía ser fumadora.

El carcinoma pulmonar ha representado el 34.21% de los nódulos en varones y solo el 8.33% en mujeres; diferencia suficientemente evidente como para alcanzar significación estadística ($p < 0.05$).

Consultando las principales series extranjeras, especialmente norteamericanas, que se han ocupado del tema, llama la atención que en ellas la incidencia de carcinoma pulmonar es también superior en el varón, pero en proporción de 2:1 ó 3:1 ^{70, 136, 187, 239, 268, 273, 283}. Los resultados recogidos por otros autores en España concuerdan plenamente con los nuestros ^{86, 186, 241} ó incluso presentan diferencias más acusadas, como la recogida por Astudillo et al ¹⁶, con una relación varón/hembra de 19:1 entre 202 pacientes, corroboradas por otros trabajos nacionales ⁵ e incluso franceses ¹⁴⁵, y que llegan a la cifra de 60:1 en la casuística de López Encuentra et al ¹⁵⁵.

V.2.1.2 ANTECEDENTES.

Ya hemos comentado que la incidencia de tabaquismo era nula entre las mujeres; sin embargo el 96.15% de los varones con carcinoma pulmonar reconocían fumar más de 10 cigarrillos en la actualidad y al menos desde 10 años antes o haberlos fumado anteriormente durante un mínimo de 20 años. Este hábito tabáquico tan extendido entre los hombres es similar al encontrado entre los 240 enfermos estudiados por López Encuentra

et al ¹⁵⁵ y cifrado en el 96%. Otros trabajos españoles encuentran unas cifras entre el 80% ²³⁶ y el 90% ²⁴¹.

Hemos recogido datos inequívocos de tuberculosis pulmonar en 5 de estos pacientes, con un porcentaje pues del 17.85%, que se aproxima a los recogidos en otros trabajos de nuestro país, como por ejemplo el 19.4% en el de Salvatierra et al ²³⁶, y que superan claramente a los índices de otros países con una incidencia de tuberculosis pulmonar bastante menor que en España ^{71, 97, 268}, en los que oscila del 7% ²⁵⁶ al 15% ¹. Sin embargo en nuestro estudio este dato ha carecido de valor predictivo respecto de la posible malignidad del nódulo (p: N.S.), puesto que también tenían antecedentes de tuberculosis pulmonar 16 de los 62 pacientes con nódulos benignos, lo que representa el 25.80%.

En este grupo de enfermos había 4 (14.28%) que anteriormente habían sido diagnosticados de silicosis, siendo este antecedente difícil de encontrar fuera de zonas mineras ^{236, 256, 268}. Además otros 5 (17.85%) reunían criterios de EPOC, con lo que en definitiva, una tercera parte (32.13%) de los carcinomas asentaron sobre pulmones previamente patológicos, lo cual había sido ya comunicado anteriormente por otros autores ²⁴¹.

Uno de los pacientes había sido intervenido 18 meses antes de un carcinoma de laringe, sospechándose que el nódulo pulmonar fuera metastásico. Se demostró que se trataba de un carcinoma primitivo pulmonar tipo epidermoide. Este hecho nos hace insistir nuevamente en la necesidad de no asumir el origen metastásico de un nódulo pulmonar por el hecho de que exista un antecedente de enfermedad maligna, puesto que frecuentemente se trata de carcinoma pulmonar primario ^{39, 40, 41, 42, 43, 45}.

V.2.1.3 CLINICA:

De la relación de síntomas que presentaban estos 28 pacientes y que podemos consultar en la tabla Nº 33 de los resultados, destacamos por su mayor incidencia la tos que estuvo presente en el 50% de ellos ($p < 0.01$), seguida del dolor torácico en el 39.28% ($p < 0.05$). Ambos doblan en el carcinoma pulmonar la frecuencia con que aparecen en los nódulos de origen benigno, a pesar de lo cual resultan inespecíficos en la valoración de un nódulo, pues aunque es evidente que la presencia de una neoformación en la luz bronquial es capaz de actuar como un agente irritativo que desencadena los mecanismos de la tos, es difícil asegurar que sea éste el origen del síntoma. Algo parecido sucede al intentar interpretar el origen de un dolor torácico a veces distante topográficamente de la lesión nodular.

Existió un síndrome constitucional, definido por la existencia simultánea de astenia, anorexia y adelgazamiento, en el 21.42% de este grupo de pacientes, con una incidencia 7 veces mayor que en el grupo de nódulos benignos y similar a la encontrada en los nódulos de origen metastásico. Estas cifras encontradas son muy parecidas a las comunicadas en otros trabajos ^{155, 236} y poseen significación estadística ($p < 0.01$).

Diferentes autores han relacionado la presencia de hemoptisis con el carcinoma broncopulmonar ^{97, 166, 241}. Nosotros de forma sorprendente registramos, en el momento de la valoración inicial del paciente, solo 4 casos de hemoptisis en el grupo del carcinoma pulmonar, lo que equivale a un 14.28%, mientras que en los nódulos benignos apareció en 12 pacientes, con una proporción del 19.35% ($p : N.S.$). Este dato hemos de explicarlo en relación a las características de la zona en donde hemos efectuado el estudio, con numerosos pacientes afectados de silicosis y tuberculosis, y que

entre ambas han originado el 43.75% de las hemoptisis totales que hemos tenido oportunidad de estudiar.

La aparición de disnea ó el aumento de la que existía previamente, ocurrió en el 10.71% de los carcinomas pulmonares y en el 14.51% de los nódulos benignos, no existiendo diferencia relevante (p:N.S.). En la mayoría de las veces se correspondía más con la existencia de patología pulmonar previa siendo difícilmente atribuible al nódulo. Solo se ha relacionado con asiduidad con el carcinoma bronquioloalveolar por la extensa afectación parenquimatosa que habitualmente comporta ²⁴¹.

En uno de los pacientes se detectó una osteoartropatía hipertrófica de reciente desarrollo; hecho ya descrito anteriormente ^{197, 230, 241, 248}, pero cuya etiología, patogenia, condiciones de aparición y significado continúan en la actualidad sin esclarecerse de forma convincente.

La fiebre fue otro síntoma sin ninguna especificidad (p: N.S.), presentándose incluso con mayor frecuencia en nódulos benignos (19.35%) que en malignos (10.52%), por la presencia entre los primeros de un cierto número de nódulos infecciosos (12%) que, salvo los quistes hidatídicos, no suelen incluirse en series quirúrgicas al regresar mayoritariamente con tratamiento adecuado.

En nuestro estudio solo 4 pacientes que fueron posteriormente diagnosticados de carcinoma pulmonar estaban completamente asintomáticos en el momento de descubrir el nódulo, lo que equivale a un 14.28%, que adquiere significación estadística (p < 0.01), pues en el grupo de patología benigna, el 48.38% de los pacientes no presentaban síntomas en el momento de la primera valoración. Este dato contrasta fuertemente con los de algunas series extranjeras, no ya con la de Steele ²⁵⁶ en la que estudia 885 pacientes asintomáticos sometidos a toracotomía por detectar un nódulo

único pulmonar (NPS), sino también con la de Toomes et al ²⁶⁸ publicada en 1.983, en la que el 74.3% de los pacientes estaban asintomáticos en el momento de su consulta y solo un 17.3% del total presentaban síntomas sugerentes de patología pulmonar. En trabajos realizados en nuestro país, Salvatierra et al por ejemplo ²⁶⁶, encuentran un 72.2% de síntomas torácicos en enfermos con carcinoma bronquial diagnosticado en fase nodular.

De todas formas estos datos dispares nos deben hacer meditar sobre dos puntos. En primer lugar la elevada prevalencia de enfermedades pulmonares en España en personas mayores de 50 años, consecuencia directa de factores socioeconómicos con negativa incidencia sobre la salud en décadas pasadas y hoy no totalmente resueltos; y en segundo lugar en la falta de un programa de detección precoz del carcinoma pulmonar, que ocasiona el estudio de estos pacientes en fases avanzadas y ya sintomáticas ²⁶⁷.

La presencia de otros síntomas (dolor de hombro, síndrome mediastínico etc.) fue, por su baja incidencia, meramente anecdótica, no pudiendo extraer conclusiones.

V.2.1.4 ANALITICA:

La inespecificidad de los datos analíticos ha sido sobradamente demostrada en múltiples estudios ^{48, 97, 236}.

En nuestro caso hubo una elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en el 64.28% de los pacientes del grupo con patología maligna primaria que estamos analizando, en el mismo nivel de los de otras publicaciones ²³⁷, mientras que la misma elevación de la VSG se encontró en el 41.93% de los nódulos benignos, superando los niveles de otras

publicaciones ²³⁶, con lo que disminuye su significación estadística respecto de estos trabajos ($p < 0.05$). Ello es explicable por nuestra mayor incidencia de nódulos infecciosos ya comentada.

La fracción alfa-2 del proteinograma estaba aumentada en el 57.14% de los carcinomas y en el 29.03% de los nódulos benignos, también con diferencias menos significativas ($p < 0.01$) que en otros trabajos nacionales consultados ^{236, 237}.

Ambos parámetros se mostraron elevados simultáneamente en la mitad de los casos de neoplasias malignas primarias y en la quinta parte de las lesiones benignas.

Son demasiado numerosas las ocasiones en que la valoración de estos datos alterados es muy difícil, puesto que su incremento puede deberse a multitud de causas, siendo prácticamente nulo su valor diagnóstico.

Se asoció un síndrome anémico en 4 pacientes (14.28%), dato que no suele ser recogido en la mayoría de los trabajos.

Citología de esputo: Ya hemos comentado anteriormente la baja incidencia de aparición de células neoplásicas en las muestras de esputo recogidas previamente a la realización de la fibrobroncoscopia.

Nosotros encontramos células malignas ó fuertemente sospechosas en 5 pacientes portadores de carcinoma pulmonar, lo que representa un 17.85%, próximo al 10-15% de positivities de la mayoría de los autores ^{80, 125, 149}. En todos los casos la confirmación diagnóstica fué realizada por otros medios.

Hubo un sexto enfermo con citología de esputo muy sospechosa de carcinoma pulmonar primario, con broncoscopia negativa, que fué diagnosticado mediante toracotomía de tumoración de estirpe benigna y origen neural (Schwanoma). Se trató pues de un falso positivo. Esta

posibilidad nada infrecuente, debemos tenerla en cuenta al valorar citologías sospechosas de malignidad, no tomando decisiones importantes sin confirmar este extremo.

V.2.1.5 RADIOLOGIA:

Vamos a analizar con más detalle cada una de las características radiológicas evaluadas.

1) Diámetro.- El valor medio del diámetro de los nódulos confirmados como carcinomas primarios de pulmón fue de 3.83 ± 0.99 cms. (Media \pm DS), mientras que para los nódulos metastásicos fue de 2.57 ± 0.92 cms. y 2.43 ± 1.18 cms. para los nódulos benignos (con excepción de los quistes hidatídicos), existiendo una diferencia notable confirmada desde el punto de vista estadístico, con $p < 0.001$ y $p < 0.01$ respectivamente.

Estos resultados son superponibles a los encontrados en el trabajo de Salvatierra et al ²³⁶, con cifras de 3.97 cms. de diámetro para el carcinoma broncopulmonar, 3.21 cms. para las lesiones de origen metastásico y 2.86 cms. para las lesiones benignas exceptuando también los quistes hidatídicos.

Agrupando los tamaños por intervalos de 2 cms, vemos que solo 1 carcinoma primario medía menos de 2 cms. de diámetro mayor; 16 (57.14%) estaban comprendidos entre 2 y 4 cms. y 11 (39.28%) superaban los 4 cms. de diámetro. Comparando estos datos con los de los nódulos benignos, comprobamos fácilmente que el 50% de éstos medían menos de 2 cms. y que solo el 12.90% sobrepasaban los 4 cms.

Estos datos confirman la creencia generalizada de que cuanto mayor es el tamaño de la lesión, más fuerte debe ser la sospecha de que se trate de un carcinoma pulmonar ^{97, 102, 256, 276}. No obstante, en la mayoría de

estos trabajos la diferencia de tamaño no tuvo la significación estadística necesaria como para considerarlo un dato de gran utilidad en el intento de presumir la benignidad o malignidad de la lesión ^{97, 102, 268}.

Curiosamente, al comparar nuestros datos con la serie de Tarrés et al ²⁶⁸, publicada hace 10 años, apreciamos que en ella solo 8 de los 66 carcinomas pulmonares que se presentaron radiológicamente como nódulos únicos, es decir un 12.12%, tenían un diámetro inferior a 4 cms, a diferencia de nuestra observación de que 17 carcinomas (60.72%) tenían este diámetro inferior a los 4 cms. Probablemente represente que en la actualidad efectuamos el diagnóstico en un estadio más precoz de esta patología, con lo que probablemente estemos aumentando las posibilidades de supervivencia de estos pacientes.

2) Localización. Es conocido desde hace décadas que el carcinoma pulmonar asienta preferentemente en lóbulos superiores, pero lo mismo le ocurre a los granulomas tipo tuberculoma, haciéndole perder a este criterio gran parte de su valor ^{162, 236, 256, 268}.

Efectivamente hemos encontrado que 21 de los 28 carcinomas primarios (75%) asentaron en lóbulos superiores, 11 en el izquierdo y 10 en el derecho. En otras series se alcanza incluso el 83% ²³⁶.

Pero comprobamos que también 35 nódulos benignos (56.45%) tuvieron la misma localización. De esta forma, solo el 42.62% de los nódulos que asentaban en lóbulos superiores eran de etiología maligna, con lo que posible valor predictivo desaparecía, siendo la probabilidad (p) no significativa (N.S.).

3) Bordes. Ya hemos comentado en la introducción que la irregularidad de los bordes de la lesión es un dato radiológico que se asocia con asiduidad al carácter maligno de la lesión ^{22, 115} y

especialmente si se trata de un nódulo maligno primario ^{23, 64}, pero que también podemos encontrarlo en más de un 50% de las lesiones benignas en algunos trabajos ^{23, 256}.

Entre nuestros 28 carcinomas de pulmón, 15 (53.57%) mostraban irregularidad en sus márgenes, superando al 25% de irregularidad de los nódulos metastásicos y el 22.58% de las lesiones benignas, siendo en ambos casos la diferencia significativa ($p < 0.01$).

Aunque este dato de la definición de los márgenes de la lesión es dispar en la literatura consultada, hemos encontrado un paralelismo notable con trabajos nacionales, en los que aparecían bordes irregulares en el 47% de los carcinomas ^{236, 237}, siendo bastante diferentes a los de las series americanas ^{22, 115, 256}.

4) Calcificación.- Ya habíamos resaltado anteriormente al analizar los criterios radiológicos de malignidad/benignidad, que éste es el parámetro radiológico que adquiere mayor valor predictivo al asociarse fuertemente con el origen benigno de la lesión ^{44, 48, 49, 62, 64, 75, 82, 97, 102, 122, 140, 162, 181, 236, 268, 275}, siendo excepcionales los casos de carcinoma pulmonar que presentan una calcificación visible radiologicamente ^{23, 69, 102, 103, 152, 190, 256}, casi siempre localizada excéntricamente y que se ha interpretado como un granuloma preexistente que ha sido englobado por el crecimiento tumoral ¹⁰².

En nuestro estudio, ninguno de los 28 pacientes afectados de esta patologías neoformativa primaria presentó evidencia de calcificación, ni en la radiología simple, ni en las tomografías ó la TAC. Este hallazgo es habitual encontrarlo incluso en series amplias, como en los 194 carcinomas estudiados por Good y Wilson ¹⁰² o en los 300 casos de Tarrés et al ²⁶⁵.

Por el contrario nos aparecieron imágenes sugerentes de la existencia de depósitos cálcicos en 40 lesiones de estirpe benigna, lo que supone un notable 64.51%, que incluso es superado en alguna serie general alcanzando por ejemplo el 79% en el trabajo de Good y Wilson ¹⁰². Estos porcentajes no son nunca alcanzados en los trabajos de grupos quirúrgicos, pues ellos desestiman para cirugía precisamente lesiones de estas características especialmente en personas con riesgo operatorio alto, con lo cual sus porcentajes de calcificación solo se aproximan al 25% ^{97, 236, 256}. Evidentemente esta acentuada diferencia ha de tener en nuestro estudio un reflejo estadístico adecuado, con una $p < 0.001$.

Queda por tanto demostrado el valor de este parámetro en la valoración inicial de un nódulo pulmonar, y en su significación estadística y fiabilidad basan muchos autores las actuaciones diagnósticas y terapéuticas posteriores ^{48, 62, 97, 102, 236, 266, 268}.

5) Cavitación.- Se ha comunicado en algunas ocasiones su asociación con la malignidad de la lesión, sin embargo su incidencia en las diferentes series no ha sido lo suficientemente elevada como para constituir un dato de gran valor predictivo ^{23, 256, 265}.

Nosotros hemos observado zonas hipodensas en el interior de 7 carcinomas primarios (25%) y solo en 6 nódulos benignos (9.68%), diferencia que entra dentro del margen de significación estadística al ser $p < 0.03$.

Esta incidencia de cavitación en el carcinoma es algo superior a la comunicada en otros trabajos, que la cifran alrededor del 12% Bateson ²³ y en el 10.8% Tarrés et al ²⁶⁵. No hemos encontrado explicación que justifique esta diferencia, salvo que la escasez relativa de nuestra casuística en relación a otros trabajos haya desvirtuado este porcentaje, por lo que debemos añadir un interrogante a su posible valor predictivo.

El mecanismo mas comunmente aceptado para explicar la presencia de una cavitación en el interior de una tumoración es, según Felson ⁷⁵, la obstrucción neoplásica de la arteria que irriga el nódulo, produciendo una zona de infarto central, que se traduce radiologicamente en una zona hipodensa intratumoral.

6) Estabilidad de la lesión.— La ausencia de crecimiento de la lesión durante un tiempo superior a los 2 años, es aceptado como otro criterio radiológico de gran interés, aunque no llega a tener la fiabilidad de la calcificación ^{102, 103}. Para estimarlo vamos a necesitar de una radiografía previa con la que comparar la lesión actual y en caso de que apreciemos crecimiento, determinar el tiempo de duplicación del volumen del nódulo.

Pudimos disponer de una radiografía previa en 8 pacientes de este grupo (28.57%). En 6 de ellas no existía el nódulo; en otra el nódulo venía mostrándose estable durante 3 años, al cabo de los cuales inició un rápido crecimiento, comprobándose en la toracotomía que sobre una cicatriz habia asentado un adenocarcinoma (scar cancer). En el octavo caso, presentaba una lesión cavitada supuestamente tuberculosa visualizada 18 meses antes, que inició igualmente un rápido crecimiento con cambio de su densidad radiológica, diagnosticándose de carcinoma epidermoide sobre una cavidad tuberculosa antigua. Son pues al menos 2 casos conocidos (7.14%), en los que el carcinoma asienta sobre una lesión torácica preexistente.

Este problema del carcinoma pulmonar desarrollado sobre cicatrices antiguas ha preocupado a diferentes autores, quienes como Ochs et al ¹⁰³, intentaron determinar su incidencia y características, cifrando su aparición en un 30% del total de 81 carcinomas pulmonares periféricos que estudiaron, confirmando el claro predominio de adenocarcinomas y carcinomas

bronquioloalveolares, que suponían el 88% del total. Sin embargo no encontraron diferencias en la supervivencia entre estos tumores y los de su misma estirpe histológica desarrollados sobre tejido pulmonar previamente sano.

Sobre esta elevada frecuencia de carcinomas surgidos sobre lesiones aparentemente benignas en su inicio, se apoya una corriente intervencionista actual que aconseja reseca todo nódulo si no existe contraindicación formal para ello, independientemente de que su diagnóstico preoperatorio sea de benignidad o malignidad ^{28, 209, 222}.

Pudimos determinar el tiempo de duplicación del volumen en total en 9 pacientes, siendo el menor de 45 días y el mayor de 150 días, claramente comprendidos entre los márgenes de 30 y 540 días establecidos para considerarlos malignos ^{89, 90, 180, 181}. Ninguno de los 5 nódulos considerados benignos en los que establecimos su crecimiento, presentó un tiempo de duplicación del volumen dentro de estos márgenes.

Aunque utilizamos este parámetro de forma orientativa, en ningún caso en que la sospecha de malignidad era razonable, retrasamos la posibilidad de un tratamiento quirúrgico. Este criterio es básicamente válido en los casos en que se dispone de una radiografía previa.

TOMOGRAFIA:

La realización de un estudio tomográfico en los pacientes con lesiones pulmonares solitarias suele aportar pocos datos de cara a establecer el diagnóstico definitivo, es por ello que son cada vez menos los trabajos que le conceden espacio para un análisis detallado de sus hallazgos ^{236, 258}. Solo se hace especial referencia a esta exploración en la demostración ó confirmación de depósitos cálcicos ó áreas de

cavitación en la lesión, así como en la búsqueda de adenopatías mediastínicas ^{62, 166}.

En nuestro trabajo se efectuó estudio tomográfico a 25 de los 28 pacientes con carcinoma pulmonar (89.28%), en 9 de los cuales encontramos alteraciones no visibles en la radiología simple, fundamentalmente adenopatías en mediastino (7 casos), estenosis bronquial (3 casos) y cavitación (1 caso). No aportó información decisiva para decidir el tratamiento a realizar en ninguna ocasión, pues en todos los casos dudosos se efectuó una técnica de mayor resolución como la TAC.

La baja rentabilidad de esta técnica, junto a las elevadas dosis de radiación que recibe el paciente, hacen que haya caído en desuso en los últimos años, habiendo sido casi totalmente desplazada por la siguiente exploración que comentamos.

V.2.1.6 TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC):

La utilización de la TAC en la valoración del nódulo pulmonar solitario (NPS) está registrando un rápido incremento en los últimos años a raíz de las magnificas posibilidades vislumbradas con esta exploración ^{14, 116, 141, 212, 247, 250} y ya comentadas en la introducción.

Durante los 4 años que hemos tardado en recoger nuestra casuística, las disponibilidades de utilizar esta técnica han ido mejorando con rapidez año a año. La hemos realizado en 15 pacientes de este grupo (53.57%), encontrando anomalías significativas, que no fueron apreciadas mediante otras técnicas radiológicas, en 8 de ellas (53.33%). Estas anomalías consistieron en: adenopatías mediastínicas en todos los casos, nódulos

pleurales en 3 casos (20%), e infiltración pleural, pericárdica y cavitación en un caso cada una. No se informó de la presencia de depósitos de densidad calcio en ninguno de los 15 pacientes explorados.

En estos resultados queremos destacar en primer lugar el fácil acceso al estudio del mediastino, tan importante a la hora de estudiar las posibilidades quirúrgicas ²⁷⁰, y en segundo lugar la detección de nódulos subpleurales sospechosos de localizaciones metastásicas en el 20% de los casos, y que son sistemáticamente ignorados por otros medios diagnósticos ^{64, 67, 179, 183}.

Además de la exploración torácica, en los 3 últimos enfermos estudiados y que reunían criterios de operabilidad, efectuamos TAC cerebral, ante la reciente comunicación de metástasis cerebrales en 1 de cada 5 de estos pacientes, a pesar de estar asintomáticos desde el punto de vista neurológico ^{37, 47, 123, 131, 173, 185}. Encontramos imágenes compatibles con metástasis cerebrales en uno de estos pacientes (33.33%), quien al igual que los otros dos, no presentaba síntomas cerebrales.

V.2.1.7 FIBROBRONCOSCOPIA:

En el diagnóstico de certeza del carcinoma pulmonar la broncoscopia ocupa un lugar preeminente, ya que permite en numerosas ocasiones visualizar la lesión endobronquial y tomar múltiples biopsias de la zona sospechosa ^{6, 207}. Hasta la reciente adquisición de la punción aspirativa transtorácica (PAT) ha sido prácticamente la única exploración que nos acercaba a la histología del nódulo antes de la toracotomía ^{85, 106, 294}.

Precisamente la mayor rentabilidad de esta exploración instrumental se obtiene en el estudio del carcinoma pulmonar, lográndose cifras de

positividades superiores al 75% de casos ^{86, 142, 168, 224, 271} mientras que otro tipo de patología solo llega al 33% ^{80, 276}.

Nosotros hemos realizado esta técnica en 27 pacientes del grupo de carcinomas pulmonares (96.42%), omitiéndose en un solo caso por negativa del enfermo. En total se efectuaron 37 exploraciones al tener que repetirla en algunos pacientes.

De forma global encontramos una lesión visible en 15 enfermos (55.55%), en 14 de los cuales la biopsia resultó diagnóstica (93.33%). Obtuvimos también positividad de la biopsia en 2 pacientes sin lesión tumoral visible, con lo que la biopsia aportó el diagnóstico en 16 pacientes (59.26%). Ello significó que fue positiva la biopsia en el 43.24% de las exploraciones efectuadas.

Las tomas de aspirado bronquial fueron positivas también en 15 enfermos (55.55%). En 4 de ellos la biopsia fue negativa, por lo que permitió el diagnóstico citológico.

En conclusión, la fibrobroncoscopia proporcionó el diagnóstico de malignidad en 20 de los 27 pacientes estudiados, lo que representa el 74.07% de nuestra serie.

Estudiando la rentabilidad de la broncoscopia en relación al tamaño de la lesión, comprobamos que en el grupo de pacientes con nódulos entre 2 y 4 cms. de diámetro, la técnica fue diagnóstica en 11 de 16 casos (68.75%), aumentando hasta el 72.72% (8 de 11) en los pacientes con nódulos mayores de 4 cms. Este escaso incremento de la rentabilidad diagnóstica lo podemos relacionar en nuestro caso con la agrupación de los valores de los diámetros alrededor de 4 cms, tanto por exceso como por defecto, lo que hace que la diferencia real de tamaño sea menor de lo esperado, con un diámetro medio de 3.83 ± 0.99 cms. Otros autores habían encontrado una

diferencia algo mayor de las positividades de la técnica en relación al tamaño de los nódulos ^{88, 236, 276.}

La tolerancia de la exploración es excelente ^{207, 249.} siendo factible repetirla en casos con alta sospecha clínica y con negatividad de los resultados. Nosotros tuvimos complicaciones menores solo tras 5 de las 37 endoscopias (13.50%), consistentes en fiebre en 3 pacientes en las horas siguientes (8.10%) y en hemoptisis poco cuantiosa y autolimitada en 2 sujetos (5.40%), en uno de ellos también acompañada de mínima epistaxis. Afortunadamente no hubo complicaciones del tipo de neumonias, neumotórax, dolor torácico ó síndrome neurológico, comunicadas por otros autores ^{249.}

En los pacientes con carcinoma bronquial cuya forma de presentación es el nódulo pulmonar único, la incidencia de tumoraciones visibles endoscópicamente es menor que en series generales, que incluyen cualquier forma de presentación del carcinoma, en las cuales llega a observarse una lesión endobronquial hasta en el 70% de casos ^{142, 207, 249, 290.}

Nuestros resultados globales del 74.07% de broncoscopias diagnósticas, son acordes a los de otros grupos de trabajo, aunque localizadas en el rango inferior que oscila entre el 75% y el 93% ^{53, 86, 142, 156, 165, 166, 236, 271.}, tanto en trabajos nacionales como extranjeros.

Con lesión endobronquial visible nuestra rentabilidad fué del 93.3%, totalmente superponible a lo publicado por otros autores ^{86, 165, 207.} En los casos en que no se apreciaron anomalías en la mucosa bronquial, obtuvimos un 50% de positividades, similar al 53% de Puzo et al ²⁰⁷ conseguido en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo.

El ya mencionado 43.24% de positividad total de la biopsia bronquial ha sido inferior a los porcentajes comunicados por otros autores

como Salvatierra et al, que publican un 64%; pensamos que este bajo rendimiento puede deberse a que la hemos efectuado a bastantes pacientes sin anomalías macroscópicamente evidentes de la mucosa bronquial.

El 40.74% de positividad del broncoaspirado (BAS), si constituye una cifra satisfactoria y similar a los índices de otros hospitales ^{26, 238}, confirmando la validez del estudio histológico de la muestra obtenida mediante esta técnica.

Como final, podemos resaltar que la fibrobroncoscopia permitió efectuar el diagnóstico de certeza en 3 de cada 4 pacientes con carcinoma pulmonar, con una escasa y leve morbilidad derivada de su realización.

V.2.1.8 PUNCIÓN ASPIRATIVA TRANSTORÁCICA (PAT):

En nuestro estudio no hemos incluido la realización de esta técnica a los portadores de lesiones pulmonares solitarias. La decisión fue adoptada en el planteamiento inicial de la metodología diagnóstica, en base a los siguientes puntos:

1º) No disponíamos del material básico necesario (agujas de punción adecuadas, control ecográfico ó mediante TAC etc.) para efectuarla con el mínimo de garantías que permitiera lograr un porcentaje de positividad diagnósticas que compensara el riesgo de someter al paciente a esta punción transpulmonar, cuyas posibles complicaciones ya han sido comentadas sobradamente en el apartado correspondiente de la Introducción

2º) Precisamente en este estudio uno de los objetivos es comprobar los niveles diagnósticos alcanzados sin emplear la punción aspirativa transtorácica con aguja fina, y determinar si esta técnica hubiera ahorrado alguna intervención quirúrgica.

M

Es conocido, desde las primeras publicaciones sobre el tema, que la mayor rentabilidad de la punción aspirativa transtorácica (PAT) se obtiene en el diagnóstico de lesiones de estirpe maligna ^{30, 77, 85, 86, 106, 144, 169, 205, 217, 251, 262, 267, 276, 280, 294}, con porcentajes que oscilan entre el 80% y 95% de diagnósticos de certeza, junto a un índice de falsos negativos entre el 1% ²⁸⁰ y el 10% ²⁹², y de falsos positivos entre el 1% y 3% ^{85, 280}. Todo ello se consigue puncionando todos los nódulos pulmonares de modo sistemático y tantas veces como sea necesario hasta obtener material suficiente que permita el diagnóstico citológico.

La incidencia de complicaciones es notable, rondando el 40% de los enfermos explorados ^{39, 85, 88, 106, 163, 174, 274, 276, 280, 292}, tratándose generalmente de neumotórax y hemoptisis, aunque en alguna ocasión se ha producido incluso el fallecimiento del paciente ^{188, 193}.

En concreto, en nuestra casuística vemos que 7 carcinomas pulmonares no fueron diagnosticados como tales previamente a la intervención quirúrgica, constituyendo un 25% de los pacientes de este grupo. Solo en uno de ellos la tumoración no pudo ser reseca en el acto quirúrgico, y presumiblemente hubiera sido asequible a la biopsia por punción transpulmonar, ya que tenía un tamaño suficiente (5.5 cms. de diámetro mayor) y se localizaba periféricamente en lóbulo superior derecho. De todas formas, al tratarse de un adenocarcinoma y no haberse detectado en el resto de exploraciones preoperatorias la infiltración de grandes vasos y carina, se hubiera aconsejado con toda probabilidad el tratamiento quirúrgico.

Discrepamos por tanto de la afirmación de Westcott ²⁸⁰ que deduce un ahorro del 38.9% de toracotomías en lesiones malignas y un 71.9% en lesiones benignas gracias a la positividad de la punción transtorácica.

Evidentemente no parece justificable efectuar de forma sistemática una PAT con aguja fina en todo nódulo pulmonar solitario (NPS), puesto que en más del 75% de las ocasiones puede establecerse el diagnóstico histológico por otros medios, fundamentalmente la fibrobroncoscopia (FB), lastrados con una morbilidad mucho menor.

Son cada vez mas los autores que, pasada la moda inicial, prefieren reservar esta exploración para aquellos nódulos en que no se ha podido establecer el diagnóstico con otra técnica diagnóstica menos agresiva, y siempre que el paciente fuera subsidiario de tratamiento radical si se demostrara la malignidad de la lesión ^{83, 86, 88, 163, 172, 177, 276,}

Existe también una clara indicación en nódulos pulmonares aparecidos en enfermos con carcinoma extrapulmonar conocido, cuyo diagnóstico de certeza se presume difícil de establecer mediante fibrosbroncoscopia ¹⁰⁵

V.2.1.9 TORACOTOMIA:

Partiendo del hecho de que el tratamiento ideal de todo carcinoma pulmonar es la resección quirúrgica de la zona afecta ^{16, 45, 53, 93, 132, 177, 236, 256, 268, 276, 280,} nuestros esfuerzos deben ir encaminados hacia conseguir efectuarlo en las mejores condiciones posibles de resecabilidad ^{156, 157.}

En nuestro grupo de pacientes con carcinoma broncopulmonar, hemos sometido a toracotomía a 8 de ellos (28,57%), efectuandose lobectomía en 6 casos (75%), segmentectomía en uno (12.50%), siendo irresecable el tumor del octavo paciente. Estas cifras son algo inferiores a las de otros autores, aunque próximas en nuestro país al 31% de López Encuentra et al ^{156.}

La mortalidad operatoria ha sido nula en nuestra serie y, aunque la casuística es corta, parece a las publicadas en la literatura mundial en los últimos años 15, 93, 236, 266, 260.

En los 20 enfermos restantes (71.43%) no fue posible intentar tratamiento quirúrgico por los siguientes motivos:

a) en 7 de ellos (35%) existía evidencia de múltiples metástasis a distancia (pulmón contralateral, pleura, hígado, cerebro etc).

b) en 5 (25%) el tumor infiltraba órganos vecinos (pleura, pericardio, traquea, grandes vasos).

c) 4 pacientes (20%) rechazaron la intervención.

d) en 3 casos (15%), la existencia de patología concomitante severa contraíndicaba la cirugía.

e) 1 paciente (5%) falleció súbitamente antes de ser intervenido.

Queremos llamar la atención en nuestros resultados, que de los 8 pacientes sometidos a toracotomía, en 7 (87.50%) no disponíamos del diagnóstico histológico de certeza por negatividad de las técnicas endoscópicas. En total solo 12 pacientes (42.85%) fueron considerados subsidiarios de tratamiento quirúrgico, rechazándolo la tercera parte de ellos a pesar de serles explicado que es la única terapéutica que podría llegar a ser curativa. Esto demuestra el gran número de pacientes en que la enfermedad está diseminada en el momento de su diagnóstico, que en nuestra serie constituye un 57.15%.

V.2.1.10 HISTOLOGIA.

Con frecuencia quedamos sorprendidos ante una gran disparidad en la distribución de los distintos tipos histológicos del carcinoma de localización pulmonar hallados en diferentes estudios. Así, en

nuestro medio el tipo epidermoide está con gran diferencia a la cabeza, representando más de la mitad de los casos ^{156, 165, 236, 240, 241} y el adenocarcinoma tiene una incidencia bastante menor, que oscila más alrededor del 8% encontrado entre 300 carcinomas pulmonares estudiados en el Hospital de San Pablo de Barcelona ²⁴¹, que del 33% referido por Salvatierra et al ²³⁶. En series norteamericanas sin embargo el tipo histológico predominante suele ser el adenocarcinoma ^{63, 200}.

Nosotros para la tipificación histológica de estos tumores hemos seguido la clasificación establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra en 1967 ¹³⁹.

De esta manera hemos recogido en nuestra casuística 18 carcinomas tipificados como epidermoides, lo que supone un importante 68.29%; a continuación, igual que numerosos autores ^{165, 241}, ha sido el indiferenciado de células pequeñas el más frecuente con 4 casos (14.29%), seguido de cerca por el adenocarcinoma y el indiferenciado de células grandes, cada uno con 3 casos (10.71%).

El bajo número de casos estudiado nos impide obtener datos fiables en cuanto a la posible asociación de un tipo histológico determinado con alguna sintomatología ó característica radiológica concreta.

V.2.1.11 SUPERVIVENCIA:

De forma global y aproximada se puede estimar que la supervivencia media de un carcinoma broncogénico, independientemente de su tipo histológico es de 15.7 semanas si la enfermedad está localizada (afectación exclusiva de un hemitórax sin metástasis extratorácicas demostrables salvo en ganglios supraclaviculares) y de 9.4 semanas si está extendida ¹⁵⁷. En la estirpe más frecuente entre nosotros, el epidermoide,

la supervivencia sería de 29.6 semanas si está localizado y de 12.8 semanas en caso contrario ¹⁵⁷. El tipo indiferenciado de células pequeñas es el que presenta una menor supervivencia, pues la media es de unos 4 meses sin tratamiento y de 10 meses si son sometidos a tratamiento ¹⁹⁵.

En numerosas ocasiones, por demora en el diagnóstico, estos plazos se cumplen inexorablemente, mientras que cuando el paciente es susceptible de tratamiento es posible prolongar la expectativa de vida, especialmente con la resección quirúrgica del tumor ó en su defecto con tratamiento quimioterápico.

En nuestro caso, el tiempo medio que se ha tardado en diagnosticar a estos pacientes portadores de carcinoma pulmonar ha sido de 34.25 ± 34.57 días (media \pm DS), de forma tal que 18 pacientes (64.28%) habían sido diagnosticados antes de que transcurriera un mes desde que se descubriera la lesión; antes de los 2 meses fueron diagnosticados 24 enfermos (85.71%), y a los 3 meses tenían el diagnóstico de certeza 27 pacientes (96.42%). Solo en un caso se retrasó el diagnóstico 6 meses, en un scar cancer desarrollado sobre una caverna tuberculosa antigua. Estos plazos son inferiores por ejemplo a los publicados por Toomes et al en 1.983 ²⁶⁸.

De nuestros 28 pacientes diagnosticados de carcinoma pulmonar, 16 fallecieron antes de que transcurriera un año desde que se efectuó la primera consulta; de ellos 8 no habían recibido ningún tipo de tratamiento específico, 6 habían seguido un protocolo quimioterápico y 2 habían sido intervenidos quirúrgicamente.

A los 2 años solo sobrevivían 4 pacientes (14.28%); en todos ellos se había podido resear quirúrgicamente la tumoración. De los 8 enfermos que fallecieron entre el primer y segundo año, solo uno se había sometido a

toracotomía, mientras que los 7 restantes recibieron solo tratamiento quimioterápico.

La supervivencia media de los 8 pacientes que no recibieron ningún tratamiento específico fué de 3.09 meses, mientras que en los pacientes que se sometieron a quimioterapia ascendió claramente a 13.07 meses. ($p < 0.01$)

Todos estos datos sobre la supervivencia de los pacientes con carcinoma pulmonar concuerdan con los aportados anteriormente por otros autores ¹⁵⁷ y confirma que el tratamiento quirúrgico precoz es el único que puede proporcionar una larga supervivencia a estos pacientes ^{45, 53, 236,}

268.

V.2.2 OTRAS NEOPLASIAS PRIMARIAS.

V.2.2.1 CARCINOMASARCOMA.

Hemos tenido la oportunidad de diagnosticar en un paciente uno de estos tumores, de rara aparición en los trabajos consultados ^{12, 57, 72, 153, 223, 227, 289} y que se caracteriza por ser una tumoración mixta con un componente epitelial que se puede manifestar como carcinoma epidermoide, indiferenciado ó adenocarcinoma, y un estroma sarcomatoso que suele adoptar la forma de fibrosarcoma ^{12, 57}.

Este tipo de tumor asienta con preferencia en útero, hipofaringe, esófago y más raramente en pulmón. En éste último hay dos formas de presentación, una invasiva como es el caso que nos ocupa y otra endobronquial que representa el 57% de las localizaciones pulmonares de este tumor y tiene una evolución más benigna ¹².

La edad media de presentación es de 57 años, próxima a los 59 años de nuestro paciente, de sexo varón como suele ocurrir en proporción de 7:1 ⁵⁷.

La clínica suele ser inespecífica, pero en el caso que aquí comunicamos es muy llamativo que el motivo de consulta fuera la aparición 8 días antes, de diplopia, apreciándose en la exploración una paresia del III par, no habiéndose comunicado ningún caso similar. En el estudio rutinario fue sorprendente encontrar un nódulo pulmonar único de 5.4 cms. de diámetro, localizado en lóbulo superior izquierdo (LSI), de borde irregular y con zonas hipodensas en su interior puestas de manifiesto por la tomografía y la TAC. Durante el tiempo que duró el estudio surgió, como único síntoma neumológico una tos irritativa.

No pudo efectuarse el diagnóstico mediante fibrobroncoscopia, lo cual concuerda con lo comunicado por otros autores, apareciendo en las biopsias solo tejido necrótico fibroso ó inflamatorio, sin evidencia de malignidad ⁵⁷. Se ha advertido también sobre la posibilidad de importantes hemorragias tras la realización de las biopsias, lo que también ocurrió en nuestro caso.

Durante la toracotomía se efectuó lobectomía superior izquierda. El pronóstico a pesar de la cirugía es muy malo, con una supervivencia media de 4 meses y medio ⁵⁷, con algún caso muy aislado de amplia supervivencia tras el tratamiento quirúrgico, como en el publicado por Edwards et al en 1979 ⁷². El enfermo que aquí hemos presentado falleció pasados 5 meses con evidencia de múltiples metástasis.

V.2.2.2 MESOTELIOMA.

El último paciente portador de una neoplasia primaria fue diagnosticado de mesotelioma pleural tras la práctica de toracoscopia y biopsia. Aunque la incidencia de este tumor pleural es bastante menor que la del carcinoma pulmonar, aparece en la mayoría de las series publicadas de forma sistemática aunque en escaso número ^{102, 216, 256}.

En nuestro caso, los 50 años de edad, el sexo varón y la forma de presentación con dolor torácico, que está presente en el 95% de los casos ^{12, 68, 244}, coinciden con los datos habituales publicados ²⁴⁴. No existía el antecedente de exposición al asbesto, cuya relación con este tipo de tumor es bien conocida desde 1960 en que Wagner et al la establecieron ²⁷⁵.

En la exploración física era llamativa la presencia de una osteoartropatía hipertrófica de reciente adquisición, que ya ha sido

anteriormente comunicada en pacientes portadores de este tipo de tumor^{51, 117}, y también en sujetos con exposición prolongada al asbesto²³⁰, y en otros con variada patología pulmonar²⁴⁸.

Radiológicamente se presentó como un nódulo pulmonar solitario (NPS) de 4 cms. de diámetro en hemitórax izquierdo, contactando con pleura y acompañado de un derrame pleural de contenido hemorrágico tan frecuente en estos casos¹³. El estudio broncoscópico fue negativo efectuándose el diagnóstico como hemos indicado antes, tras toracoscopia; exploración que se ha demostrado muy útil en esta patología, pues permite no solo la realización de una biopsia dirigida, sino también de una pleurodesis con talco ó tetraciclina, que en ocasiones son necesarias para combatir el dolor^{50, 244}.

La tomografía computarizada (TAC) había puesto de manifiesto una amplia infiltración de la pleura adyacente a la lesión nodular.

El pronóstico de estos tumores es malo, ya que está demostrada su precoz diseminación linfática y hemática²⁰², que da origen a síntomas acompañantes muy variados^{201, 202}. Se vienen comunicando últimamente cada vez mayor número de casos en que este tipo tumoral se asocia con cuadros de hipoglucemia^{117, 184, 244}; nosotros no advertimos esta asociación en ningún momento de la evolución del paciente que aquí nos ocupa.

Se efectuó tratamiento cobaltoterápico y quimioterápico, con una supervivencia de 11 meses, que se encuentra dentro de los márgenes publicados por otros autores^{7, 146, 191}.

V.2.3 NODULOS METASTASICOS.

Si la aparición de una lesión nodular solitaria pulmonar en un paciente asintomático produce alarma, ésta se incrementa de forma considerable si el enfermo tiene un antecedente documentado de enfermedad maligna. La posibilidad de una diseminación de la neoplasia conocida, condicionaría fuertemente su supervivencia. Por ello, de ninguna manera debemos aceptar su origen metastásico sin la adecuada comprobación histológica, ya que han sido numerosos los trabajos que han demostrado que la aparición de lesiones benignas ó de un tumor distinto del conocido, no es tan infrecuente en estos pacientes ^{39, 43, 45, 105.}

Cahan et al en 1978 ⁴⁵ publicaron los estudios efectuados en un Centro Oncológico a lo largo de 35 años y en 800 pacientes con estas características, de los cuales solo el 24.5% presentaban metástasis solitarias de la neoplasia conocida; en el 61.6% de los casos se trataba de un tumor primario pulmonar y en el 1.4% de las ocasiones la lesión era de estirpe benigna.

Nosotros hemos tenido ocasión de estudiar a 9 pacientes en los que conocíamos la existencia de una enfermedad maligna extrapulmonar y en los que se detectó una lesión radiológica solitaria nodular. En 5 casos se confirmó que la lesión pulmonar era causada por una metástasis del tumor preexistente que se localizaba en colon, vejiga, riñón, laringe y parótida respectivamente. Este porcentaje es similar al 66.6% encontrado por De Gregorio et al ¹⁰⁵ y menor del 80% comunicado por Good y Wilson ¹⁰².

En los 4 pacientes restantes (44.45%) no se confirmó el origen metastásico de la lesión. Uno de ellos era un carcinoma primario pulmonar

aparecido en un enfermo intervenido 18 meses antes de un tumor laríngeo. En los 3 casos restantes se trataba de lesiones de aspecto benigno, que no se modificaron a lo largo del seguimiento.

En total pudimos recoger 8 nódulos pulmonares solitarios de origen metastásico, que representan el 26.32% del total de las lesiones malignas, superior al 18.1% de Salvatierra et al ²³⁶ y a los porcentajes de la mayoría de las series quirúrgicas, que suele oscilar entre el 8-9% ^{256, 268} ó incluso menos ^{118, 219}. Esta diferencia es claramente explicable porque son numerosos los pacientes con metástasis pulmonares que no son intervenidos por diferentes motivos, especialmente por la diseminación múltiple de la enfermedad, y que sí incluimos en nuestra serie.

En los 3 casos no comentados hasta el momento, descubrimos la metástasis pulmonar única antes de detectar el tumor primitivo, que se localizaba en colon, vejiga y lecho ungueal (melanoma).

El diámetro medio de estas lesiones fué de 2.57 ± 0.92 cms, bastante inferior a los 3.89 ± 1 cms. de los nódulos malignos primarios de nuestra serie, y existiendo una clara significación estadística, con $p < 0.001$. Nuestra media es también inferior a la comunicada por otros autores como Salvatierra et al ²³⁶, que encuentran un diámetro medio de 3.21 cms. Esta diferencia podría estar influenciada porque la mayoría de nuestros casos fueron detectados al realizar controles periódicos en pacientes con enfermedad neoplásica extrapulmonar.

Vemos también que ninguna de estas lesiones metastásicas alcanzaba los 4 cms. de diámetro mayor, mientras que por el contrario el 40% de los nódulos malignos primarios sobrepasaban este límite.

En cuanto al origen de estas metástasis únicas encontramos 2 carcinomas localizados en colon y vejiga, y 1 en riñón, laríngeo, parótida y

piel (melanoma). En general, y teniendo en cuenta la brevedad de nuestra casuística, se corresponden con lo descrito por otros autores ^{45, 166}. Si queremos destacar dos hechos, el primero es la ausencia de metástasis de tumores mamarios tan frecuentes en otros trabajos ^{44, 105}.

En segundo lugar queremos comentar la rápida evolución de la paciente con metástasis de un melanoma localizado en lecho ungueal, en la que el tiempo de duplicación del volumen fué de 18 días, inferior a lo reportado hasta ahora, dado que tiempos por debajo de 30 días en procesos malignos solo se habían comunicado referidos a metástasis de coriocarcinoma, sarcoma osteogénico y tumores testiculares ^{31, 192, 219}. La localización del melanoma en el miembro inferior ocurrió en la tercera parte de los 513 casos revisados muy recientemente por Conde et al ⁶⁰, y dentro de ella fue muy frecuente su asiento plantar ó subungueal. Se insiste mucho en estos recientes trabajos, en que el melanoma metastatiza con elevada frecuencia en pulmón, y que si se efectua un estrecho seguimiento de estos pacientes es posible detectarlas en un 50-60% de los casos en fase de nódulo pulmonar único ^{40, 104, 108}, con posibilidades de resección quirúrgica ¹⁶⁸.

Diagnóstico: Durante la broncoscopia practicada a todos los enfermos, no se apreciaron lesiones endobronquiales en ninguno de los casos. Fué positiva la biopsia transbronquial en 3 pacientes (37.5%), precisamente en los nódulos de mayor tamaño. En los restantes enfermos se efectuó el diagnóstico mediante múltiples biopsias de otros órganos (adenopatias regionales, médula ósea, hígado ...) que indicaban ya una diseminación de la enfermedad.

Hemos de resaltar el papel de la TAC, poniendo de manifiesto nódulos pleurales en 3 pacientes y otro nódulo pulmonar en un cuarto, no visibles en ningún caso en la radiología convencional.

El tiempo medio que se empleó en establecer el diagnóstico fue de 18.62 ± 4.78 días, inferior al empleado en el diagnóstico del carcinoma pulmonar primario (34.25 ± 34.57 días), y con límites entre 11 y 26 días.

La supervivencia media fue de 109.37 ± 130.64 días, con rango de 25 a 425 días, pero teniendo en cuenta que solo 2 pacientes (25%) pudieron vivir más de 3 meses desde que se detectó la metástasis pulmonar, y 1 solo sobrepasó los 6 meses.

Tratamiento: Existe una tendencia cada vez más extendida de tratar de forma radical las metástasis pulmonares únicas, siempre que esté controlado el tumor originario ^{6, 41, 44, 45, 168, 273}, como la única posibilidad de prolongar la supervivencia de estos pacientes. No obstante Crow et al ⁶⁴, junto a otros autores ^{67, 183}, han llamado la atención sobre el elevado porcentaje de metástasis que pasan desapercibidas con exploraciones radiológicas convencionales y que complican el tratamiento quirúrgico al ser descubiertas durante la toracotomía.

El control del asiento primario de la neoplasia es vital para evitar diseminación a otros órganos, y por la posibilidad ya descrita de regresión espontánea de la metástasis pulmonar ^{10, 110}.

Hemos de decir con cierta decepción, que ninguno de nuestros pacientes pudo ser intervenido, si bien en al menos 2 de ellos podría haberse intentado la toracotomía para reseca precozmente la metástasis única. La negativa a la intervención fue la causa de que no se efectuara en ambos casos.

V.3 NODULOS BENIGNOS.

Las lesiones de etiología benigna han representado en nuestro estudio el 62% del total, cifras similares a las de otros trabajos importantes sobre esta patología, como los de Steele ²⁵⁶, Good y Wilson ¹⁰², Higgin's et al ¹¹⁸ ó Lillington et al ¹⁵⁰. De ellas se ha establecido el diagnóstico final en 20 (32.26%), quedando sin filiar histológicamente un total de 42 lesiones (67.74%)

Tratándose de un grupo muy heterogéneo, con multiplicidad de posibles causas, preferimos analizar cada uno de los subgrupos de forma individualizada, aunque vamos a realizar como breve introducción un análisis global de las características comunes del grupo

Aspectos clínicos. La edad media del grupo fue de 60.53 ± 14.5 años, muy similar a la de los nódulos malignos.

En cuanto al sexo, 43 lesiones (69.35%) aparecieron en varones, representando una tasa de benignidad en el varón del 56.58%, mientras que en la mujer se encontraron 19 nódulos de etiología benigna (30.65% del total), lo que representa una tasa de benignidad en ellas del 79.16%, claramente superior a la del varón ($p < 0.05$).

El tabaquismo aparecía en el 58.06% de los pacientes con nódulos benignos, sensiblemente inferior al 84.21% de los nódulos de etiología maligna, estando muy influenciado este dato por la mayor incidencia de estos últimos en el varón.

Recogíamos antecedentes de tuberculosis en 16 pacientes (25.80%), superior al 13.15% encontrado en los nódulos malignos. La incidencia de silicosis del 17.74% fue parecida a la de las lesiones malignas (14.28%).

Destacamos aquí que 30 de estos pacientes estaban asintomáticos en el momento de efectuar su consulta (48.48%), a diferencia de los solo 6 (15.79%) que portando nódulos malignos carecían de síntomas, existiendo entre ellos significación estadística ($p < 0.01$).

Entre los síntomas destacaban por su frecuencia la tos en 13 enfermos (20.97%), y el dolor torácico en 11 (17.74%), a pesar de todo con incidencia claramente menor que en la patología maligna: ($p < 0.01$ y $p < 0.02$ respectivamente).

Tanto la hemoptisis como la fiebre, con 12 apariciones cada una (19.35%), han superado el porcentaje encontrado en el grupo de lesiones malignas, pero sin alcanzar significación estadística. Hemos de resaltar aquí que en otros trabajos se había asociado la presencia de hemoptisis con la posible malignidad de la lesión, al contrario de lo encontrado en nuestra casuística, en la que la elevada incidencia de tuberculosis y silicosis ha invertido esta relación.

La aparición de un síndrome constitucional en 2 enfermos (3.22%) fue significativamente inferior al 23.68% registrado en las lesiones malignas ($p < 0.05$).

Analítica. Contribuyó poco en el estudio de estos enfermos, destacando unicamente, por su utilidad, el 80% de positividad de la serología de hidatidosis en este subgrupo patológico.

La elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) (41.93%) y de la fracción alfa-2 del proteinograma (29.03%), fue inferior a la registrada en las lesiones malignas, con cierta significación estadística. ($p < 0.02$ y $p < 0.01$ respectivamente).

El análisis de esputo fue positivo en dos ocasiones (3.22%).

Radiología. El diámetro medio de las lesiones benignas ha sido de 2.43 ± 1.18 cms, significativamente inferior a los 3.61 ± 1.11 cms. de los nódulos malignos ($p < 0.01$). Esta diferencia se aprecia mejor si observamos que en el 50% de estos pacientes el tamaño del nódulo no superaba los 2 cms. de diámetro, mientras que solo el 10.52% de los nódulos malignos y el 3.33% de los carcinomas pulmonares tenían este tamaño.

En cuanto a la localización, existía una tendencia común por ubicarse en lóbulos superiores, más acusada en los nódulos de estirpe maligna, aunque sin ningún tipo de diferencia estadísticamente significativa.

El 77.42% de los nódulos benignos tenían un borde definido, mientras esto solo ocurría en el 50% de los malignos ($p < 0.01$).

La existencia de depósitos cálcicos fue en nuestra serie exclusiva de las lesiones benignas, pues estaba presente en el 64,51% de los nódulos de este grupo, mientras que en ningún nódulo maligno se demostró su existencia. La asociación benignidad / calcificación presentó pues una importante significación estadística como ocurre en la totalidad de las series publicadas ($p < 0.001$).

La tomografía de tórax aportó datos no apreciados en la radiología simple en una tercera parte de los casos, siendo este porcentaje similar a los hallazgos de las lesiones malignas.

Se efectuó TAC en 11 casos (17.74%), aportando nuevos datos diagnósticos en 8 de ellos (72.70%), especialmente en los 4 pacientes en que confirmó la naturaleza quística de la lesión.

Fibrobroncoscopia. Se realizó en 23 pacientes (37.10%), visualizándose lesiones, habitualmente de tipo inflamatorio en 7 enfermos, siendo diagnóstica mediante positividad del broncoaspirado (BAS) en 5

casos. Vemos pues que en este grupo etiológico esta exploración aporta habitualmente pocos datos.

Punción aspirativa transtorácica. Como ya hemos indicado con anterioridad no la hemos incluido en nuestra sistemática de estudio. Ya hemos indicado que esta técnica intervencionista ha aportado muy buenos resultados en lesiones de histología maligna ^{30, 77, 85, 86, 106, 144, 163, 205, 217, 251, 262, 267, 276, 280, 294}. Por el contrario, sus hallazgos en lesiones benignas han sido bastante más pobres, como ya indicaron en los primeros trabajos al respecto, con solo un 13% de diagnósticos de certeza obtenido por Zelch et al ²⁹² y porcentajes algo superiores en otros autores, ^{18, 144, 217, 251} que en ningún caso sobrepasan el 50%.

Además, se ha demostrado que estos porcentajes son en gran medida falsos, pues cuando se ha efectuado toracotomía, el estudio de la pieza operatoria ha presentado una baja correlación histológica con el diagnóstico citológico preoperatorio, de tal forma que por ejemplo en el estudio de Wallace y Deutch ²⁷⁵, ninguno de los 24 nódulos benignos fue diagnosticado de forma exacta mediante el examen histológico del material obtenido por punción aspirativa.

Otros autores, aunque logran diagnosticar con fiabilidad algunos nódulos de estirpe benigna, no superan por ejemplo el 10% del total de lesiones benignas de la serie de Mark et al ¹⁶², ni el 7.1% en la casuística de Salvatierra et al ²³⁵.

Todo ello ha originado recientes críticas a los autores que aceptan sin más como diagnóstico definitivo el informe citológico del aspirado pulmonar obtenido mediante punción ¹⁰³. Parece pues claro, que hay que aceptar una baja rentabilidad diagnóstica de la punción aspirativa transtorácica (PAT) en lesiones de estirpe benigna.

Aunque los autores que defienden la realización sistemática de la punción, realzan que lo importante en las lesiones benignas no es tanto el diagnóstico histológico de certeza como la ausencia de células malignas ²⁸⁰; hemos de recordar que el porcentaje inicial de falsos negativos próximo al 10% en las lesiones malignas ²⁹², obliga con frecuencia a repetir las punciones. Es por ello que un diagnóstico de benignidad basado en una única punción puede resultar poco tranquilizador si hay otros datos que nos sugieren la malignidad de la lesión.

V.3.1 GRANULOMAS

Bajo esta denominación reunimos a 42 lesiones en las que no hemos dispuesto de un diagnóstico histológico de certeza al final del estudio, y en los que no se ha realizado toracotomía por presentar criterios de supuesta benignidad, y que han representado por tanto el 42% del total de la muestra.

Habitualmente la mayoría de los estudios publicados, al tratarse de casos recogidos en Servicios de Cirugía Torácica, dejan de lado gran número de lesiones de este tipo, que consideradas como "probablemente benignas", no son extirpadas quirúrgicamente, quedando por tanto excluidas de la casuística general.

Otro tanto ocurre con lesiones reversibles, fundamentalmente infecciosas (micosis, neumonías redondeadas etc.), que al precisar solo tratamiento médico, no aparecen en la mayoría de estas series ó lo hacen con una incidencia mínima ^{236, 256, 268.}

Es por ello por lo que nos planteamos la necesidad de efectuar en nuestro medio un estudio sobre el nódulo pulmonar solitario (NPS), sin rechazar a priori ninguna lesión que cumpliera los criterios radiológicos establecidos en la definición.

Así, en series generales con un planteamiento próximo al de nuestro trabajo, como la de Good y Wilson ¹⁹² en la Clínica Mayo, encontramos un elevado porcentaje de lesiones de características supuestamente benignas, que suponen en su caso el 44% del total de 705 pacientes estudiados, ninguno de los cuales mostró malignidad en el seguimiento posterior. Fueron sometidos a toracotomía solo 184 enfermos (26.1%), no habiéndose establecido un diagnóstico histológico de certeza en 436 casos, lo que

representa un 61.84% del total de la muestra. En nuestro trabajo, este porcentaje del 42% de nódulos sin diagnóstico de certeza es sensiblemente inferior.

Más recientemente (1984), Gali et al²⁸ han publicado un estudio de 100 pacientes con nódulo pulmonar solitario realizado en el Hospital de San Pablo de Barcelona, en el cual seleccionan a los pacientes descartando a los que presentan lesiones estables ó con patrones de calcificación benignos. El 67% eran lesiones malignas, el 3% benignas y quedan sin diagnóstico de certeza el 30% de los nódulos.

El hallazgo básico para sospechar la benignidad de la lesión ha sido la existencia de calcificación, que como hemos indicado ya en diferentes puntos de este trabajo, es aceptado por la totalidad de los autores como un criterio fidedigno^{97, 102, 75, 82, 236, 268}, aunque no excluyente, pues como recordamos, se han descrito algunas lesiones de naturaleza maligna con demostración de calcificaciones en su interior^{22, 69, 102, 103, 152, 190, 256}. En nuestro caso, 38 de estos nódulos presentaban algún tipo de calcificación (90.47%), siendo los 4 nódulos restantes menores de 2 cms. de diámetro y presentando una estabilidad en su tamaño a lo largo de al menos 2 años.

La edad media del grupo fue de 62.58 ± 14.23 , con rango de 29-89 años, no existiendo diferencias significativas respecto del resto de la muestra. En cuanto a la distribución por sexos, 29 eran varones (69.05%) y 13 mujeres (30.95%).

En el apartado de los antecedentes, tuvimos la evidencia de que 15 enfermos (35.71%) habían padecido una tuberculosis pulmonar, y que otros 9 (21.42%) estaban diagnosticados de silicosis. Reconocían un hábito tabáquico 24 de los 29 varones (82.75%) y ninguna de las mujeres. Eran portadores de

una neoplasia extrapulmonar 3 pacientes (7.90%), estando localizadas en piel, colon y laringe, y no demostrándose relación entre ella y la lesión pulmonar única.

Clinica: los aspectos clínicos en este grupo de enfermos es muy irregular, si bien 13 de ellos (30.95%) consultaban por una problemática pulmonar, resumida en: 6 descompensaciones de EPOC, 5 expectoraciones hemoptoicas y 2 episodios de catarro bronquial. En 8 ocasiones el nódulo pulmonar fué descubierto en un examen en salud (19.05%), en 4 casos (9.52%) el motivo de consulta era un cólico hepático, en 3 (7.14%) era tanto una valoración preoperatoria como una descompensación diabética, 2 pacientes consultaron por una hemorragia digestiva alta y en una ocasión la consulta fue por alguno de los siguientes cuadros: crisis tireotóxica, síndrome constitucional, artritis gotosa, cefalea, eritema nodoso, fiebre de larga evolución, adenopatías cervicales, síndrome anémico y lumbociática

Analítica: De estos 42 sujetos, 13 presentaban elevación de la VSG (30.95%), 9 tenían elevada la fracción alfa-2 del proteinograma (21.42%), mientras solo 4 (9.52%) presentaban alteración de ambos parámetros. Existía anemia asociada en 5 enfermos (11.90%).

El análisis bacteriológico de esputo no mostró en ningún caso células sospechosas de malignidad, si bien en dos ocasiones se comprobó la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes.

Radiología: El diámetro medio de las lesiones fue de 1.92 ± 0.65 cms, constituyendo el grupo con menor tamaño de todos los estudiados. Incluso vemos que 28 lesiones (66.66%) no superaban los 2 cms. de diámetro, mientras que 13 (30.95%) se encontraban entre 2.1 y 4 cms, y solo en un caso se sobrepasaban los 4 cms.

Ya hemos mencionado que 38 nódulos (90.47%) presentaban depósitos cálcicos, aunque en 3 casos fue necesaria la tomografía para ponerlos de manifiesto, siendo los patrones de calcificación encontrados los siguientes:

- a) calcificación múltiple en 21 casos (55.26%).
- b) en "palomitas de maiz" en 6 ocasiones (15.79%).
- c) central en 5 pacientes (13.16%).
- d) excéntrica en 3 lesiones (7.90%).
- e) en "cáscara de huevo" en otros 3 pacientes (7.90%).

Respecto de la localización radiológica, 24 nódulos asentaban en lóbulos superiores (57.14%), 10 en los inferiores (38.09%), uno en lóbulo medio y otro en la llingula. Llama la atención en nuestro trabajo, que de los 24 nódulos situados en lóbulos superiores, 18 lo hacían en el lado derecho y 6 en el izquierdo, es decir en una proporción de 3:1, dato que no hemos podido confrontar con algún otro similar en la literatura.

Continuando con los hallazgos radiológicos, 35 de estas lesiones tenían (83.33%) un borde bien definido, mientras solo 7 (16.67%) presentaban irregularidad en el mismo. Dentro de nuestra casuística es el grupo que mejor definición de bordes presenta.

Solamente 2 lesiones de este grupo presentaban evidencia de estar cavitados (4.76%).

En lo que se refiere a las lesiones acompañantes, predominaban con claridad las sospechosas de tener un origen tuberculoso antiguo que aparecían en 10 pacientes (23.80%) y los patrones propios de la silicosis en 9 enfermos (21.42%).

Pudimos disponer de una radiografía anterior en 26 ocasiones (61.90%), con un tiempo transcurrido de al menos 2 años entre la exploración antigua y la actual en 24 pacientes (92.30%), siendo en los dos

casos restantes de 8 y 10 meses respectivamente. No existía variación apreciable en 21 de ellas (80.77%). En 3 no se había modificado el tamaño, pero se había intensificado la calcificación preexistente. Por el contrario en las 2 restantes, se apreció un aumento del tamaño, pero con un tiempo de duplicación del volumen superior a 800 días; en estas dos ocasiones se efectuó TAC y broncoscopia para intentar descartar una malignización de la lesión previa, sin encontrar datos sugerentes de malignidad.

Se efectuó tomografía a 22 enfermos (52.32%), aportando datos no revelados por la placa simple de tórax en 5 casos (22.77%), consistiendo éstos en 3 pacientes en pequeños depósitos cálcicos, y adenopatías mediastínicas en uno y cavitación en otro.

Se recurrió a la TAC en 3 ocasiones en que existía una duda diagnóstica, apreciándose pequeñas calcificaciones intranodulares no detectadas mediante la radiología simple en 2 de ellos (66.66%), sin encontrar adenopatías hiliares ni mediastínicas, ni otros nódulos subpleurales o intraparenquimatosos.

Broncoscopia: Fueron explorados endoscópicamente solo 11 enfermos (26.19%), no presentando ninguno de ellos células sospechosas de malignidad. Con una de las muestras de broncoaspirado (BAS) se demostró la presencia de una tuberculosis activa. En los restantes 31 pacientes no sometidos a esta exploración, la misma se omitió por los siguientes motivos:

- a) en 11 casos los controles efectuados durante más de 2 años evidenciaban la estabilidad de la lesión.
- b) 8 pacientes se negaron a ser explorados endoscópicamente.
- c) 6 estaban ingresados por otra enfermedad grave que hacía aconsejable no realizarla.

d) en otras 5 ocasiones la avanzada edad del paciente fué la determinante para su omisión.

e) un enfermo era alérgico a la anestesia tópica.

Tratamiento: Ningún paciente de este grupo fué logicamente intervenido quirúrgicamente, pues en caso contrario dispondríamos del diagnóstico histológico definitivo y lo habríamos incluido en su grupo etiológico correspondiente.

Hay diversos autores ^{23, 52, 222} que recomiendan la extirpación de toda lesión que no pueda ser resuelta por otros medios, aunque aparentemente sea benigna, por dos motivos fundamentales:

Primero por el conocido aumento de la supervivencia de los pacientes neoplásicos sometidos a resección en fase precoz ^{266, 268}, al haberse demostrado que a veces nódulos con características benignas han demostrado ser malignos al analizar la pieza de la toracotomía ^{62, 102, 280}.

En segundo lugar, porque aún tratándose de una lesión benigna, se han descrito también casos en que se desarrolla un carcinoma sobre un nódulo primitivamente benigno o sobre una cicatriz (scar cancer) ^{26, 52, 76, 134, 209, 222, 242, 268, 284}. Está comprobado que entre los carcinomas que se desarrollan sobre una cicatriz, el tipo histológico predominante es el adenocarcinoma, no influyendo en su supervivencia el que se desarrolle sobre una cicatriz preexistente o no. ¹⁸⁹

De todas formas, la tendencia actual, tendente a ahorrar toracotomías innecesarias, hace aconsejar a la mayoría de los autores evitar o retrasar la toracotomía en pacientes con lesiones altamente sospechosas de benignidad, aunque siempre sometidas a una vigilancia adecuada para detectar precozmente mínimas variaciones en las características del nódulo ^{59, 88, 89, 90, 165, 181, 236}.

V.3.2 NEOPLASIAS BENIGNAS

Los tumores benignos constituyen un grupo con incidencia irregular dentro de las causas de nódulos pulmonares solitarios (NPS) dependiendo de los trabajos consultados, oscilando entre el 6-7% de los estudios de Martín Escribano et al ¹⁶⁶, de Higgins et al ¹¹⁸ y de Steele ²⁵⁶, el 8% de Davis et al ⁶⁹, el 11.7% de Ray et al ²¹⁹, el 13.8% de Toomes et al ²⁶⁸, llegando incluso hasta el 15% de Salvatierra et al ²³⁶ ó el 16% de Hood et al ¹²².

De forma global podemos decir que solo son benignos alrededor del 5% de los tumores pulmonares ²¹¹.

En nuestro estudio hemos obtenido una incidencia algo inferior a estas cifras, exactamente un 4% del total de nódulos estudiados, aunque hemos de hacer la salvedad de que existe en nuestro trabajo un elevado porcentaje de nódulos con características benignas de los que no disponemos de diagnóstico histológico y que indudablemente, de haber sido sometidos a toracotomía, habrían aumentado este porcentaje.

Hemos diagnosticado a 2 pacientes de hamartoma, uno de histiocitoma y el último de schwannoma.

A continuación analizamos las peculiaridades de cada uno de ellos

V.3.2.1 HAMARTOMA:

Su elevada incidencia lo hace destacar con nitidez sobre los demás, pues llega a constituir por sí solo el 60% o más del total de neoplasias benignas de pulmón ^{211, 225, 236, 256}.

Denominado también condroadenoma, su etiopatogenia no está bien aclarada barajándose varias posibilidades ²²⁵:

a) que se tratara de malformaciones congénitas originadas a partir de restos embrionarios

b) que estuviera originado por una hiperplasia de estructuras bronquiales normales

c) que se tratara de verdaderas neoplasias derivadas del mesénquima, más concretamente del tejido conectivo de la pared bronquial, de contenido mixto en el que suele predominar el cartilago sobre otros tejidos (fibroso, graso, mixoide ú óseo) ²⁴

d) que fuera la expresión de un simple proceso inflamatorio crónico.

Su incidencia es algo superior en el varón en proporción 2:1 ó 3:1 ^{225, 236}, siendo la edad más frecuente de presentación entre los 40-60 años, aunque hay también algún caso descrito en la infancia ²²⁵.

Suele presentarse como una lesión pulmonar única menor de 6 cms. de diámetro, aunque a veces son múltiples ¹⁸⁶; con depósitos cálcicos en el 20% de las ocasiones, a veces adoptando el aspecto en "palomitas de maíz", que durante algún tiempo se ha considerado patognomónico de esta entidad. Su ubicación es fundamentalmente periférica ²²⁵, siendo bastante más rara la localización endobronquial ^{111, 170, 249} que no llega al 10% del total.

Su descubrimiento suele ser casual ^{204, 246} ya que de forma habitual su presencia no condiciona síntomas torácicos. Tienen un crecimiento generalmente lento, que puede cifrarse entre 1 y 5 mm. por año, aunque se ha comunicado algún caso de desarrollo mucho más rápido ²³².

Los 2 pacientes que recogemos en nuestra casuística, uno de cada sexo, tenían edades de 62 y 63 años. Los nódulos medían 2.3 y 2.7 cms. respectivamente, localizados periféricamente en lóbulos inferiores, uno en el izquierdo y otro en el derecho. No estaban calcificados. En uno de ellos se pudo comprobar un lento crecimiento, con tiempo de duplicación del volumen de aproximadamente 800 días.

En ambos casos el diagnóstico se estableció mediante toracotomía, realizándose tumorectomía en las dos ocasiones.

En estos casos, la posibilidad de malignización que ha sido demostrada en algunas ocasiones ^{203, 232} y la duda diagnóstica ante un nódulo que crece aunque sea lentamente, en un grupo de enfermos con edad propicia para el desarrollo de una neoplasia maligna pulmonar, hace que la mayoría de autores recomienden el tratamiento quirúrgico de estos procesos ^{92, 211, 225, 235}, que no suelen ser diagnosticados de modo previo a la toracotomía.

V.3.2.2 NEURILENOMA O SCHWANOMA:

Los tumores de origen neurogénico son de rara localización intratorácica, y suelen asentar a nivel del mediastino¹⁷⁵. Su presentación como nódulo pulmonar solitario (NPS) es aún más infrecuente y depende de su localización en un nervio periférico, lo que ocurre aproximadamente en un 10% de los casos¹⁷⁵.

Dentro de la rareza de este tipo de tumor benigno, el schwanoma ó neurilenoma es el de más frecuente aparición, teniendo su origen en las células de Schwann ó en las células perineurales del nervio periférico²¹⁵. Es excepcional su malignización y tiene una incidencia algo superior en mujeres¹⁷⁵.

Nosotros tuvimos la oportunidad de estudiar a un varón de 68 años, con antecedentes de silicosis, a quién le fué detectada la lesión al realizarle radiografía de tórax por un proceso infeccioso agudo respiratorio. No disponíamos de radiografías anteriores con las que comparar estos hallazgos.

La lesión medía 5.3 cms. de diámetro, era de bordes bien definidos, se localizaba en lóbulo superior derecho (LSD) y no presentaba depósitos cálcicos, por lo cual se sospechó un origen maligno. La citología de esputo mostró células con atipias altamente sugerentes de carcinoma pulmonar (falso positivo). La broncoscopia no mostró alteraciones y no se apreciaron atipias en el broncoaspirado (BAS).

La toracotomía y extirpación de la lesión permitió efectuar el diagnóstico de neurilenoma.

V.3.2.3 HISTIOCITOMA:

También denominado xantoma, fibroxantoma, xantogranuloma, pseudotumor inflamatorio y granuloma de células plasmáticas, es un tumor caracterizado por la proliferación localizada y benigna de células plasmáticas, con elementos reticuloendoteliales y formas plasmocitoides intermedias. Su origen es desconocido.

Su incidencia es baja, descubriéndose habitualmente de forma casual, aunque en alguna ocasión puede ser sintomático, produciendo especialmente tos y en menor medida expectoración hemoptoica y dolor torácico. Es frecuente que aparezca en pacientes jóvenes, incluso en edad pediátrica ²¹, 100, 218.

Nuestro caso era un varón de 28 años que consultó por la aparición reciente de hemoptisis y dolor torácico, que como hemos visto no constituyen la forma habitual de presentación. La tumoración medía 4.6 cms. de diámetro, localizada en lóbulo inferior izquierdo (LII). Aunque se sospechó fuertemente la posibilidad de que se tratara de una tumoración benigna, el diagnóstico de certeza, como suele pasar en la mayoría de casos, se efectuó mediante toracotomía ¹⁴³.

En nuestro enfermo no existía osteoartropatía hipertrófica como ha sido comunicado por algunos autores como Bates y Hull ²¹, que incluso han apreciado una disminución de la misma tras la extirpación del tumor.

El pronóstico de estas lesiones es excelente tras la resección; incluso algún autor como Mandelbaum et al ¹⁶¹, no creen imprescindible la resección de la lesión, siempre que exista una biopsia satisfactoria que garantice el diagnóstico histológico de certeza. El paciente que aquí comunicamos permanece asintomático 3 años después de la intervención.

V.3.3 NODULOS INFECCIOSOS.

En el presente estudio se demostró el origen infeccioso en 12 pacientes portadores de un nódulo pulmonar solitario (NPS), representando pues un importante 12% del total de la muestra; independientemente del posible origen tuberculoso de un porcentaje indeterminado de los granulomas en que no dispusimos de un diagnóstico de certeza.

Dentro de este grupo se sitúa a la cabeza el quiste hidatídico con 5 casos, seguido muy de cerca por las infecciones micóticas en 4 ocasiones, neumonías bacterianas redondeadas en otros 2 pacientes y por último un absceso por gérmenes anaerobios.

Vamos a analizar brevemente cada uno de estos subgrupos.

V.3.3.1 QUISTE HIDATIDICO:

La afectación pulmonar por la tenia equinococo es en España una causa frecuente de lesión única redondeada pulmonar, de tal forma que en algunos trabajos nacionales alcanza el 20% del total de los nódulos intervenidos ^{166, 236}. Por el contrario en Centroeuropa su incidencia es mucho menor ²⁶⁸, siendo prácticamente inexistente en Estados Unidos ^{118, 213, 256}.

Hemos incluido en este trabajo a 5 pacientes, 3 varones y 2 mujeres, diagnosticados de hidatidosis pulmonar, lo que representa en nuestro caso solo un 5% de la casuística, inferior a las cifras ya mencionadas del 20% de otros trabajos nacionales en zonas con mayor incidencia de esta patología infecciosa ^{166, 236}.

La edad media fue de 63.2 años, con límites de 42 y 78 años.

Las lesiones fueron descubiertas en 2 casos al presentar el paciente síntomas derivados de la complicación del quiste (fiebre, tos, dolor de costado), en un caso al presentar una neumonía bacteriana del pulmón contralateral, en otra ocasión por la existencia de un dolorimiento de larga evolución en la pared torácica próxima al quiste, y en el último caso al efectuarse una radiografía de tórax a raíz de un traumatismo torácico.

Analíticamente, en 3 ocasiones apareció eosinofilia periférica mayor del 10%. También en 3 pacientes estaba elevada la VSG. La serología mediante hemaglutinación indirecta fue positiva en 4 casos (80%), siendo negativa en uno de los quistes complicados. Este porcentaje de falsos negativos se corresponde con el comunicado por otros autores como Ales Reinlein²⁹ y Beggs²⁸, probablemente en relación con la menor antigenicidad de los quistes de localización pulmonar respecto de los hepáticos^{23e}.

Radiológicamente, 2 quistes estaban localizados en lóbulo superior derecho (LSD), uno en lóbulo inferior derecho (LID), en el superior izquierdo (LSI) y en el inferior izquierdo (LI). Su diámetro medio fue el mayor de todos los grupos etiológicos (4.94 ± 0.81 cms.), con rango de 3.6 a 5.8 cms, y reseñando que 4 de ellos (80%) superaban los 5 cms. de diámetro mayor. Estos datos se corresponden fielmente con los reportados por otros autores^{23e}. En todos los casos el borde de la lesión estaba bien definido y solo uno mostraba una imagen hipodensa en su interior. Ninguno de los pacientes proporcionó una radiografía previa.

La fibrobroncoscopia solo mostró en un paciente una compresión bronquial extrínseca.

La tomografía prácticamente no aportó datos en ninguno de los casos, mientras que la TAC demostró en todos ellos la naturaleza quística de la lesión.

Fueron intervenidos quirúrgicamente 4 pacientes (80%), efectuando en todos los casos quistectomía. El quinto enfermo se negó a efectuar tratamiento quirúrgico. Uno de los pacientes intervenido por un quiste complicado falleció dentro de los 30 días siguientes a la intervención.

Como resumen, podemos decir que esta patología debemos tenerla en cuenta ante nódulos de gran tamaño, de bordes muy bien definidos, y acompañados de eosinofilia periférica. La fibrobroncoscopia es de escasa utilidad, mientras que la TAC revela la naturaleza quística de la lesión. La serología de hidatidosis mediante inmunofluorescencia indirecta permite confirmar el diagnóstico en un elevado porcentaje de casos.

V.3.3.2 MICOSIS.

Las infecciones pulmonares por hongos está sufriendo un importantísimo aumento en los últimos años como consecuencia directa de dos hechos incuestionables: el primero es el notable volumen de pacientes inmunodeprimidos por tratamientos quimioterápicos, fundamentalmente antineoplásicos, al haberse introducido una gama amplia de fármacos que permiten aumentar la supervivencia de enfermos neoplásicos. En segundo lugar, la enorme extensión en la última década de la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), que ha permitido el desarrollo de cuadros infecciosos que hasta entonces tenían una incidencia mínima.

Nosotros hemos podido estudiar en este tiempo a 4 pacientes con infecciones micóticas, cada uno de etiología diferente como exponemos a continuación:

1) Candidiasis: la primera paciente, de 64 años, estaba en tratamiento con 60 mgrs./día de prednisolona por un edema de papila, apareciéndole un cuadro de tos, fiebre y dolor torácico, y acompañándose en la radiología de tórax de un nódulo único de 1.5 cms. de diámetro en LSI, de borde irregular. La evolución inicial con antibioterapia de amplio espectro fue mala, no mejorando su proceso. En el esputo y broncoaspirado (BAS) realizados se comprobó la presencia de *Cándida albicans*, con una excelente respuesta clínica al Ketoconazol (200 mgrs orales cada 12 horas), desapareciendo la lesión pulmonar en 5 días.

2) Aspergilosis: Una segunda paciente de 33 años, diagnosticada de púrpura trombopénica esencial, igualmente en tratamiento prolongado con dosis elevadas de prednisona, presentó un episodio agudo de fiebre y dolor torácico, con una imagen radiológica de 2.5 cms. de diámetro mayor localizada en LSI y con pequeño derrame pleural homolateral. Igualmente y ante la sospecha de infección micótica, el estudio de esputo y broncoaspirado mostró la existencia de hifas de *Aspergillus*. Fue tratada con Anfotericina B con resolución del cuadro.

No es frecuente esta forma de presentación, pues habitualmente el *aspergillus* suele asentar sobre cualquier cavidad estéril en comunicación con los bronquios, que en el 73% de los casos es de origen tuberculoso¹²⁵, precisando en numerosas ocasiones la intervención quirúrgica⁹¹, la cual se sigue en un porcentaje elevado de casos de complicaciones postoperatorias como fístulas broncopulmonares, hemorragias etc.²³¹. Se ha intentado por ello en pacientes de alto riesgo el tratamiento con antimicóticos vía endobronquial^{15, 210} ó endocavitaria¹¹³.

3) Actinomicosis: Al tercer paciente, varón, de 52 años de edad, con un episodio reciente de tromboembolismo pulmonar, le fue detectado una

imagen nodular y única de 3.2 cms. en LSI, cuyo diagnóstico de certeza precisó la realización de una toracotomía, efectuando una resección en cuña de la lesión. El estudio histológico fué compatible con una actinomicosis, realizando tratamiento penicilínico durante los 4 meses siguientes.

La actinomicosis pulmonar es hoy una patología infrecuente por la mejora de la higiene bucal y el aumento en la utilización de antibióticos. En un 20% de casos la forma de presentación es un nódulo pulmonar solitario como el que nos ocupa, que se suele localizar en campos medios e inferiores (K-8). Son más frecuentes las localizaciones cervicofacial y abdominal (cecal) ^{65, 176}.

4) Mucormicosis: El último paciente de este subgrupo, también varón y de 56 años, con antecedentes de etilismo importante y sometido en fechas recientes a 3 intervenciones quirúrgicas tras un accidente de tráfico, consultó por hemoptisis y dolor torácico. En la radiografía de tórax se detectó una lesión de 4 cms. de diámetro, localizada en lóbulo superior izquierdo (LSI), con signo del menisco aéreo. Tras la broncoscopia, en la que no se obtuvieron datos diagnósticos, presentó una hemoptisis masiva que obligó a efectuar toracotomía de urgencia, en la que se realizó lobectomía superior izquierda. El estudio histológico de la lesión permitió establecer el diagnóstico de mucormicosis.

Esta infección causada por hongos del género mucorales se está diagnosticando con una frecuencia creciente, aunque aún podemos considerarla bastante infrecuente ¹²⁴. Histológicamente se caracteriza por una invasión vascular por hifas características, con necrosis isquémica e infartos hemorrágicos ²⁷. Los cultivos de muestras orgánicas suelen ser negativos y la serología tiene poca rentabilidad diagnóstica. En ausencia de tratamiento

este cuadro es invariablemente mortal, por lo que está indicada la cirugía asociada ó no a antifúngicos ^{29, 114, 254}.

Es excepcional su aparición en pacientes sin patología de base, y se suele asociar a diabetes ¹⁹⁴, leucosis aguda ²⁵⁴, neoplasias, injertos de órganos, tratamiento inmunosupresor, quemaduras extensas ²⁷, ó como en nuestro caso a intervenciones quirúrgicas múltiples ²⁷. Ultimamente se comunican casos en asociación con drogadicción e intoxicaciones severas ⁷⁴, fracaso multiórgano ¹⁷ etc.

El modo habitual de contagio es la inhalación de esporas. La forma de presentación pulmonar es indistinguible de otras neumonias por hongos, manifestándose habitualmente como un infiltrado periférico con tendencia a la cavitación y sin derrame pleural ^{19, 32}. Con relativa frecuencia se ha descrito el signo del menisco aéreo ⁸⁴, que se había asociado casi de forma patognomónica con la aspergilosis pulmonar ⁶⁶; su presencia en el caso que aquí describimos nos hizo sospechar este diagnóstico.

En conclusión, la variedad etiológica en nuestros 4 pacientes nos ha de poner alertas sobre el rápido incremento que estamos apreciando de las infecciones por hongos en cualquier nivel del organismo y concretamente pulmonar.

Nos ha sorprendido el hecho de que en todos los pacientes de este subgrupo, la lesión se localizara en lóbulo superior izquierdo (LSI), pues aunque ha sido comunicado que tienen mayor predilección por los lóbulos superiores ¹⁹⁵, no se ha encontrado ninguna diferencia similar a la nuestra, y que dada la escasez de la muestra, en principio debemos atribuir al azar.

En cuanto al origen infeccioso por hongos, fue sospechado en los dos primeros pacientes por la brevedad de la evolución y el pertenecer a

grupos de riesgo. En el tercer paciente no se sospechó el origen del nódulo, mientras que el cuarto fué diagnosticado de forma errónea preoperatoriamente de aspergiloma.

V.3.3.3 NEUMONIAS REDONDEADAS:

La posibilidad de que un proceso bacteriano agudo del parénquima pulmonar origine un foco redondeado de densidad homogénea ha sido ya anteriormente notificado por otros autores ^{11, 255, 259}, denominándoseles neumonias redondeadas o esféricas, en las que debe efectuarse diagnóstico diferencial con procesos neoplásicos.

Suelen incidir mas frecuentemente en niños ²²⁸, constituyendo solo un pequeño porcentaje del total de neumonias ¹¹, siendo los gérmenes más comunmente reponsables la *Klebsiella pneumoniae* ⁸¹, *Diplococcus pneumoniae* ¹¹ y *Haemophilus influenzae* ²⁵⁵, aunque en un número considerable de casos no es posible identificarlo.

A lo largo de los 4 años que duró este trabajo, pudimos estudiar a 2 pacientes varones con un nódulo pulmonar único, de 3.1 y 3.5 cms de diámetro respectivamente, de bordes irregulares, comprobándose en ambos que se trataba de una neumonia aguda, una de ellas por estreptococo viridans, que se identificó a partir de la muestra del broncoaspirado, mientras en la otra no pudo lograrse identificar el germen causal.

Ambos procesos cursaron de forma aguda con fiebre, tos, dolor de costado, VSG elevada etc, y en los dos disponiamos de radiografías anteriores en las que no existían las lesiones actuales. La evolución fué satisfactoria tras tratamiento con antibioterapia de amplio espectro en un caso y según el antibiograma en el segundo caso, desapareciendo totalmente ambas imágenes.

V.3.3.4 ABSCESO:

El absceso pulmonar es otro proceso reconocido de antiguo como causa de imagen nodular solitaria en pulmón^{75, 82}. Nosotros hemos estudiado a un paciente de 30 años, con antecedentes de etilismo y tabaquismo importantes, con boca séptica, y que nos consultó por hemoptisis. En la radiografía de tórax apareció un nódulo de 3 cms. de diámetro en lóbulo superior derecho (LSD), de bordes definidos, apreciándose en la tomografía la existencia de una pequeña cavitación. En la fibroscopia existían signos inflamatorios en el bronquio del LSD, creciendo en la muestra del broncoaspirado un germen anaerobio. El tratamiento con clindamicina y tobramicina fue curativo.

V.3.4 MISCELANEA.

En este grupo heterogéneo mencionamos brevemente a 4 pacientes con nódulo pulmonar de otras etiologías, a los que pasamos revista continuación.

1) Derrame pleural encapsulado: Se demostró en un paciente con antecedentes de miocardiopatía congestiva, con una lesión de 4.1 cms. de diámetro contactante con pleura. Se sospechó este diagnóstico que fué confirmado mediante punción torácica.

Es ésta una causa descrita aunque infrecuente de nódulo pulmonar solitario.⁸²

2) Cuerpo extraño: Asistimos a una enferma senil, con antecedentes de broncopatía crónica, que sufrió un episodio brusco de disnea y tos mientras comía. A las 48 horas, la aparición de fiebre motivó su consulta, apreciándose en la radiología una lesión redondeada de 2 cms. de diámetro en LID. La broncoscopia permitió visualizar un cuerpo extraño que pudo ser extraído fraccionadamente y cuyo análisis confirmó que se trataba de restos alimenticios a medio digerir.

Esta posibilidad de un cuerpo extraño endobronquial debemos tenerla en cuenta especialmente en niños y ancianos con sus facultades intelectivas deterioradas.

3) Fístula arteriovenosa: Es una causa también infrecuente de nódulo pulmonar solitario (NPS) y cuyo diagnóstico de certeza precisa de una arteriografía. Habitualmente es de origen congénito y en relación con el Síndrome de Rendu-Osler-Weber ó telangiectasia hemorrágica familiar, como ocurría en el caso que estudiamos.

El motivo de consulta fue la aparición de hemoptisis, descubriéndose en la radiología una lesión ovalada, de borde irregular y de

2 cms. en LID. Dada la presencia de numerosos angiomas en mucosa oral, se sospechó que se tratara de una fístula arteriovenosa (fístula AV). En la radioscopia pudimos apreciar una reducción importante de su tamaño con la maniobra de Valsalva. No se efectuó angiografía por negativa de la paciente.

4) Nódulo silicótico: Un paciente de 63 años, con antecedentes de silicotuberculosis, que consultó por hemoptisis, presentaba un nódulo único en LSI, de 2.5 cms. de diámetro. Se dudó de su origen y no se pudo descartar que se tratara de un carcinoma, apreciándose en la TAC la existencia de una pequeña calcificación central que no se había detectado mediante la radiología convencional, y varias adenopatías hiliares. En la fibroscopia se visualizó una compresión extrínseca del bronquio lobar superior izquierdo.

Fue sometido a toracotomía, siendo el diagnóstico histológico de nódulo silicótico, sin evidencia de células neoplásicas.

VI: CONCLUSIONES

VI CONCLUSIONES

1.- La actitud diagnóstica y terapéutica ante un nódulo pulmonar solitario (NPS) constituye una problemática no aclarada totalmente en la actualidad a pesar de los grandes avances tecnológicos.

2.- En nuestro medio, la incidencia de nódulos solitarios pulmonares (NPS) ha sido del 1.44 % del total de radiografías realizadas a lo largo de estos 4 años, siendo elevado el porcentaje de lesiones de naturaleza maligna (38%), especialmente a expensas del carcinoma pulmonar, a pesar de incluir en nuestra casuística todos los pacientes cuyas lesiones pulmonares cumplían los criterios diagnósticos, sin efectuar ningún tipo de exclusión previa.

3.- No hemos registrado por el contrario, el aumento de la incidencia del carcinoma pulmonar en mujeres, que ha sido comunicada en países industrializados de Occidente, y que atribuimos entre otras causas a la menor incidencia de tabaquismo de la mujer en nuestra comarca.

4.- Conservan aún su validez los parámetros radiológicos que tradicionalmente se vienen asociando a la naturaleza maligna ó benigna de la lesión, especialmente la presencia de depósitos cálcicos, la estabilidad de la lesión durante más de 2 años, la buena definición de los márgenes y un tamaño inferior a los 2 cms. de diámetro en las lesiones de naturaleza benigna. Se asociaron con lesiones malignas la irregularidad del borde y el tamaño mayor de 4 cms.

5.- Los criterios clínicos tienen un valor muy relativo de cara al diagnóstico, por la elevada incidencia en nuestra comarca de silicosis y tuberculosis. Se asociaron a la benignidad del nódulo la ausencia de síntomas y la edad menor de 40 años, mientras las lesiones malignas se asociaron al sexo varón, a la tos, al dolor torácico y a la presencia de un síndrome constitucional.

6.- La fibrobroncospia permite el diagnóstico de certeza en un elevado número de nódulos malignos primarios (74.07%). Por el contrario en lesiones de estirpe benigna su rentabilidad es escasa de cara a establecer el diagnóstico de certeza del nódulo, radicando su importancia en el despistaje de un carcinoma pulmonar.

7.- En nuestro estudio, las mayores posibilidades de supervivencia en los pacientes con carcinoma pulmonar se dan en aquellos en que pudo efectuarse la resección quirúrgica de la tumoración.

8.- Destacamos la necesidad de efectuar un estudio completo en los pacientes con carcinoma extrapulmonar conocido en los que aparece un NPS, no aceptando en ningún caso su origen metastásico sin confirmación histológica.

9.- Según nuestros resultados parece aconsejable una actitud diagnóstica agresiva por sospechar su malignidad, en todo nódulo pulmonar no calcificado que aparezca en varones mayores de 50 años, con diámetro superior a 4 cms, de bordes irregulares, y en el que se demuestre un rápido crecimiento.

10.- Por el contrario proponemos una actitud conservadora en nódulos descubiertos en pacientes jóvenes, asintomáticos, con lesiones calcificadas, de pequeño tamaño (< 2 cms.), y de bordes definidos. En ellos, efectuaremos controles radiológicos periódicos para confirmar la estabilidad de la lesión durante al menos 2 años, tras lo cual, si se mantiene inalterada, aceptaremos su benignidad.

VII: BIBLIOGRAFIA

1. ADEBONOJO S.A.; Evaluation and management of solitary pulmonary nodules. Am. Surg. 1.975, 41 : 306-813.
2. ADKINS P.C., WESSELHOEFT C.W., NEWMAN W. and BLADES B.; Thoracotomy on the patient with previous malignancy: metastasis or new primary. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.968, 56 : 351-361
3. ADLER O.B., ROSENBERGER A. and PELEG H.; Fine-needle aspiration biopsy of mediastinal masses. Evaluation of 136 experiences. A.J.R. 1.983. 140 : 893-896.
4. AGUD APARICIO J.M., MUNIZ SAITUA J., RUIZ TELLEZ A. et al.; Prueba de la tuberculina: errores en la inyección y lectura del Mantoux. Valoración de un adiestramiento. Med. Clin. (Barc.) 1.985, 84 : 814-818.
5. AGUSTI A., ESTAPE J., GRAU J.J., et al. ; Análisis de 163 casos de cáncer primitivo de pulmón. Arch. Bronconeumol. 1.979, 15 : 7-10
6. AGUSTI VIDAL A., ESTOPA MIRO R., MARIN PEREZ A., PICADO VALLES C., RODRIGUEZ ROISIN R. y SANCHEZ LLORET J.; Exploraciones endoscópicas y otros métodos de obtención de muestras. En Neumología Clínica. Ediciones Doyma S.A.. Barcelona 1.982. 1ª Edición. 52-67.
7. AISNER J. and WIFRNIK P.H.; Malignant mesotheliomas: current status and future prospects. Chest 1.978. 74 : 438-444.

8. ALAZRAKI N.P., RAMSDELL J.W., TAYLOR A., FRIEDMAN P.J., PETERS R. M. and TISSI G.M.; Reliability of Gallium scan and chest radiography compared to mediascopy for evaluating mediastinal spread in lung cancer. Am. Rev. Respir. Dis. 1.978, 117 : 415-420.
9. ALBS REINLEIN J.M., FERNANDEZ LOZANO F. y SORIANO GARCIA F.; Diagnóstico inmunológico de la hidatidosis. Rev. Clin. Esp. 1.978, 149: 353-356.
10. ALLER ALVAREZ J. L., REBOTO RODRIGUEZ A. D., OVELAR ARRIBAS Y., HERNANDEZ GARCIA E. y CENA CALLEJO R.; Regresión espontánea de metástasis pulmonar de carcinoma de vejiga. Arch. Bronconeumol. 1.986, 22 : 245-246.
11. AMADOR BARCIELA L., LLINARES MONDEJAR P., MARTIN EGANA M. T., VEREA HERNANDO H., FERREIRO ARIAS M. y FONTAN BUESO J.; Neumonías esféricas. Arch. Bronconeumol. 1.983. 19 : 155-158.
12. ANAYA A., MENENDEZ J. y FIGUERAS D.; Carcinosarcoma de pulmón. Un tumor de características morfológicas peculiares. Med. Ciin. (Barc.) 1.976. 66 : 140-143.
13. ANTMAN K.H.; Current concepts malignant mesothelioma. N. Engl. J. Med. 1.980. 303 : 200-202.
14. ARONBERG D.J. and SAGEL S.S.; High CT attenuation values of a benign pulmonary nodule. J. Comput. Assist. Tomogr. 1.981. 5 : 563-564.

15. ASLAM P. A., LARKIN J., EASTIDGE C. and HUGUES F.; Endocavitary infusion through percutaneous endobronchial catheter. Chest 1.970 57 : 94-96.
16. ASTUDILLO J., CONILL C., TEIXIDOR J., MARGARIT F. y SALVADOR L.; Resultados en el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón no oat-cell. Arch. Bronconeumol. 1.986. 22 : 259-263.
17. AZIZ S., MERRELL R.C. and EDWARDS M.F.; Mucormycosis in patients with multiple organ failure. Arch. Surg. 1.984. 119 : 1189-1191.
18. BAKER R. The role of percutaneous needle biopsy in the management of patients with peripheral pulmonary nodules. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.980. 79 : 161-162.
19. BARTHEM R.J., WATNICK M. and HERMAN P.G.; Roentgenographic finding in pulmonary mucormycosis. A.J.R. 1.973. 117 : 810-815.
20. BASTUS J.B. ¿Se consultar la bibliografía? Pasado, presente y futuro de la búsqueda de información biomédica. Med. Clin. (Barc.). 1.985. 85 : 625-627.
21. BATES T. and HULL O.H. Histiocytoma of de bronchus. Report of a case in a 6-year-old child. Am. J. Dis. Child. 1.958. 95 : 53-56.
22. BATESON E.M.; The solitary circumscribed bronchogenic carcinoma. A radiological study of 100 cases. Br. J. Radiol. 1.964. 37 : 598-607

23. BATESON E.M.; Analysis of 155 solitary lung lesions illustrating the differential diagnosis of mixed tumours of the lung. Clin. Radiol. 1.965. 16 : 51-65.
24. BATESON E. M.; So-called hamartoma of the lung, a true neoplasm of fibrous connective tissue of the bronchi. Cancer 1.973. 31: 1.458-1.467.
25. BEGGS I.; The radiology of hydatid disease. A. J. R. 1.985. 145: 639-648.
26. BELL-THOMSON J., MISSIER P. and SOMMERS S.C.; Lung carcinoma arising in bronchopulmonary sequestration. Cancer 1.979. 44 : 334-339.
27. BERENQUER BERENQUER J., MAESTRE VERA J., MARTINEZ MARTINEZ R., VILLACORTA PATIÑO J., GUERRA MOYANO J.L. y DIAZ MEDIAVILLA J.; Mucormicosis pulmonar complicando una leucemia aguda en recaída. Una curación quirúrgica. Med. Clin. (Barc.) 1.986, 87 : 805-808.
28. BERGER R. L., DARGAN E. L. and HUANG B. L.; Dissemination of cancer cells by needle biopsy of the lung. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.972. 63 : 430-432.
29. BERNS J. S., LEDERMAN M. M. and GREENE B. M.; Nonsurgical cure of pulmonary mucormycosis. Am. J. Med. Sci. 1.984, 287 : 42-44.

30. BERQUIST T. H., BAILEY P. E., CORTESE D. A. et al; Transthoracic needle biopsy. Accuracy and complications in relation to location and type of lesion. *Mayo Clin. Proc.* 1.980, 55 : 475-481.
31. BEZALEL W. , MENASCHE R. and MORRIS J. ; Lung metastatic choriocarcinoma: chemotherapy lobectomy. *Chest* 1.973, 63: 6-10.
32. BIGBY T. D., SEROTA H. L., TIERNEY L. M. and MATTHAY M. A.; Clinical spectrum of pulmonary mucormycosis. *Chest* 1.986, 82 : 435-439.
33. BORGESKOV S. and FRANCIS D.; A comparison between fine-needle biopsy and fiberoptic bronchoscopy in patients with lung lesions. *Thorax* 1.974, 29 : 352-354.
34. BOWEN T. E., ZAJTCHUK R. M., GREEN D. C. and BROTT W. H.; Value of anterior mediastinotomy in bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1.978, 76 : 269-271
35. BRETT G. Z.; Earlier diagnosis and survival in lung cancer. *Br. Med. J.* 1.969. 4 : 260-265.
36. BUELL P. E.; The importance of tumor size in prognosis for resected bronchogenic carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 1.971, 3 : 539-551.
37. BUTLER A.R., LEO J.S., LIN J. P. et al.; The value of routine cranial computed tomography in neurologically intact patients with primary carcinoma of the lung. *Radiology* 1.979, 131 : 399-401.

38. CACERES J.; Técnicas de radiología intervencionista y su aplicación
Med. Clin. (Barc.) 1.983, 81 : 634-639.
39. CAHAN W. G.; Lung cancer associated with cancer primary in other
sites. Am. J. Surg. 1.955, 89 : 494-507.
40. CAHAN W. G. ; Multiple primary cancer one of which is lung. Surg.
Clin. North Am.. 1.969, 49 : 323-325.
41. CAHAN W. G. ; Excision of Melanoma metastases to lung: Problems in
diagnosis and management. Ann. Surg. 1.973, 178 : 703-709.
42. CAHAN W. G., CASTRO E. B. and HADJU S. I.; Significance of a solitary
lung shadow in patients with colon carcinoma . Cancer 1.974,
33 : 414-421.
43. CAHAN W.G. and CASTRO E.B.; Significance of a solitary lung shadow
in patients with breast cancer. Ann. Surg. 1.975, 187: 241-244.
44. CAHAN W.G.; Multiple primary cancer of the lung, esophagus and other
sites. Cancer 1.977, 40 : 1.954-1.960.
45. CAHAN W.G., SHAH J.P. and CASTRO E.B.; Benign solitary lung lesions
in patients with cancer. Ann. Surg. 1.978, 187 : 241-244.

46. CALLEJAS M.A., SALVADOR A., HERRANZ M., AYUSO C. y SANCHEZ LLORET J.
Tomografía computadorizada de tórax y gammagrafía pulmonar con
citrato de galio 67 en la determinación del estadio del carcinoma
broncogénico. Med. Clin. (Barc.). 1.987, 89 : 669-674.
47. CAMPO MATIAS F. DEL, CARRETERO SASTRE J. L., PAREDES ARRANZ C.,
RODRIGUEZ PASCUAL L., PUJO GIL M. y BLANCO CABERO M.; Rentabilidad
de la tomografía axial cerebral en el estadiaje inicial del
carcinoma broncogénico, Arch. Bronconeumol. 1.986, 22 : 71-74.
48. CAMUÑEZ F., LAFUENTE J., GALLAR P., GUEMBE P. y ECHENAGUSIA A.;
Nódulo pulmonar solitario. PAR (patología del Aparato Respiratorio),
1.975, nº 40, 59-73.
49. CANN C.E., GAMSU G, BIRNBERG F.A. et al.; Quantification of calcium
in solitary pulmonary nodules using single-and dual-energy CT.
Radiology 1.982, 145 : 493-496.
50. CANTO A., BLASCO E., CASILLAS M. et al.; Thoracoscopy in the
diagnosis of pleural effusion. Thorax 1.977, 32 : 550-554.
51. CARBAJO M., ORTEGA F. J., HERNANDEZ M., TORRE W. y ONDIVIELA R.
Mesotelioma fibroso localizado: ocho casos. Arch. Bronconeumol.
1.984, 20 : 229-233.
52. CAVIN E.; Hamartoma of the lung. J. Thorac. Surg. 1.953, 35:816.

53. CAYLA J.A., ALEGRE J., CANALS P., VALLADARES L.C., CUROMINAS M. y TORRES J.M.; Módulo pulmonar solitario. JANO 1.983, Nº 567, 83-94.
54. CINTI D. and HAWKINS H.B.; Aspiration biopsy of peripheral pulmonary masses using real-time sonographic guidance. A. J. R. 1.984, 142 : 1.115-1.116.
55. COHEN M., SLABAUGH R. and SMITH J.A.; Unusual non-metastatic nodules in the lungs of children with cancer. Can. Radiol. 1.982, 33: 57-59.
56. COHEN S. L., GALE A. M. and LISTON H. E.; Report of a pilot study on non-calcified discrete pulmonary coin lesions in a coccidioidomycosis endemic area. Ariz. Med. 1.972, 29 : 40-42.
57. COLL R., ALBEROLA C, PADILLA J, MAYAYO E. y MARCO V.; Un caso de carcinosarcoma de pulmón. Revisión de la literatura. Arch. Bronconeumol. 1.981, 17 : 79-82.
58. COLLINS V. P., LOEFFLER R. K., and TAVEY H.; Observations on growth rates of human tumors. Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. 1.956, 76 : 983-1.000.
59. COMITE Internacional de Editores de Revistas Médicas. Normas uniformes para los originales enviados a las revistas biomédicas Med. Clin. (Barc.) 1.985, 84: 184-188.

60. CONDE J. M., CONTRERAS F., MORENO A. et al.; Melanoma maligno en España. Estudio clinicopatológico cooperativo de 513 casos. Med. Clin. (Barc.), 1.987, 88 : 529-533.
61. CORTESE D.A. and McDOUGALL J. C.; Biopsy and brushing of peripheral lung cancer with fluoroscopic guidance. Chest 1.979, 75 : 141-145
62. CORTESE D.A.; Solitary pulmonary nodule. Observe, operate or what?. Chest 1.982, 81 : 662-664.
63. COX J.D. and YESNER R.A.; Adenocarcinoma of the lung: recent results from Group. Am. Rev. Respir. Dis. 1.979, 120 : 1.025-1.029.
64. CROW J., SLAVIN G. and KREEL L.; Pulmonary metastasis: A pathologic and radiologic study. Cancer. 1.981, 47 : 2595-2602.
65. CRUZ RIOS J. DE LA, PACHECO GALVAN A., OTEO OCHOA L., FOGUE L. y SUEIRO A.; Actinomicosis pulmonar primitiva. A propósito de un caso. Med. Clin. (Barc.) 1.98 , 80 : 172-174.
66. CURTIS A. M., WALKER-SMITH G. J. and RAWN C. E.; Air crecent sign of invasive aspergillosis. Radiology 1.979, 133 : 17-21.
67. CHANG A. E., SCHANER E. G., CONKLE D.M., FLYE M.W., DOPPMAN J.L. and ROSENBERG S. A.; Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases. Cancer 1.979, 43 : 913-916.

68. DALTON W. T., ZOLLIKER A. S., McCAUGHEY W. T. E., JAQUES J. and CANNERSTEIN I. M.; Localized primary tumor of the pleura. An analysis of 40 cases. *Cancer* 1.979, 44 : 1.465-1.475.
69. DAVIS E. W., PEABODY J. W. Jr. and KATZ S.; The solitary pulmonary nodule: A ten-year study based on 215 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1.956, 32 : 728-771.
70. DOLL R. and HILL A. E.; Mortality in relation to smoking tenyears observations of British doctor. *Br. Med. J.* 1.964, 1: 1399-1410
71. DREVVATNE T. and FRIMANN-DAHL J.; Peripheral bronchial carcinomas: A radiological and pathological study. *Br. J. Radiol.* 1.961, 34: 180-186.
72. EDWARDS C. W., SAUNDERS A. M. and COLLINS F.; Mixed malignant tumors of the lung. *Thorax* 1.979, 34 : 629-634.
73. ENGZELL U., ESPOTI P. L., RUBIO C., SIGURDSON A. and ZAJICECK J.; Investigation of tumors spread in connection with aspiration biopsy. *Acta Radiol. (Diagn.) (Stockn.)* 1.971, 10 : 385-398.
74. ESPINOZA C. G. and HALKIAS D. G.; Pulmonary mucormycosis as a complication of chronic salicylate poisoning. *Am. J. Clin. Pathol.* 1.983, 80 : 508-511.

75. FELSON B.; Intersticio: Nódulos y quistes pulmonares. En "Radiología torácica". Capítulo 8. Editorial Científico-Médica. Barcelona. 1.978. 2ª Edición. 314-329.
76. FELSON B. and RALAISOMAY G.; Carcinoma of the lung complicating lipid pneumonia. A.J.R. 1.983, 141 : 901-907.
77. FERNANDEZ F., PUEYO J., HERNANDEZ L. et al.; Estudio comparativo de punción aspiración pulmonar con agujas de Chiba y trocar en 67 pacientes. Radiología 1.981, 23 : 129-132.
78. FERRUCI J. T., WITLENBERG J., MARGOLIES M. N. and CAREY R. W.; Malignant seeding of the tract after thin-needle aspiration biopsy. Radiology 1.979, 130 : 345-346.
79. FIELDING J. E.; Smoking: Health effects and control (first of two parts). N. Engl. J. Med. 1.985, 313 : 491-498.
80. FLETCHER E. C. and LEVIN D. C.; Flexible fiberoptic bronchoscopy and fluoroscopically guided transbronchial biopsy in the management of solitary pulmonary nodules. West. J. Med. 1.982, 136 : 477-483.
81. FRASER R. G. and WORTZMAN G.; Acute pneumococcal lobar pneumonia: the significance of nonsegmental distribution. J. Canad. Ass. Radiol. 1.959, 10 : 37-41.

82. FRASER R.G. and PARE J.A.P.; Nódulos pulmonares solitarios menores de 6 cm. de diámetro (lesiones numulares). En "Diagnóstico de las enfermedades del tórax". Salvat Editores SA. Barcelona, 1ª Edición 1.977. 413-425.
83. FREISE G. and LARIOS R.; Cell dissemination and implantation of neoplasm through biopsy and excision of malignant tumors. Dis. Chest 1.967, 52 : 485-489.
84. FUMADA H., MISAWA T., NAKAO S., SAGA T. and HATTORI K.I.; The air crescent sign of invasive pulmonary mucormycosis in acute leukemia Cancer 1.984, 53 : 2.721-2.723.
85. GARCIA DE LA OLIVA T.; La biopsia transtorácica y su utilidad clínica. Med. Clin. (Barc.). 1.983, 81 : 621-622.
86. GARCIA MARRON M., GALLO MARIN F., GARCIA MUÑOZ J.P. y VIEJO BANUELOS J.L.; Estudio de las técnicas de diagnóstico en cien pacientes con carcinoma bronquial. Arch. Bronconeumol. 1.986, 22 : 17-23.
87. GARCIA VILA J. H., MARTIN CAMAÑO M. A., SANTANA RODRIGUEZ F, GRAGERA TORRES F., VARELA DE UGARTE A. y FALCON VIZCAINO D.; Biopsia percutánea en el tórax con ultrasonografía de tiempo real. Rev. Clin. Esp., 1.986, 179 : 121-126.

88. GALI J.M., ALEGRET J., PUZO C., CASTELLA J., CACERES J. y CORNUDELLA R.; Valoración de la broncofibroscopia y de la punción transparietal en el diagnóstico del nódulo pulmonar solitario. Arch. Bronconeumol. 1.984, 20 : 253-255.
89. GARLAND L. H., COULSON W. and WOLLIN E.; The rate and growth and apparent duration of untreated primary bronchial carcinoma. Cancer 1.963, 16 : 694-707.
90. GARLAND L. H.; The rate and growth and natural duration of primary bronchial cancer. Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. 1.966, 96, 604-611.
91. GARVEY J., GRASINPOL P. H., WEISZ D. and KHAN F.; The surgical treatment of pulmonary aspergillomas. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.977, 74 : 542-547.
92. GIL ZURICALDAY C., VARA CUADRADO F. y GIL TURNER C.; Problemática de los hamartomas de pulmón. Arch. Bronconeumol. 1.980, 16:158-162.
93. GINSBERG R. J., HILL L. D., EAGAN R. T. et al.; Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.983, 86 : 654-658.

94. GIRITSKY A. S., ETCUBANAS E. and MARK J.E.D.; Pulmonary resection in children with metastatic osteogenic sarcoma. Improved survival with surgery, chemotherapy and irradiation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.978, 75 : 354-362.
95. GOBIEN R.P., SKUCAS J. and PARIS B.S.; CT-assisted fluoroscopically guided aspiration biopsy of central hilar and mediastinal masses. Radiology 1.981, 141 : 443-447.
96. GODWING J. D., SPECKMAN J. M., FRAM E. K. et al.; Distinguishing benign from malignant pulmonary nodules by computed tomography. Radiology. 1.982, 144: 349-351.
97. GODWING J.D.; The solitary pulmonary nodule. Radiol. Clin. North Am. 1.983, 21 : 709-721.
98. GOLDMEIER E.; Limits of visibility of bronchogenic carcinoma. Amer. Rev. Resp. Dis. 1.965, 91 : 232-235.
99. GOMEZ LORENZO F., LAMELA LOPEZ C., GARCIA VAZQUEZ P. y VILA RODRIGUEZ R.; Versatilidad de la mediastinoscopia paraesternal diagnóstica. Arch. Bronconeumol. 1.984, 20 : 239-244.
100. GOMEZ RIVAS B., ULL LAITA M. y ROMIN PIÑANA J. M.; Pseudotumor inflamatorio de pulmón en la infancia (histiocitoma). An. Esp. Ped. 1.976, 9 : 53-68.

101. GOOD C.A., HOOD R.T. and McDONALD J.R.; Significance of a solitary mass in the lung. A.J.R. 1.953, 70 : 543-554
102. GOOD C. A. and WILSON T. W.; The solitary circumscribed pulmonary nodule. Study of seven hundred five cases encountered roentgenologically in a period of three and one-half years. J.A.M.A. 1.958, 166 : 210-215.
103. GOOD C.A.; The solitary pulmonary nodule: A problem of management. Radiol. Clin. North Am. 1.963, 1 : 429-438.
104. GRACIA ROLDAN J. DE, VIDAL PLA R., CAPDEVILA MORELL J. et al.; Nódulo pulmonar solitario en el curso de melanoma maligno. A propósito de 4 observaciones. Arch. Bronconeumol. 1.983, 19 : 128-131.
105. GREGORIO M. A. DE, LOPEZ P., ROCA M., MARCO R., GARCIA E. y DUCE F.; Análisis del nódulo pulmonar solitario en pacientes con neoplasia conocida de localización extrapulmonar. Arch. Bronconeumol 1.985, 21 : 67-70.
106. GREGORIO M. A. DE, CONGET F., MARCO R., MAINAR A., AZUA J. y ROCA M.; La punción aspirativa transtorácica (PAT) como método diagnóstico en las enfermedades pulmonares. Arch. Bronconeumol. 1.985, 21 : 150-154.

107. GREGORIO M.A. DE, BELLO S., MARCO R., DUCE F., CONGET F. y SUAREZ F. J.; Punción aspirativa transtorácica con aguja fina en el diagnóstico de lesiones mediastínicas. Arch. Bronconeumol. 1.936, 22: 173-177.
108. GROMET M. A., OMINKY S.H., EPSTEIN W.L. and BLOISE M.S.; The thorax as the initial site for systemic relapse in malignant melanoma: a prospective survey of 324 patients. Cancer 1.979, 44 : 776-784.
109. GUERRA SANZ F. J.; La punción transtorácica. Arch. Bronconeumol. 1.986, 22 : 54.
110. GUTIERREZ FUENTES J.A.; Regresión espontánea de las metástasis de un carcinoma renal. Rev. Clin. Esp. 1.980, 158 : 163-166.
111. HANSEN B. F.; Intrabronchial polypoid hamartoma. Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 1.977, 11 : 273-274.
112. HASHIM S. W., BAUE A.D. and GEHA A.S.; The role of mediastinoscopy and mediastinotomy in lung cancer. Clin. Chest Med. 1.982, 3: 353-359.
113. HARGIS J. L., BONE R. C., STEWART J., RECTOR N. y HILLER F. CH.; Anfotericina intracavitaria en el tratamiento de los aspergilomas pulmonares sintomáticos. Am. J. Med. (Ed. Esp.) 1.980, 11: 193-198.

114. HAUCH T. W.; Pulmonary mucormycosis: another cure. Chest 1.977, 72 : 92-93.
115. HEITZMAN E. R.; Bronchogenic carcinoma: Radiologic-pathologic correlations. Semin. Roentgenol. 1.977, 12 : 165-174.
116. HEITZMAN E. R.; The role of computed tomography in the diagnosis and management of lung cancer. An overview. Chest 1.986, 89: 237-241.
117. HERNANDEZ ORTIZ C., CANALIS ARRAYAS E., VELASCO ALONSO J., MENENDEZ TORRE E. y ROIG VERGE A.; Mesotelioma pleural hipoglucemiante. Arch. Bronconeumol. 1.984, 20 : 173-175.
118. JIGGINS G. A., SHIELDS T.W. and KEEHN R.J.; The solitary pulmonary nodule. Ten-year follow-up of Veterans Administration-Armed Forces cooperative study. Arch. Surg. 1.975, 110 : 570-575.
119. HOLBERT R. D., ROBINSON W.T. and SCRIPTER L.J.; *Dirofilaria immitis* as a cause of solitary pulmonary nodule. J. Miss. State Med. Assoc. 1.986, 27 : 85-87.
120. HOLIN S. M., DWORK R. E., GLASEN S., RIKLI A. E. and STOCKLEN J.B.; Solitary pulmonary nodules found in a community roentgenographic survey. Am. Rev. Tuberc. 1.959, 79 : 4-10.

121. HOLLE R.H., CAIRNS J., MACK L. et al.; CT scanning of the solitary pulmonary nodule in Seattle. Abstract for American Thoracic Society Meeting, Los Angeles, May 15-18. 1.982. Am. Rev. Respir. Dis. 1.982, 125 : 78.
122. HOOD R.T.Jr., GOOD C.A., CLAGETT O.T. and McDONALD J.R.; Solitary circumscribed lesions of lung: Study of 156 cases in which resection was performed. J.A.M.A. 1.953, 152 : 1.185-1.191.
123. HOOPER R. G., TENHOLDERT M. F., UNDERWOOD G.H., BEECHLER C.R. and SPRATLING L.; Computed tomographic scanning of the brain in initial staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1.984, 85 : 774-776.
124. IKEZOE J., SONE S., HIGASHIHARA T. et al.; Sonographically guided needle biopsy for diagnosis of thoracic lesions. A. J. R., 1.984. 143 : 229-234.
125. IZQUIERDO J., POSTIGO P., GALARZA I. et al.; Aspergilomas pulmonares. Presentación de 17 casos. Arch. Bronconeumol. 1.984, 20. 13-17.
126. JACKMAN R. J., GOOD G. A., CLAGETT O.T. et al.; Survival rates in peripheral bronchogenic carcinomas up to four centimeters in diameter presenting as solitary pulmonary nodules. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.969, 57 : 1-7.

127. JACKSON R., COFFIN L.H., DE MEULES J. E., MILLER D. B., DIETRICH P. and FAIRBANK J.; Percutaneous needle biopsy of pulmonary lesions. Am. Surg. 1.980, 139 : 586-590.
128. JENSEN K. G. and SCHJODT T.; Growth conditions of hamartoma of the lung. A study based on 22 cases operated on after radiographic observation for from one to 18 years. Thorax, 1.958, 13 : 233-237.
129. JEREB M. and US-KRASOVEC M.; Transthoracic needle biopsy of mediastinal and hilar lesions. Cancer, 1.977, 40 : 1.354-1.357.
130. JEREB M. and US-KRASOVEC M.; Thin needle biopsy of chest lesions: time saving potential. Chest, 1.980, 78 : 288-290.
131. JHONSON D.H., WINDHAM W. W., ALLEN J. H. and GRECO F. A.; Limited value of CT brain scans in the staging of small cell lung cancer. A.J.R. 1.983, 140 : 37-40.
132. JOLLY P. C., HILL L. D., LAWLESS P. A. and WEST T. L.; Parasternal mediastinotomy and mediastinoscopy. Adjuncts in the diagnosis of chest diseases. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.973, 66 : 549-556.
133. JOST R. G. SAGEL S. S. and STANLEY R.J.; Computed tomography of the thorax. Radiology 1.978, 126 : 125-136.

134. KARPAS C. H. M. and BLACKMAN N.; Adenocarcinoma arising in a hamartoma of the bronchus associated with multiple benign tumors. Am. J. Chir. Pathol. 1.967, 48 : 323.
135. KAVEN R., BESSON A., LOOSLI H. et LEVENBERGER P. J.; Actinomyose pleuro-pulmonare. Expose de 4 observations. Schweiz. Med. Wsch. 1.980, 110 : 1.328-1.334.
136. KENNEDY A. ; Relationship between cigarette smoking and histological type of lung cancer in woman. Thorax 1.973, 28: 204-208.
137. KOSS M. N., HOCHOLZER J., NICHOLS P. W., VEHUNT W. D. and LAZARUS A. A. Primary non-Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung: a study of 161 patients. Hum. Pathol. 1.983, 14 : 1.024-1.038.
138. KOVNAT D. M., RATH G. S., ANDERSON W. M., SIBER F. and SNIDER G.L.; Bronchial brushing through the flexible fiberoptic bronchoscope in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. Chest 1.975, 67: 179-184.
139. KREYBERG L.; Tipos histológicos de tumores pulmonares. Clasificación histológica internacional de tumores. Organización Mundial de la Salud. 1.967. Boletín nº 1. Ginebra.

140. KRUGER R. A., ARMSTRONG J. D., SORENSON J. A. and NIKLASON L. T.; Dual energy film subtraction technique for detecting calcification in solitary pulmonary nodules. *Radiology* 1.981, 140 : 213-219.
141. KUTSCHERA W.; Der Lungenrundherd aus klinischer Sicht. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1.985, 97 : 915-917.
142. KVALE P. A., BODE F. R. and KINI S.; Diagnostic accuracy in lung cancer: comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, 1.976, 69 : 752-757.
143. LAGO J. V., PUJOL J. L., REBOIRAS J., LARRAURI J., SCHACKE D.E. y MIGUEL I.; Fibrous histiocytoma of the lung. *Thorax* 1.976, 31: 475-479.
144. LALLI A. F., McCORMACK L.J., ZELCH M. et al.; Aspiration biopsies of chest lesions. *Radiology* 1.978, 127 : 35-40.
145. LATARJET M., GUIBERT B. et ESTRABAUD M.; A propos du traitement chirurgical du cancer bronchique primitif chez la femme. *Lyon Chirurgie* 1.982, 78 : 390-392.
146. LEGHA S. and MUGGIA F.; Pleural mesotheliomas: clinical features and therapeutic implications. *Ann. Intern. Med.* 1.977, 87: 613-621.

147. L'HOSTE R.J., FILIPPA D.A., LIEBERMEN P.H. and BRESTKY S.; Primary pulmonary lymphomas. A clinicopathologic analysis of 36 cases. Cancer 1.984, 54 : 1.397-1.406.
148. LIBSHITZ H. I., BABER C. E. and HAMMOND C. B.; The pulmonary metastases of choriocarcinoma. Obstet. Gynecol. 1.977. 49: 412-416.
149. LILLINGTON G. A.; The solitary pulmonary nodule. 1.974. Am. Rev. Resp. Dis. 110 : 699-707.
150. LILLINGTON G. A. and STEVENS G.M.; The solitary nodule. The other side of the coin. Chest 1.976, 70 : 322-323.
151. LILLINGTON G. A.; Pulmonary nodules: Solitary and multiple. Clin. Chest Med. 1.982, 3 : 361-367.
152. LONDON S.B. and WINTER W.J.; Calcification within carcinoma of the lung. Report of a case with isolated pulmonary nodule. Arch. Intern. Med. 1.954, 94 : 161-165.
153. LOPEZ BAREA F., GARCIA M., FUEJO D., LOPEZ J. y LAGO J.; Carcinosarcoma pulmonar: presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev. Quir. Esp. 1.977, 4 : 137-145.

154. LOPEZ ENCUESTRA A., MARTINEZ GONZALEZ DEL RIO J. y CORTES FUNES H.; Protocolo para el estudio y el tratamiento del carcinoma broncogénico (I). Med. Clin. (Barc.) 1.979, 72 : 321-331.
155. LOPEZ ENCUESTRA A., MARTINEZ GONZALEZ DEL RIO J. y PEREZ RODRIGUEZ E.; Datos epidemiológicos en el carcinoma broncogénico (II). Med. Clin. (Barc.). 1.979, 72 : 361-368.
156. LOPEZ ENCUESTRA A., MARTINEZ GONZALEZ DEL RIO J. y VALLEJO GALVETE J.; Clasificación de la enfermedad y estirpe en el carcinoma broncogénico (III). Med. Clin. (Barc.), 1.979, 73 : 49-54.
157. LOPEZ ENCUESTRA A. y FERNANDEZ BERMUDEZ J.L.; Mediastinoscopia y toracotomía en el carcinoma broncogénico (V). Med. Clin. (Barc.). 1.979, 73, 167-176.
158. LOPEZ PUJOL J., SEBASTIAN QUETGLAS F. y SALVATIERRA VELAZQUEZ A.; Resecciones mínimas en el carcinoma broncogénico. Arch. Bronconeumol. 1.985, 22 : 24-27.
159. LOPEZ RUIZ J.A., SAEZ GARMENDIA F., MARTINEZ ALVAREZ A. et al.; Una rara causa de nódulo pulmonar: mixoma (a propósito de una observación). Arch. Bronconeumol. 1.965, 21 : 78.
160. MADRIGAL L., ZAPATERO J., LAGO J., BASCHWITZ B., FERRERO E. y CANDELAS J.; Cirugía de las metástasis pulmonares: Revisión de 70 casos. Arch. Bronconeumol. 1.987, 23 : 65-68.

161. MANDELBAUM I., BRASHEAR R.E. and HULL M.T.; Surgical treatment and course of pulmonary pseudotumor (plasma cell granuloma). J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.981, 82 : 77-82.
162. MARIN PEREZ A. y KASTANOS N.; Nódulo pulmonar solitario. MIR. Medicina del postgraduado. 1.980, 2 : 13-20.
163. MARK J. B., MARGLIN S. I. and CASTELLINO R. A.; The role of bronchocopy and needle aspiration in the diagnosis of peripheral lung masses. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.978, 76 : 266-268.
164. MARKS P., FERRAG M. Z. and ASHRAF H.; Rationate for the surgical treatment of pulmonary metastases. Thorax 1.981, 36 : 679-682.
165. MARTI J., AGUSTI A., LINACISORO L., AYERDI M. C., ARAMBURU E. y DOMINGUEZ F. J.; Características endoscópicas de los carcinomas broncopulmonares: Estudio de 226 endoscopias. Rev. Clin. Esp. 1.986, 178 : 8-10.
166. MARTIN ESCRIBANO P. y ALFARO ABREU J.; Nódulo pulmonar solitario. Med. Clin. (Barc.) 1.983, 81 : 914-919.
167. MARTINI N., FLEHINGER B. J., ZAMAN M. B. and BEATTIE E. J.; Prospective study of 445 lung carcinomas with mediastinal lymph node metastases. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.980, 80: 390-399.

168. McCORMACK P. M., BAINS M. S., BEATTIE E. J. et al.; Pulmonary resection in metastatic carcinoma. Chest 1.978, 73 : 163-166.
169. McDOUGALL J. C. and CORTESE D. A.; Transbronchoscopic lung biopsy for localized pulmonary disease. Semirn. Respir. Med. 1.981, 3 30-34.
170. MENENDEZ VILLANUEVA R., MORALES MARIN P., PORTILLA SOGORB J., BORRO MATE J.M., CHIRIVELLA CASANOVA M. y MARCO MARTINEZ V.; Hamartoma endobronquial. Presentación de 3 casos. Arch. Bronconeumol. 1.985 21 : 37-39.
171. MEYER J. A.; The concept and significance of growth rates in human pulmonary tumors. Ann. Thorac. Surg. 1.972, 14 : 309-314.
172. MEYER J. E., GANDBHIR L. H., MILNER L. B. and McLAUGHLIN M.M.; Percutaneous aspiration biopsy of nodular lung lesions. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.977, 73 : 787-791.
173. MODINI C., PASSARIELLE R., IASCONE C. et al.; TNM staging in lung cancer: Role of computed tomography. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.982, 84 : 569-574.
174. MOINUDDIN S. M., LEE L. H. and MONTGOMERY J.H.; Mediastinal needle biopsy. A.J.R. 1.984, 143 : 531-532.

175. MONSO E., VIDAL R., TEIXIDOR J. et al.; Tumores neurogénicos intratorácicos. Estudio de 23 casos. Arch. Bronconeumol. 1.984, 20 : 160-163.
176. MORALES J. M., PALACIOS J.J., DE LA MORENA J., SANCHEZ J., CUEVAS J. y MARTIN S.; Actinomicosis de partes blandas asociada a lesión pulmonar. Arch. Bronconeumol. 1.984, 20 : 84-86.
177. MCSEER K.M.; Solitary pulmonary nodules. J.A.M.A. 1974, 227 : 1.167-1.168.
178. MOUNTAIN C. F., McMURTRY M. J. and HERMES K. E.; Surgery for pulmonary metastases: a 20 year experience. Ann. Thorac. Surg. 1.984, 38 : 323-330.
179. MUHM J. R., BROWN L. R. and CROWE J. K.; Detection of pulmonary nodules by computed tomography. A. J. R. 1.977, 128 : 267-270.
180. NATHAN M.H., COLLINS V.P. and ADAMS R. A.; Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. Radiology. 1.962, 79 : 221-232.
181. NATHAN M. H.; Management of solitary pulmonary nodules. An organized approach based on growth rate and statistics. J.A.M.A. 1.974, 227 : 1.141-1.144.

182. FAYLOR B.; Dissemination of cancer cells after needle biopsy of the lung. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.972, 64 : 324.
183. NEIFELD J.P., MICHAELIS L.L. and DOPPMAN J.L.; Suspected pulmonary metastases. Cancer, 1.977, 39 : 383-387.
184. NELSON R., BURMAN S.O., KIANI T. CHERTON B.S., SHAH J. and CANTAVE I.; Hypoglycemic coma associated with benign pleural mesothelioma. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.975, 69 : 306-314.
185. NEWMANN S.J. and HANSEN H.H.; Frequency diagnosis and treatment of brain metastases in 247 consecutive patients with bronchogenic carcinoma. Cancer 1.974, 33 : 492-496.
186. NILI M., VIDNE B. A., AVIDOR I., PAZ R. and LEVY M. J.; Multiple pulmonary hamartomas; a case report and review of the literature. Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 1.979, 13 : 157-160.
187. NORDENSTROM B.; Paraxiphoid approach to the mediastinum for mediastinography and mediastinal needle biopsy. A preliminary report. Invest. Radiol. 1.967, 2 : 141-146.
188. NOREMBERG R., CLAXTON C. P. and TARAKO T.; Percutaneous needle biopsy of the lung. Report of two fatal complications. Chest 1.974, 66 : 216-218.

189. OCHS R.H., KATZ A.S., EDMUNDS L.H., MILLER C. L. and EPSTEIN D. M.;
Prognosis of pulmonary scar carcinoma. J. Thorac. Cardiovasc.
Surg. 1.982, 84 : 359-366.
190. O'KEEFE M. E., GOOD C. A. and McDONALD J. R.; Calcification in
solitary nodules of the lung. A. J. R. 1.957, 77 : 1.023-
1.033.
191. ORON ALPUENTE J., CABALLERO GARATE A., CIRTES ALMIÑANA J. y
CARBONELL ANTOLI C.; Mesotelioma pleural: A propósito de siete
casos. Arch. Bronconeumol. 1.985, 21 : 262-265.
192. ORTIZ-VILLAJOS FERNANDEZ E., ESTEBAN HERNANDEZ A. y RELANZON
LOPEZ R.; Tumores intratorácicos de carácter embrionario. Análisis
de siete casos. Arch. Bronconeumol. 1.982, 18 : 180-184.
193. PACHECO GALVAN A., GOMEZ MAMPASO E., LAZARO P., REBOIRAS S.D., SANZ
HOSPITAL J., CRUZ RAMOS J.L. y SUEIRO A.; Tuberculosis pulmonar y
fibrobroncoscopia. Med. Clin. (Barc.). 1.984, 83 : 531-533.
194. PALACIO HERNANZ A. del, MARTIN RABADAN P., ENRIQUEZ DE SALAMANCA J.
DIAZ CASTELLANOS A. y NUÑEZ-REIG A.; Zygomycosis diseminada por
Rhizopus oryzae. Colonización simultánea por Fusarium solani.
Rev. Esp. Microbiol. Clin. 1.987, 2 : 253-256.

195. PALLOTA M. G., GARCIA M. C., FANTE D., NUCIFORA E. y PRECERUTTI A.;
Nuestra experiencia en 36 casos de carcinoma indiferenciado de células pequeñas de pulmón. Arch. Bronconeumol. 1.985, 21 :207-211.
196. PALOMERA FRADE J. y GARCIA DEL PALACIO J. I.; Profilaxis antituberculosa con Isoniacida. Med. Clin. (Barc.). 1.985, 85 : 545-547.
197. PARERA P., GARCIA-CASASOLA G., ALVAREZ SALA J. L., PLAZA S., ALONSO M. y ESPINOS D.; Cuantificación de los ángulos ungueales en el diagnóstico de la acropaquia. Arch. Bronconeumol. 1.987. 23: 42-45.
198. PEARCE J. C. and PATT N. L.; Fatal pulmonary hemorrhage after percutaneous aspiration lung biopsy. Am. Rev. Respir. Dis. 1.974, 110 : 346-349.
199. PEARSON F. O., NELEMS J. M., HENDERSON R. D. and DELARNE N. C.; The role of mediastinoscopy in the selection of treatment for bronchial carcinoma with involvement of superior mediastinal lymph nodes. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.972, 64 : 382-390.
200. PEMBERTON J. H., NAGORNEY D. M., GILMORE J. C. et al.; Bronchogenic carcinoma in patients younger than 40 years. Ann. Thoracic. Surg. 1.983, 36 : 509-515.
201. PERKS W.H., STANHOPE R. and GREEN M.; Hyponatremia and mesothelioma Br. J. Dis. Ches. 1.979. 73 : 89-91.

202. PERSAUD V., BATESON E. and BANKAY M.; Pleural mesothelioma associated with massive hepatic calcification and unusual metastases. *Cancer*. 1.970, 26 : 920-931.
203. POULSEN J. T., JACOBSEN M. and FRANZIA D.; Probable malignant transformation of pulmonary hamartoma. *Thorax* 1.979, 34 : 557-558
204. PROHM P., WINTER J. and SCHMUCKER P.; Pulmonary hamartomas. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon* 1.982, 30 : 302-305.
205. PUEYO J., FERNANDEZ F. GUZMAN A et al.; Punción aspiración pulmonar en carcinoma broncogénico. *Radiologia* 1.981, 23 : 125-128.
206. PULIDO M.; Index Medicus: cobertura y manejo. *Med. Clin. (Barc.)* 1.987, 88 : 500-504.
207. PUZO C., CASTELLA J. D., NAUFFAL D., TORRES J., SAURET J. y RODRIGUEZ ARIAS J. M.; Carcinoma de pulmón (III). Diagnóstico broncoscópico. *Med. Clin. (Barc.)*. 1.978, 71 : 86-88.
208. RADKE J. R., CONWAY W. A., EYLER W.R. and KVALE P.A.; Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions: factors predicting success with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest*. 1.979, 76: 176-179.
209. RAEBURN G. and SPENCER H.; Lung scar cancer. *Br. J. Tuberc. Dis. Chest* 1.957, 51 : 237-245.

210. RAMIREZ J. R.; Pulmonary aspergillomas: endobronchial treatment. N. Engl. J. Med. 1.964, 271 : 1.281-1.285.
211. RAMOS G., GALLO M. J., DUQUE J. L., y YUSTE M. G.; Tumores broncopulmonares benignos : clinica y radiologia. Arch. Bronconeumol. 1.979, 15 : 196-200.
212. RAPTOPOULOS V., SCHELLINGER D. and KATZ S.; Computed tomography of solitary pulmonary nodules: Experience with scanning times longer than breath-holding. J. Comput. Assit. Tomogr. 1.978, 2 : 55-60
213. RAY J. F. III, LAWTON B. R., MAGNIN G. E. et al.; The coin lesion story: Update 1.976. Twenty years' experience with early thoracotomy for 179 suspected malignant coin lesions. Chest. 1.976. 70: 332-336.
214. READ C. T.; Coin lesion, pulmonary: In the southwest (solitary pulmonary nodules). Ariz. Med. 1.972, 29 : 775-781.
215. REED J. C., HALLET K. H. and FEIGIN D. S.; Neural tumors of the thorax. Subject review from the AFIP. Radiology. 1.978, 126: 9-17.
216. REEDER M. M. and REED J. C.; Solitary pulmonary nodule (< 4 cm. in diameter). J.A.M.A. 1.975, 231 : 1.080-1.082.

217. REICH R. G. and TOBIN R. E.; Sensitivity and specificity of needle biopsy in lung malignancy. Am. Rev. Respir. Dis. 1.980, 122: 725-729.
218. REVENTOS J., RODRIGUEZ MENDEZ F. y SANDIUMENGE M.; El granuloma a células plasmáticas ó histiocitoma del pulmón. Arch. Bronconeumol. 1.978, 14 : 40-42.
219. RIBERA E., MORELL F., MONSO E., MORERA J. y BOFILL X.; Metástasis pulmonares en el coriocarcinoma. Arch. Bronconeumol. 1.984, 20: 245-247.
220. RIGLER L. G. and HEITZMAN E. R.; Planigraphy in the differential diagnosis of the pulmonary nodule. With particular reference to the notch sign of malignancy. Radiology, 1.955, 65 : 692-702.
221. RIGLER L.G.; The roentgen signs of carcinoma of the lung. A. J. R. 1.955, 74 : 415-428.
222. RIPSTEIN C. B., SPAIN D. M. and BLUTHJ.; Scar cancer of the lung. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.968, 56 : 362-370.
223. RODRIGUEZ F., BARO X. y REVENTOS J.; El carcinosarcoma de pulmón. Arch. Bronconeumol. 1.975, 11 : 151-153.

224. RODRIGUEZ CASQUERO C., DE LAS HERAS P., LEON C., ESTRADA G., GOMEZ G y PUZO C.; Carcinomas bronquiales in situ e invasores precoces. Estudio de 11 casos. Arch. Bronconeumol. 1.987, 23 : 15-19.
225. RODRIGUEZ PANIAGUA J. M., PEREZ ANTON J.A., MARTIN DE NICOLAS J.L., SERRAHIMA J. L. y TOLEDO GONZALEZ J.; Hamartoma de pulmón. Arch. Bronconeumol. 1.977, 13 :157-161.
226. ROMERO CANDEIRA S., MARTIN SERRANO C., SENENT ESPAÑOL C., LOPEZ MARTINEZ M., PADILLA NAVAS I. y HERNANDEZ BLASCO L.; Utilidad clínica de la determinación plasmática del antígeno carcinoembrionario en el diagnóstico del carcinoma bronquial. Med. Clin. (Barc.). 1.987, 88 : 529-533.
227. ROMERO CANDEIRA S., PADILLA NAVAS I., MARTIN SERRANO C., CABEZAS JIMENEZ A., MONTOYA MARTINEZ A. y BELADIEZ ROMERO P.; Reevaluación de la eficacia diagnóstica de la broncofibroscopia en el carcinoma bronquial. Rev. Clin. Esp. 1.987, 181 : 235-238.
228. ROSE R. W. and WARD B. H.; Spherical pneumonias in children, simulating pulmonary and mediastinal masses. Radiology. 1.973. 106 : 179-182.
229. ROSENBERGER A. and ADLER O.; Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of mediastinal lesions. A. J. R. 1.978, 131 : 239-242.

230. RUBIO GODAY M., ANANOS F., PICADO C., RODRIGUEZ ROISIN R. y AGUSTI VIDAL A. ; Acropaquia : valoración objetiva y subjetiva en trabajadores del asbesto. Arch. Bronconeumol. 1.980, 16: 43-46.
231. SAAB S. B. and ALMOND C. ; Surgical aspects of pulmonary aspergillosis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.974, 68 : 455-460.
232. SAGEL S. S. and ABLOW R.C. ; Hamartoma: on ocasion a rapidly growing tumor of the lung. Radiology 1.968, 91 : 971-972.
233. SAGEL S. S. and FORREST J. V. ; Fluoroscopically assisted biopsy for mid and peripheral lung lesions. J.A.M.A. 1.974, 228 : 1.136-1.137.
234. SALA BARBANY J., MESTRES CALDENTY M., TEIXIDO VIVES M. y MAYAYO ARTAL E. ; A propósito de un caso de neumonia lipoidea de origen desconocido. Arch. Bronconeumol. 1.985, 21 : 248-250.
235. SALAS MOLINA J., CANO SANCHEZ A., LOPEZ PUJOL P. y PERA MADRAZO C. ; Hamartomas condromatosos pulmonares. Arch. Bronconeumol. 1.985, 21 : 124-126.
236. SALVATIERRA VELAZQUEZ A., LOPEZ PUJOL J. y VELASCO GARCIA M. et al. ; Nódulo pulmonar solitario I : Análisis de un estudio diagnóstico prospectivo. Arch. Bronconeumol. 1.986, 22 : 57-64.

237. SALVATIERRA VELAZQUEZ A., VAZQUEZ MUNIZ A. y LOPEZ PUJOL J.; Nódulo pulmonar solitario II : Estudio diagnóstico mediante análisis discriminante multifactorial. Arch. Bronconeumol. 1.986, 22:65-70.
238. SANZ MARIN M.P. y GILI PLANAS J.; Posibilidades en el diagnóstico clínico de la tomografía por resonancia magnética nuclear (RMN). Med. Clin. (Barc.) (Supl. 1). 1.984, 22 : 16-25.
239. SANZ ORTIZ J., FARINAS ALVAREZ M. C., GOMEZ SERRANO M. y MENDEZ BATAN M. A.; Relación del hábito del tabaco con los diferentes subtipos histológicos del carcinoma broncopulmonar. Med. Clin. (Barc.) 1.983, 80 : 154-156
240. SAMPEDRO VILLASAN J. L., PEREZ VALERO V. y MATEOS GARCIA J.; Marcadores tumorales. Urgencias, 1.985, nº 118. 303-311.
241. SAURET J., PUZO C., NAUFFAL D., TARRES J., RODRIGUEZ ARIAS J. M. y CASTELLA J.; Carcinoma de pulmón I. Correlaciones clinicopatológicas. Med. Clin. (Barc.). 1.978, 70 : 432-434.
242. SCANNELL G.J.; "Bleb" carcinoma of the lung. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.980. 80 : 904-908.
243. SCHANER E. G., CHANG A. E., DOPPMAN J. L. et al.; Comparison of computed and conventional whole lung tomography in detecting pulmonary nodules. A prospective radiologic - pathologic study. A. J. R.; 1.978. 131 : 51-54.

244. SEBASTIAN QUETGLAS F., FERNANDEZ LOPEZ A., MUÑOZ CABRERA L., LOPEZ PUJOL J. y LOPEZ RUBIO F.; Mesotelioma pleural, utilidad de la toracoscopia en su diagnóstico y tratamiento. Arch. Bronconeumol. 1.984, 20 : 105-111.
245. SEYBOLD J.D.; The solitary pulmonary nodule. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.963. 46 : 21-39.
246. SHAH J.P., CHOUDHRY K.U., HUVOS A. G., MARTINI N. and BEATTIE E.J.; Hamartomas of the lung. Surg. Gynecol-Obstet. 1.973, 136 : 406-408
247. SHIN M.S. and HO K.J.; Computed tomographic evaluation of solitary pulmonary nodules in chest roentgenograms. J. Comput. Assist. Tomogr. 1.982, 6 : 947-954.
248. SHNEERSON J. M. and JONES B. M.; Ferritin, finger clubbing and lung disease. Thorax. 1.981, 36 : 688-692.
249. SIBALA J. L.; Endobronchial hamartomas. Chest 1.972, 62 : 631-634.
250. SIEGELMAN S. S., ZERHOUNI E.A., LEO F.P. et al ; CT of the solitary pulmonary nodule. A.J.R. 1.980, 135 : 1-13.
251. SINNER W. N.; Transthoracic needle biopsy of small peripheral malignant lung lesions. Invest. Radiol. 1.973, 8 : 305-314.

252. SINNER W. N. and ZAJICEK J.; Implantation metastases after percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy. Acta Radiol. Diag. 1.976, 17 : 473-480.
253. SMITH R. R., HUTCHINS G. M., MOORE G. W. and HUMPHREY R.L.; Tipo y distribución de la amiloide en el parénquima pulmonar y los vasos: correlación con amiloidosis cardiaca. Am. J. Med. (Ed. Esp.) 1.979 9 : 54-62.
254. SOLANO C., FERNANDEZ GARESE D., VAZQUEZ L. y FERNANDEZ RANADA J.M.; El papel de la cirugía en el tratamiento de la mucormicosis pulmonar de los leucémicos. Sangre (Barc.). 1.983, 28 : 665.
255. SPROUL J. M.; Spherical pneumonia due to Haemophilus influenzae. A definitive study by transtraqueal aspiration. Am. Rev. Respir. Dis. 1.969, 100 : 67-77.
256. STEELE J.D.; The solitary pulmonary nodule. Report of a cooperative study of resected asymptomatic solitary pulmonary nodules in males. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.963, 46 : 21-39.
257. STEELE J. D., KLEITSCH W. P., DUNN J.R. et al.; Survival in males with bronchogenic carcinomas resected as asymptomatic solitary pulmonary nodules. Ann. Thorac. Surg. 1.966, 2 : 368-376.

258. STEELE J. D. and BUELL P.; Symptomatic solitary pulmonary nodules, host survival tumor size and growth rate. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.973, 65 : 140-147.
259. STEINER P. and RAO M.; Spherical pneumonia. Chest 1.974, 66:199-205
260. STEMMER E. A., VALVIN J. W., CAHNDOR S. B. and CONNOLLY J. E.; Mediastinal biopsy for indeterminate pulmonary and mediastinal lesions. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.966, 2 : 532-539.
261. STEVENS G. M. and JACKMAN R. J.; Outpatient needle biopsy of the lung its safety and utility. Radiology, 1.984, 151 : 301-304.
262. STRINGFIELD J. T., MARKOWITZ D.J., BENTZ R.R. et al.; The effect of tumor size and location on diagnosis by fiberoptic bronchoscopy. Chest, 1.977, 72 : 474-476.
263. SUEIRO BENDITO A.; ¿Tiene utilidad clínica el PPD?. Med. Clin. (Barc.). 1.984, 82 : 716-718.
264. TAO L. C., WEISBROD G., RITCEY E. L. and ILVES R.; False "false-positive" results in diagnostic cytologic. Acta Cytol. (Baltimore) 1.984, 28 : 450-456.
265. TARRES J., RODRIGUEZ ARIAS J. M., NAUFFAL D., PUZO C, SAURET J. y CASTELLA J.; Carcinoma pulmonar II. Correlaciones radiológico-patológicas. Med. Clin. (Barc.). 1.978, 71 : 6-16.

266. TAYLOR R. R., RIVKIN L.N. and SAKYER J.M.; The solitary pulmonary nodule. A review of 236 consecutive cases. 1.944 to 1.956. Ann. Surg. 1.958, 147 : 197-202.
267. TODD T.R.J., WEISBROD G., TAO L.C. et al.; Aspiration needle biopsy of thoracic lesions. Ann. Thorac. Surg. 1.981, 32 : 154-161.
268. TOOMES H., DELPHENDAHL A., Manke H.G. and Vogt-Moykopt I.; The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions. Cancer 1.983, 51 : 534-537.
269. TRUNK G., GRACEY D.R. and BYRD R. B.; The management and evaluation of the solitary pulmonary nodule. Chest 1.974, 66 : 236-239.
270. UNDERWOOD G. H., HOOPER R. G., AXALBAUM S. P. and GODWING D. W.; Computed tomography scanning of the thorax in the staging of bronchogenic carcinoma. N. Engl. J. Med. 1.979, 300 : 777-778.
271. VALDES CUADRADO L., ALVAREZ CALDERON F., SALGUEIRO RODRIGUEZ M. et al.; Carcinoma broncogénico: localización radiológica y rentabilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia. Arch. Bronconeumol. 1.987, 23 : 172-176.
272. VANCE J. W., GOOD C. A., HODGSON C. H. et al.; The solitary circumscribed pulmonary lesion due to bronchogenic carcinoma. A 3-year follow-up study of 94 surgically treated patients. Dis. Chest 1.959, 36 : 231-237.

273. VIDNE B. A., RICHTER F. S. and LEVY M. J.; Surgical treatment of solitary pulmonary metastases. *Cancer* 1.976, 38 : 2.561-2.563.
274. VINE H. S., KASDON E. J. and SIMON M.; Percutaneous lung biopsy using the Lee needle and track-obliterating technique. *Radiology* 1.982, 144 : 921-922.
275. WAGNER J. C., SLEGGES C. P., and MARCHAND P.; Difusse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Cape Province. *Br. J. Industr. Med.* 1.960, 17 : 260-264.
276. WALLACE J. L. and DEUSTCH A. L.; Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluating the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1.982, 665-671.
277. WEBB E.R. and GAMSU G.; Thoracic metastases in malignant melanoma. *Chest* 1.977, 71 : 176-181.
278. WEISBROD G. L., LYONS D. J., TAO L. C. et al.; Percutaneous fine-needle aspiration biopsy of mediastinal lesions. *A. J. R.* 1.984, 143 : 525-529.
279. WEISS W., BOUKOT K. R., SEIDMAN H. and CARNHAN W. J.; Risk of lung cancer according to histologic type and cigarette dosage. *J.A.M.A.* 1.972, 22 : 799-801.

280. WESTCOTT, J. L.; Direct percutaneous needle aspiration of localized pulmonary lesions. Results in 422 patients. Radiology 1.980, 137 : 31-35.
281. WILKINS E. W., HEAD J. M. and BURKE J. F.; Pulmonary resection for metastases: a 20 years experience. Ann. Thorac. Surg. 1.984, 38: 323-330.
282. WILLIAMS D. E., PAIROLERO P. C., DAVIS Ch. S. et al; Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.981, 82 : 70-76.
283. WINN R. E. ; Solitary pulmonary nodule in the Southwest. Coccidioidoma or carcinoma?. Arch. Intern. Med. 1.986, 146 : 250-251.
284. WOFFORD J.L., WEBB W. R. and STRAUSS H.; Tuberculosis scarring and primary lung cancer: Clinical and etiological considerations. Arch. Surg. 1.962, 85 : 928-935.
285. WOLINSKY H. and LIECHNER M. W.; Needle track implantation of tumor after percutaneous lung biopsy. Ann. Inter. Med. 1.969, 71 : 359-362.
286. WOODRING J.H.; Solitary cavities of the lung. A. J. R., 1.980, 135: 1.269-1.271.

287. WOODRING J. H.; Significance of wall thickenes in solitary cavities of the lung: A follow study. A.J.R. 1.983, 140 : 473-474.
288. WRIGHT J. O., BRANDT B., EHRENHAFT J. L.; Results of pulmonary resection for metastatic lesions. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1.982, 83 : 94-99.
289. ZAPATERO GARIVIA J., BELLON CANEIRO J., BAAMONDE LABORDA G. et al.; Coriocarcinoma primitivo de pulmón. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Arch. Bronconeumol. 1.983. 19 : 34-37.
290. ZAVALA D. C.; Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: techniques and results of biopsy in 600 patients. Chest. 1.975, 68 : 12-19.
291. ZAVALA D. C. and SCHOELL J. E.; Ultrathin needle aspiration of the lung in infections and malignant disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1.981. 123 : 125-131.
292. ZELCH J. V., LALLI A. F., McCORMACK L. J. et al.; Aspiration biopsy in diagnosis of pulmonary nodule. Chest 1.973, 63 : 149-152.
293. ZERHCUNI E.A., SPIVEY J.F., MORGAN R.H. et al.; Factors influencing quantitative CT measurements of solitary pulmonary nodules. J. Comput. Assist. Tomogr., 1.982, 61 : 1.075-1.087.

294. ZORNOZA J., SNOW J., LUKEMAN J. M. and LIBSHITZ H.I.; Aspiration biopsy of discrete pulmonary lesions using a new thin needle. Radiology, 1.977, 123 : 519-520.