

OBESIDAD Y ENFERMEDADES ENDOCRINOMETABÓLICAS

Araceli Abad Fernández

RESUMEN

La obesidad constituye la enfermedad endocrina más prevalente en todo el mundo. Aunque sus implicaciones en la patología respiratoria no han sido muy bien estudiadas, los pacientes obesos presentan una alteración en la mecánica respiratoria que, junto con el desarrollo de un estado de inflamación sistémica, puede desencadenar o contribuir al desarrollo de diversas enfermedades respiratorias.

Por otro lado, en el capítulo se recogen las principales enfermedades endocrinometabólicas, algunas de las cuales, como las enfermedades por depósito, se caracterizan por su heterogeneidad y su baja prevalencia en nuestro medio. Otras (diabetes mellitus, patología tiroidea, etc.) forman parte de la comorbilidad de gran parte de nuestros enfermos respiratorios, por lo que es fundamental conocer en qué medida estas pueden afectar al sistema respiratorio.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es la enfermedad metabólica más frecuente en todo el mundo y supone una importante sobrecarga sociosanitaria⁽¹⁾. Aunque se ha prestado poca atención a la repercusión de esta sobre las enfermedades respiratorias, sabemos que el índice de masa corporal (IMC) se relaciona inversamente con la función pulmonar y tiene efectos sobre los fenómenos inflamatorios existentes a nivel local. Las enfermedades respiratorias en las que la obesidad puede jugar un papel importante en su etiopatogenia son el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHS) y el síndrome de obesidad-hipoventilación (SOH). Además, interfiere en la aparición o empeo-

ramiento del control del asma, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tromboembolismo pulmonar (TEP), hipertensión pulmonar (HTP), etc.

Dentro de la patología endocrinometabólica y su repercusión sobre el aparato respiratorio, podríamos diferenciar claramente en dos entidades: por un lado, un grupo muy heterogéneo de enfermedades metabólicas que cursan con el depósito de distintas sustancias en el sistema respiratorio, caracterizadas por su baja incidencia en nuestro medio. Por otro lado, se encontrarían aquellas enfermedades endocrinas sistémicas, tales como la diabetes mellitas (DM) o la patología tiroidea, que pueden afectar al aparato respiratorio en mayor o menor medida.

OBESIDAD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede alterar el estado de salud⁽¹⁾. Se trata de la enfermedad metabólica más frecuente en todo el mundo y se estima que en el 2015 afectará a unos 3.000 millones de adultos (entre obesos y preobesos). Constituye por tanto un problema de salud pública que alcanza inclusive a la población infantil, llegando también a constituir la patología más frecuente en este subgrupo poblacional en países desarrollados⁽²⁾.

La obesidad por sí sola supone un aumento de la mortalidad con un importante coste sociosanitario, a lo que hay que añadir las complicaciones derivadas de su asociación con otras enfermedades cardiovasculares y alteraciones metabólicas (hipertensión arterial, DM, cardiopatía isquémica, etc.)⁽³⁾.

TABLA 1. Clasificación del índice de masa corporal en adultos

Índice de masa corporal (kg/m ²)	Clasificación en adultos
18,5-24,9	Sanos
25-29,9	Sobrepeso
30-34,9	Obesidad clase I
35-39,9	Obesidad clase II
≥ 40	Obesidad clase III (obesidad mórbida)

Aunque se ha estudiado poco la relación existente entre la obesidad y las enfermedades respiratorias, el IMC supone una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), así como un aumento del estado inflamatorio sistémico⁽⁴⁾. Por ello, la obesidad puede contribuir al empeoramiento de la EPOC o el asma, además de estar involucrado directamente con el desarrollo del SAHS o el SOH⁽⁵⁾.

Su clasificación atiende al IMC expresado en kilos por metro cuadrado (kg/m²), siendo el IMC > 30 kg/m² el índice considerado como patológico (Tabla 1). En función de cómo se distribuya la grasa corporal, podemos clasificar la obesidad como central o periférica. En la obesidad central, la mayoría de la grasa se deposita en la región abdominal, lo que se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular⁽¹⁾. En la obesidad periférica, la grasa tiende a localizarse en el tejido subcutáneo de la parte inferior del cuerpo. El IMC resulta de utilidad para clasificar la cantidad de grasa corporal en relación con la talla y el peso, pero no aporta información respecto a la distribución de la misma, resultado de mayor utilidad para este fin el cociente cintura/cadera y el perímetro de la cintura. De hecho, un mayor índice de perímetro de la cintura, se ha asociado con un mayor descenso del FEV1 y de la de la capacidad vital forzada (CVF)⁽⁶⁾.

Aunque el aumento de masa corporal puede afectar a la función respiratoria, parece que este efecto es más marcado en los hom-

TABLA 2. Alteraciones en parámetros respiratorios asociados a la obesidad

Efecto de la obesidad sobre los diferentes parámetros respiratorios

- Disminución del EVR: atelectasia
- Conservación de la TLC: disminuido en obesidad extrema
- Disminución del FEV1
- Ratio FEV1/CV normal
- DLCO normal o aumentado
- Incremento de la resistencia de la vía aérea: Riesgo de asma y SAHS
- Incremento del trabajo respiratorio
- Disfunción diafragmática por incremento del tejido adiposo abdominal
- Alteración del patrón respiratorio (rápido y superficial)
- Incremento del VCO₂
- Disminución de la compliance tóraco-abdominal.
- Incremento del gradiente PAO₂/PaO₂ por desequilibrio V/Q

EVR: volumen de reserva espiratorio; TLC: capacidad pulmonar total; FEV1. Volumen espiratorio en el primer segundo; CV: Capacidad vital; DLCO: Capacidad de difusión del monóxido de carbono; VCO₂: Producción del dióxido de carbono; PAO₂: Presión parcial alveolar de oxígeno; PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno; V/Q: relación ventilación/perfusión.

bres que en las mujeres, posiblemente debido a la diferente distribución de la grasa corporal, que en el caso del género masculino suele ser de distribución central, afectando así más a la caja torácica y a los músculos involucrados en la respiración⁽⁷⁾.

La exploración funcional suele caracterizarse por una disminución del volumen de reserva espiratorio (ERV) y de la capacidad residual funcional (CRF). Otros parámetros respiratorios, tales como el volumen residual (RV), la capacidad vital (CV) y la capacidad pulmonar total (TLC), pueden estar respetadas o en algunos casos (como en las obesidades extremas), disminuidas hasta en el 20-30 % respecto a sus valores de referencias⁽⁸⁾ (Tabla 2). En tales

casos, debemos pensar en la asociación con patologías respiratorias.

La grasa abdominal produce una disminución de la distensibilidad de la pared torácica, de los músculos respiratorios, del diámetro de las vías respiratorias periféricas y la de los volúmenes pulmonares. El menor descenso diafragmático, produce el cierre de las unidades pulmonares más periféricas, lo que altera la relación ventilación/ perfusión. Además, todos estos hechos, se incrementan en decúbito supino y más aún durante el sueño, lo que supone una disminución de la PaO_2 y un mayor trabajo respiratorio por ineficacia de los músculos respiratorios⁽⁸⁾.

Obesidad y alteraciones respiratorias durante el sueño: SAHS y SOH

La obesidad tiene efectos no sólo sobre el colapso de la vía aérea (mediante el depósito de tejido adiposo en la región faríngea), sino también sobre el control respiratorio: la leptina, hormona derivada del tejido adiposo involucrada en el control del apetito y de la saciedad, se encuentra elevado en pacientes obesos, existiendo un cierto grado de resistencia a dicha hormona en estos pacientes^(9,10). Altas concentraciones de leptina en sangre, podrían estar alterando la respuesta a la hipercapnia. Además, en los pacientes con SAHS, la fragmentación de sueño y la hipoxemia intermitente, incrementarían aún más la persistencia del SAHS y obesidad, lo que ocasionaría un círculo vicioso difícil de romper.

Durante el sueño, se producen importantes cambios en la mecánica pulmonar y el control de la ventilación, lo que puede poner de manifiesto en los sujetos obesos, la existencia de una mayor afectación del patrón ventilatorio respecto de aquellos que no lo son: la hipotonía muscular de la vía aérea superior, la desigualdad de la relación ventilación- perfusión, el descenso de la CFR y el descenso del impulso ventilatorio, son alguna de las causas que hace que estos individuos sean más proclives a sufrir trastornos respiratorios durante el sueño, principalmente SAHS, SOH e hipoxemia nocturna.

En el caso del SAHS, el documento nacional de consenso del 2005 lo define como “cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo- conductuales, respiratorios, cardiacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior que se mide mediante el índice de apnea- hipopnea (IAH) y que se repite 5 o más veces por hora de sueño⁽¹¹⁾. Dentro de su etiopatogenia, la edad, el sexo (más frecuente en varones) y el IMC, son los tres factores de riesgo más importantes. De ellos, la obesidad, está involucrado hasta en el 40% de los casos siendo el único de los tres modificable⁽¹²⁾.

Por otra parte, el SOH se define como la existencia de hipercapnia diurna ($\text{pCO}_2 > 45$ mmHg) en individuos con obesidad ($\text{IMC} > 30$ kg/m^2) en ausencia de otras causas de hipoventilación (enfermedades neuromusculares, alteraciones de la caja torácica, patología neuromuscular, etc.)⁽¹³⁾. Aunque se desconoce la prevalencia de esta enfermedad en la población general, el estudio de Nowar et al. puso de manifiesto que el 31 % de los pacientes hospitalizados con un $\text{IMC} > 35$ kg/m^2 , presentaban hipercapnia diurna, no explicable por otras causas⁽¹⁴⁾.

Pero, ¿por qué no todos los individuos que presentan un IMC elevado desarrollan hipercapnia diurna?. Esto implicaría que, además del peso corporal, existen otros mecanismos involucrados en el desarrollo de esta entidad: a las alteraciones de la mecánica ventilatoria que acontecen en individuos obesos y la implicación de la leptina ya comentado anteriormente, habría que añadir la existencia de alteraciones en el control ventilatorio de pacientes con SOH objetivada en estudios experimentales donde, los pacientes obesos que no retienen carbónico durante la vigilia, presentan un aumento del impulso respiratorio que compensarían los cambios ventilatorios acontecidos durante la noche, a diferencia de los pacientes con SOH, en los que no se identifican estas modificaciones⁽¹⁵⁾.

De hecho, algunos autores comparten que, tanto el SAHS como el SOH forman parte de

la misma entidad, donde el SOH sería un estadio más avanzado del SAHS⁽¹⁶⁾. De hecho, el 90 % de los pacientes hipercápnicos presentan un SAHS. En estos últimos individuos, la presencia de colapso de la vía aérea vendría seguida de un periodo de hiperventilación que sería de utilidad para eliminar el exceso de pCO₂. En el caso de los enfermos con SOH, la hipercapnia se produciría como consecuencia de una respuesta ventilatoria insuficiente para lograr el lavado nocturno de pCO₂.

Repercusión del tratamiento de la obesidad sobre los trastornos respiratorios nocturnos

Tanto en el caso del SAHS como del SOH, el tratamiento inicial consiste en la pérdida de peso. Sin embargo, que los enfermos pierdan peso y que mantengan dicha pérdida a lo largo del tiempo, es un reto difícil, ya que supone una modificación en su estilo de vida que no todos son capaces de llevar a cabo. Aunque cabría suponer que una disminución de peso implicaría una disminución del IAH y por tanto una curación o mejoría del individuo obeso, existen estudios controvertidos al respecto. De hecho, en el estudio de cohorte de Wisconsin, se ha objetivado que incrementos del 20 % del peso, se asociaron a un incremento del 70 % del IAH, mientras que una reducción del 20 % del peso, se asoció a una disminución del 48 % del IAH, que no siempre se viene seguido de un cambio en la actitud terapéutica adoptada inicialmente⁽¹⁵⁾.

Sampol et al., estudiaron un grupo de pacientes obesos con SAHS, a los que, además de aplicarles tratamiento, se les incluyó en un programa de adelgazamiento. Los pacientes fueron reevaluados mediante polisomnografía (PSG) tras la pérdida ponderal y seguidos posteriormente en consulta. Los autores no encontraron una relación entre el IAH y el IMC, ya que, algunos de los pacientes que perdieron peso y se curaron, pese a haber mantenido la pérdida ponderal, el SAHS reapareció al cabo de los años, mientras que otros que volvieron a ganar peso, se mantenían con IAH ≤ 10 ⁽¹⁷⁾.

Esto nos indica que, además del peso, existen otros factores individuales causantes del SAHS sobre los que no podemos incidir a través de la dieta.

La cirugía bariátrica, debe reservarse para aquellos enfermos con un IMC ≥ 40 kg/m². No obstante, el grupo de Lavie encontró que, en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, aunque tras la pérdida inicial de peso se consiga una curación del SAHS, a largo plazo, estos resultados no resultan tan evidentes⁽¹⁸⁾.

Lo que sí se puede extraer de éste y otros estudios es que, con el fin de que estos enfermos pierdan peso, además de las recomendaciones dietéticas, es necesario un seguimiento estrecho en consulta. Una vez conseguido este objetivo, los pacientes tienen que ser reevaluados periódicamente para diagnosticar la posible reaparición del SAHS.

Aunque la presión positiva continua (CPAP) es el tratamiento establecido en los enfermos con SAHS, esta no es capaz de normalizar la pCO₂ diurna en todos los casos. Por ello, se recomienda que en aquellos pacientes con SOH con un IAH patológico, sean tratados inicialmente con CPAP y en caso de no seguirse de una disminución de la pCO₂ diurna, cambiar a tratamiento con ventilación no invasiva (VNI). Si se tratara de pacientes con un SOH puro (IAH < 5), la VNI sería el tratamiento de elección inicial⁽¹⁹⁾.

Obesidad y asma bronquial

El aumento de prevalencia experimentado en los últimos años tanto del asma bronquial como de la obesidad, he llevado a pensar que la obesidad podría ser un factor de riesgo en el desarrollo de esta enfermedad respiratoria. De hecho, recientes metaanálisis, han demostrado que los individuos con obesidad o sobrepeso, presentaban asma hasta en el 50 % de los casos, existiendo además un efecto dosis-dependiente entre la probabilidad de asma y el IMC, independientemente de otros factores de confusión⁽²⁰⁾. Del mismo modo, en aquellos en los que se producía una reducción del IMC, tanto la sintomatología como la evolución de esta enfermedad, mejoraba.

Existen diversos factores que podrían explicar tal asociación: por un lado, es sabido que la obesidad produce un estado de inflamación sistémica, donde el tejido adiposo produce citoquinas (TNF- α , IL-6, radicales libres y otros reactantes de fase aguda) que se han visto involucradas en la respuesta inflamatoria de la vía aérea de pacientes con asma bronquial. Por otro lado, factores hormonales tales como la leptina o la adiponectina⁽²¹⁾, las cuales, por experimentación animal sabemos que el aumento de secreción de leptina es la responsable de provocar una inflamación bronquial, mientras que la adiponectina, disminuida en pacientes obesos, disminuiría dicha inflamación⁽²²⁾.

Otros mecanismos que podría explicar la relación entre asma y obesidad, sería la existencia de la disminución de la CFR que ocasionaría una reducción del estiramiento del músculo liso y una sobreexpresión de la respuesta broncoespástica frente a diferentes estímulos externos⁽²³⁾.

La existencia de comorbilidades asociadas a la obesidad, principalmente el reflujo gastroesofágico y el SAHS también se han visto involucradas en el empeoramiento del asma bronquial⁽²⁰⁾.

El diagnóstico de certeza en ocasiones, es difícil de realizar dado que, síntomas tales como la disnea, pueden ser perfectamente achacables a la propia obesidad y algunas de las alteraciones espirométricas como el cociente FEV1/FVC, necesarias para diagnosticar un patrón obstructivo, pueden no existir en obesos, siendo más frecuente encontrar un patrón restrictivo. Por ello se recomienda llevar a cabo una exploración funcional completa con medición de volúmenes pulmonares y test de provocación bronquial en aquellos casos necesarios⁽²⁰⁾.

Aunque existen estudios que indican que los individuos con obesidad grave, presentan con más frecuencia sibilancias y disnea, no sucede lo mismo con la presencia de atopia, obstrucción respiratoria ni la hiperreactividad bronquial, existiendo al respecto, datos contradictorios. De hecho, en pacientes obesos

con asma bronquial, no se han encontrado marcadores de inflamación en el esputo inducido ni alteraciones en el óxido nítrico en aire exhalado⁽²⁴⁾.

En cuanto al efecto de la pérdida ponderal sobre la evolución del asma bronquial, se ha visto que, en aquellos pacientes sometidos a cirugía bariátrica, la pérdida de al menos un 22 % de su IMC, es seguida de una mejoría tanto de los síntomas relacionados con el asma, como de la exploración funcional, con mejoría significativas tanto del FEV1 como del FVC. No obstante, a pesar de estas mejorías clínico-funcionales, no se encontraron cambios en el óxido nítrico en aire exhalado, lo que sugiere que la pérdida de peso no modifica los fenómenos inflamatorios en el pulmón⁽²⁵⁾.

La existencia de una inflamación sistémica asociada a la obesidad en la que participan mediadores proinflamatorios, podrían ser los causantes de una menor respuesta al tratamiento corticoideo que se encuentra en alguno de estos pacientes, lo que supone un mayor número de fármacos para el control de la enfermedad⁽²³⁾. En caso de no responder al tratamiento farmacológico, deberíamos plantear la existencia de diagnósticos alternativos al asma.

Obesidad y complicaciones perioperatorias

Los pacientes obesos son más proclives a presentar complicaciones respiratorias durante las intervenciones quirúrgicas: dificultades en la intubación orotraqueal, la aparición de atelectasias (hasta en el 45 % de los casos) y TEP como consecuencia del estado de hipercoagulabilidad al que se asocia, son algunas de las complicaciones que podemos encontrar en estos enfermos⁽²⁶⁾.

ENFERMEDAD ENDOCRINOMETABÓLICA Y EPOC

La comorbilidad endocrinometabólica en la EPOC, no sólo altera la evolución clínica y el manejo terapéutico, sino que puede contribuir a ensombrecer su pronóstico. Algunas de ellas se detallan a continuación (Tabla 3).

TABLA 3. Principales enfermedades endocrinometabólicas encontradas en pacientes con EPOC

Asociación entre EPOC y enfermedades endocrinometabólicas

1. Diabetes mellitus
2. Síndrome metabólico (obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, hipertensión arterial y resistencia insulínica/ intolerancia a la glucosa)
3. Osteoporosis
4. Malnutrición
5. Dislipemia
6. Otros: hipogonadismo, hipercorticismismo exógeno, etc.

Diabetes mellitus y EPOC

Aproximadamente entre el 1,6 y el 16,9% de los pacientes con EPOC, presentan DM tipo 2⁽²⁷⁾. Las causas que pudieran justificar dicha asociación sería la existencia de una inflamación sistémica existente en la EPOC donde se encuentran implicadas determinadas citocinas proinflamatorias (PCR; IL-1, IL-6) y el TNF- α ⁽²⁸⁾. Además, la DM per sé, puede producir una disminución tanto de la CVF como del FEV1 en enfermos diabéticos, lo cual, junto con la obesidad que presentan algunos EPOC, contribuiría a un empeoramiento de la función respiratoria⁽²⁹⁾. Otros factores que se han visto involucrados en el aumento de factores proinflamatorios, es la hipoxemia tisular existente en la EPOC, sin olvidar que el tratamiento continuado con glucocorticoides sistémicos, puede contribuir al desarrollo de sobrepeso y de DM en estos pacientes⁽³⁰⁾.

Osteoporosis y EPOC

Junto con el uso continuado de glucocorticoides (el factor importante), otras causas como el sedentarismo, la malnutrición, el tabaquismo y la edad, son factores que contribuyen al desarrollo de osteoporosis en estos pacientes. De hecho, existe un 68% de EPOC graves con un incremento elevado de fracturas vertebrales en comparación con los casos control, que parece explicarse no sólo por todas

estas causas, sino también por otros factores que debieran investigarse⁽³¹⁾. En el caso de la osteopenia, también parece estar involucrado el incremento del TNF- α circulante, que actuaría estimulando la diferenciación de macrófagos en osteoclastos.

Respecto al tratamiento, además de la inclusión en programas de rehabilitación respiratoria donde se estimule la práctica del ejercicio físico, se recomienda el tratamiento con bifosfonatos.

Síndrome metabólico y EPOC

El síndrome metabólico entendido como la asociación de obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial (HTA) y resistencia insulínica/intolerancia a la glucosa, se asocia a la EPOC en el 47% de los casos, siendo más frecuente en el subgrupo de EPOC tipo bronquitis crónica (75%)⁽³²⁾.

Para el desarrollo de esta entidad, se precisa de una predisposición genética a la que se añaden de factores externos (tabaquismo, sedentarismo, dieta rica en hidratos de carbono o grasa, obesidad, etc.). De nuevo, mecanismos proinflamatorios y protrombóticos (PCR, incremento del fibrinógeno, etc), parecen estar involucrados en el desarrollo de este síndrome.

Malnutrición y EPOC

La malnutrición en el EPOC juega un papel fundamental en el pronóstico de estos enfermos, estando asociado más comúnmente al fenotipo "enfisematoso". Se desconoce cual es la prevalencia real, afectando principalmente a los estadios más avanzados de la enfermedad (estadio IV de la GOLD), pudiendo alcanzar en estos cifras de hasta el 20-25%. Aunque se desconocen cuales son los mecanismos que la ocasionan, se han descrito varias causas: por un lado, el aumento del consumo de oxígeno por parte de los músculos respiratorios, necesario para compensar la hiperinsuflación y la resistencia al flujo aéreo provocada por la obstrucción⁽³³⁾.

Por otra parte, el TNF- α , estimularía la pérdida de proteínas y la apoptosis de las células

TABLA 4. Clasificación de las principales enfermedades endocrinometabólicas asociadas a patología pulmonar

Enfermedades endocrinometabólicas con afectación pulmonar

1. Por depósito de sustancias
 - Por depósito pulmonar de calcio (Calcificación metastásica y Osificación pulmonar dendriforme)
 - Proteinosis alveolar pulmonar
 - Amiloidosis pulmonar
 - Microlitiasis alveolar pulmonar
 - Enfermedades pulmonares por depósito lipídico
 - Enfermedad de Gaucher: déficit de glucosilceramidasa.
 - Enfermedad Niemann- Pick: déficit de esfingomielinasa.
 - Enfermedad de Fabry: déficit de hidrolasa lisosomal α -galactosidasa.
 - Síndrome de Hermansky-Pudlak: acúmulo de lipofuscina ceroide.
 - Otras
 - Enfermedades pulmonares por depósito de glucógeno
 - Enfermedades por depósito de mucopolisacáridos
2. Anomalías pulmonares en enfermedades endocrinas sistémicas
 - Diabetes mellitus
 - Hipotiroidismo/Hipertiroidismo
 - Hipopituitarismo y aAcromegalia
 - Hiperparatiroidismo
 - Síndrome de Klinefelter

del músculo esquelético y la orexina A, involucrada en la regulación de la ingesta y que se encuentra disminuida en pacientes con EPOC. A ello, hay que añadirle la pérdida de masa muscular, consecuencia de la inactividad y determinada susceptibilidad genética que se ha descrito, entre otras causas⁽⁵³⁾.

Siempre debemos estar alerta al estado nutricional de los pacientes con una EPOC evolucionada y ofrecer en caso necesario, un soporte nutricional adecuado.

ENFERMEDADES PULMONARES POR DEPÓSITO DE SUSTANCIAS

Constituyen un grupo de patologías muy heterogéneas y de baja prevalencia. Suelen encontrarse implicados la alteración del metabolismo de proteínas y lípidos que ocasionalmente, cuando se produce un acumulo desproporcionado, este puede afectar tanto a la vía aérea, parénquima pulmonar o espacio pleural.

Las principales enfermedades endocrinometabólicas relacionadas con el aparato res-

piratorio, se encuentran reflejadas en la Tabla 4. A continuación, se expondrán algunas de las más relevantes.

Enfermedades por depósito de calcio

Calcificación metastásica

Se trata de una entidad poco frecuente, que se asocia a patologías que cursan con hipercalcemia sistémica (generalmente enfermos con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis e hiperparatiroidismo secundario). Suele cursar de forma asintomática y excepcionalmente, en casos evolucionados, desarrollar una insuficiencia respiratoria aguda.

Dichos depósitos pueden encontrarse tanto en el parénquima como en las arterias pulmonares y septos alveolares.

En estadios iniciales, la radiografía simple de tórax puede ser normal, por lo que la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) resulta de mayor utilidad para demostrar los depósitos de calcio. Estos suelen presentarse en forma de opacidades nodulares calcifica-

das de entre 3 y 10 mm de diámetro, y de distribución perihiliar y preferentemente en zonas apicales y subapicales. En fases más evolucionadas, es típico encontrar un patrón de fibrosis pulmonar, visible en radiografía simple de tórax que puede recordar al edema agudo de pulmón, o simplemente una imagen de consolidación neumónica⁽⁵⁴⁾.

El tratamiento sería el de la causa principal que haya actuado como desencadenante.

Osificación pulmonar difusa (OPD)

Se trata de una entidad de etiología desconocida que, al igual que la calcificación metastática, es poco frecuente y de curso asintomático. Se han descrito dos tipos de OPD: la osificación nodular (la más frecuente) y la osificación dendriforme. En la nodular, los depósitos de material osteoide calcificado suele localizarse dentro del espacio alveolar y se asocia a enfermedades cardíacas (valvulopatía mitral, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, etc). En la osificación dendriforme o idiopática, las formaciones óseas se suelen encontrar en forma de ramificaciones a lo largo de la vía aérea distal y se ha asociado a patología pulmonar previa (fibrosis pulmonar, asbestosis, amiloidosis) y agentes quimioterápicos como el busulfán. En este caso, a diferencia de la osificación metastática, los lóbulos inferiores suelen afectarse con mayor frecuencia⁽⁵⁴⁾.

En ambos tipos, los niveles de calcio en sangre suelen ser normales y en la actualidad, no existe ningún tratamiento eficaz para la OPD.

Proteinosis alveolar pulmonar (PAP)

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) forma parte de la patología intersticial pulmonar, con una incidencia de 1 caso por 2 millones de habitantes⁽⁵⁵⁾. Se caracteriza por el acúmulo de material proteináceo rico en lípidos, derivado del surfactante pulmonar, dentro del espacio aéreo alveolar y ocasionalmente a nivel de la vía aérea periférica. La

etiopatogenia aún se desconoce aunque la acumulación de este material proteináceo pueda deberse a una combinación de factores genéticos y adquiridos que afectan al metabolismo del surfactante: por una parte, puede existir un acumulo de fosfolípidos como consecuencia de una sobreproducción y una disminución en la depuración por una función macrofágica deficiente. Además, pueden existir determinadas alteraciones genéticas en la proteína del surfactante (SP-B) o en la molécula del receptor β del factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF)⁽⁵⁵⁾.

Existen tres formas de presentación:

- **Primaria o Idiopática.** Es la forma más frecuente (90% de los casos) y afecta más a varones de entre 20 y 50 años previamente sanos, sin antecedentes de exposición ambiental u ocupacional.
- **Congénita:** Afecta a los recién nacidos y suele deberse a un déficit de la proteína B o mutaciones de los receptores del surfactante.
- **Secundaria.** Entre el 5 y el 10% de los casos la PA puede estar asociada a las siguientes enfermedades:
 - Exposición a polvos inorgánicos: sílice, aluminio y titanio.
 - Procesos infecciosos: neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, nocardia, *aspergillus*, *cytomegalovirus*, *mycobacterias*, etc.
 - Inmunodepresión y enfermedades hematológicas: neoplásicas hematológicas (linfoma, leucemia mieloide, etc) disfunción de los macrófagos, déficit del GM-CSF. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH), enfermedades autoinmunes del colágeno, etc.
 - Exposición a fármacos: busulfano y clo-rambucil.
 - Otras enfermedades: síndrome de Fanconi, Melanoma, amiloidosis, acidosis tubular renal, glioblastoma y melanoma.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de tos seca y disnea de carácter progresivo y comienzo insidioso, aunque hasta en el

30% de los sujetos, la PA puede pasar de forma desapercibida.

En la exploración física, pueden aparecer acropaquias (30%) y en la auscultación destaca la existencia de crepitantes bibasales hasta en el 50% de los casos. La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales y simétricos de predominio perihilar aunque en algunas ocasiones puede ser de carácter periférico o basal. En la TCAR, suele ser característico la aparición de imagen en empedrado⁽³⁶⁾.

La exploración funcional, al igual que en otras enfermedades intersticiales, suele caracterizarse por la existencia de un patrón restrictivo de gravedad variable, en función del grado de afectación pulmonar (disminución de la CV, la CVF, el FEV1 y el VR) junto con afectación del intercambio gaseoso.

El diagnóstico puede establecerse gracias a los hallazgos en el lavado broncoalveolar (BAL) y a la biopsia transbronquial. El BAL suele mostrar un líquido de aspecto lechoso con material PAS positivo y alcíán blue negativo. En la microscopía electrónica se han detectado cuerpos lamelares.

El tratamiento, estaría indicado para aquellos pacientes sintomáticos, ya que, en aquellos que no presentan síntomas, se han detectado un 25% de casos con remisión espontánea. Para el resto, el BAL terapéutico repetido, debe llevarse a cabo en aquellos enfermos que cumplan las siguientes condiciones:

- Presión arterial de oxígeno < 65 mmHg.
- Gradiente alveolo-arterial de oxígeno \geq 40 mmHg.
- Limitación de las actividades diarias por disnea.
- Presencia de shunt > 10%-12% del gasto cardíaco.

En algunos casos, se ha ensayado el tratamiento con GM-CSF, con buenos resultados hasta en el 50% de las PA primarias⁽³⁶⁾.

Si bien, la aparición de enfermedades infecciosas por gérmenes oportunistas, son frecuentes a lo largo de la enfermedad, el fallecimiento suele deberse a la presencia de insuficiencia respiratoria grave.

Microlitiasis alveolar

Se trata de otra enfermedad intersticial difusa de etiología desconocida y con tan sólo unos 300 casos descritos en la literatura, existiendo un claro predominio familiar (60% de los casos) con herencia autosómica recesiva. Afecta a hombres y mujeres por igual, entre la tercera y la quinta década de la vida. Se caracteriza por la aparición dentro de los espacios alveolares de cuerpos nodulares calcificados compuestos de fosfato de calcio, denominados microlitos⁽³⁷⁾.

En estadios iniciales puede cursar de forma asintomática y en casos más evolucionados puede aparecer disnea, hemoptisis y cor pulmonale. La exploración funcional muestra un patrón más o menos restrictivo en función de la fase de la enfermedad en la que nos encontremos y las pruebas de imagen con la aparición de micronódulos de entre 1 y 5 mm, difusos y bilaterales semejante a granos de arena o “imagen en tormenta” de predominio en lóbulos inferiores y posteriores. La TCAR muestra microcalcificaciones dispersas con microquistes y zonas en vidrio esmerilado con forma nodular o en fases más avanzadas, consolidación pulmonar. Es característica de esta enfermedad la aparición de “signo de la pleura negra”, consistente en la obliteración del borde cardíaco y diafragmático con aumento de la translucencia lineal entre el parénquima y la parrilla costal⁽³⁸⁾.

Para el diagnóstico, además de las pruebas de imagen, el LBA y la biopsia transbronquial o pulmonar abierta resultan de utilidad, al demostrar la existencia de calcioesferitas en el espacio alveolar. Pese a haberse ensayado diversas modalidades terapéuticas (corticosteroides, BAL terapéuticos, etc.) no existe en la actualidad un tratamiento curativo.

Amiloidosis pulmonar

La amiloidosis incluye a un grupo de entidades caracterizadas por el depósito extracelular de un material fibrilar insoluble denominado amiloide. Se trata de una enfermedad bastante infrecuente, cuya etiología se desconoce.

Clásicamente se han descrito las siguientes formas: la amiloidosis primaria, secundaria o reactiva a una complicación de una enfermedad inflamatoria crónica (artritis reumatoide), infecciosa (tuberculosis, lepra, fibrosis quística) o neoplásica (enfermedad de Hodgkin), formas familiares y la amiloidosis senil.

El diagnóstico se lleva a cabo gracias al estudio anatomopatológico donde es característica la birrefringencia verde del material amiloide cuando se tiñe con rojo Congo.

El aparato respiratorio, también puede verse afectado, siendo más frecuentes las formas primarias, caracterizadas por el depósito de amiloide tipo AL (depósitos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas que traducen una alteración de las células plasmáticas). Se describen las siguientes formas clínicas:

- **Amiloidosis laríngea:** extremadamente infrecuente, puede cursar con la presencia de macroglosia y desencadenar un SAHS como consecuencia de la obstrucción de la vía aérea superior.
- **Amiloidosis traqueobronquial:** origina un engrosamiento focal o difusa de los bronquios y/o tráquea, produciendo estenosis más o menos significativa a ese nivel, lo que puede dar lugar a broncoconstricción, infecciones de repetición (neumonías obstructivas) o episodios de broncoespasmo que pueden confundirse con el asma bronquial. Ocasionalmente, también debuta con hemoptisis. Es la forma de presentación respiratoria más frecuente. El tratamiento viene determinado por la gravedad de la estenosis. En casos más evolucionados, estaría indicado la realización de fibrobroncoscopia terapéutica y/o resección con láser.
- **Amiloidosis nodular parenquimatosa:** se trata de una forma muy rara de presentación, caracterizada por la presencia de pequeños nódulos de entre 0.5 y 5 cm de diámetro, únicos o múltiples, calcificados en el 50% de los casos y con captación positiva en la tomografía por emisión de positrones (PET) lo que da lugar al diag-

nóstico diferencial con el carcinoma broncogénico principalmente. Cursa de manera asintomática.

- **Amiloidosis parenquimatosa difusa:** generalmente se asocia a enfermedad sistémica y cursa con tos y disnea. En la TCAR pueden evidenciarse infiltrados reticulares, nodulares o reticulonodulares y ocasionalmente existe afectación de los ganglios mediastínicos e hiliares. Dado que se trata de una enfermedad progresiva, el pronóstico es malo con una media de supervivencia inferior a los 2 años.
- **Amiloidosis pleural:** en algunos casos de enfermedad sistémica primaria, puede encontrarse derrame pleural de escasa cuantía.

El tratamiento dependerá de si se trata de una amiloidosis secundaria (en cuyo caso la terapia a aplicar será la de la enfermedad de base) o sistémica. En este caso, se ha ensayado tratamiento con prednisona, colchicina o melfalán. En el caso de la amiloidosis asociada a patología pulmonar, existen técnicas como la radioterapia externa o con dimetil sulfóxico junto con la resección por láser en el caso de la afectación traqueobronquial, ya descrita⁽³⁹⁾.

Enfermedad por depósito pulmonar lipídico

Las enfermedades por depósito de material lipídico, engloba a una serie de entidades que constituyen una rareza en nuestra población. Generalmente son de carácter hereditario con transmisión autosómica recesiva (enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick o síndrome de hermansky-Pudlak) y como en el caso de la Enfermedad de Fabry, asociado a un gen defectuoso localizado en el cromosoma X. Se trata de enfermedades sistémicas ya que el acúmulo de material glucósido puede darse en diferentes órganos, estando rara vez afectado el aparato respiratorio.

En el caso de la enfermedad de Gaucher, se han descrito tres tipos de enfermedad en función del periodo de la vida en la que se manifieste, pudiendo estar afectado en todas ellas el aparato respiratorio. Además de la afec-

tación del sistema digestivo (hepatoesplenomegalia), óseo, hematológico (anemia y trombocitopenia) y neurológico, se han descrito casos de hipertensión pulmonar como consecuencia del depósito de células de Gaucher a nivel capilar (células cargadas de material lipídico con tinción PAS positivo). También se han descrito alteraciones de la DLCO y un patrón reticulonodular en la TCAR. Este patrón radiológico también puede encontrarse en la enfermedad de Niemann-Pick en el caso de verse involucrado el pulmón. En este caso, el diagnóstico se lleva a cabo mediante el estudio anatomopatológico identificándose células multivacuoladas grandes (células de Niemann-Pick) en el alveolo pulmonar. En el caso de la enfermedad de Hermansky-Pudlak, la afectación pulmonar es más frecuente que en el resto de enfermedades por depósito lipídico, siendo la progresión hacia la fibrosis pulmonar el hallazgo más común⁽⁵⁴⁾.

Enfermedad por depósito pulmonar de glucógeno: enfermedad de Pompe

La enfermedad por depósito de glucógeno se debe a la deficiencia de α -glucosidasa ácida (GAA) que da lugar al acúmulo de glucógeno en las células musculares. Dicha alteración puede manifestarse desde la infancia o bien en la edad adulta y se caracteriza por la aparición de debilidad muscular progresiva con afectación de los músculos respiratorios, lo que da lugar a una insuficiencia respiratoria. El tratamiento consiste en la sustitución de la enzima afectada y en las medidas de soporte oportunas tales como la ventilación no invasiva.

Enfermedad por depósito pulmonar de mucopolisacáridos

Es una enfermedad por depósito anormal de glucosaminoglucanos en tejidos, de carácter hereditario que se produce como consecuencia de una alteración enzimática que interviene en su metabolismo o por ausencia de las mismas. En los casos más avanzados, puede producir cifoescoliosis, patología pulmonar obstructiva severa, colapso de la vía aérea supe-

rior y una tendencia a las infecciones respiratorias. Existen varios tipos en función de la gravedad y afectación orgánica: síndrome de Hurler (el más grave donde el fallecimiento se produce por patología respiratoria o cardíaca), síndrome de Scheie (el más leve de todos), síndrome de Sanfilippo, síndrome de Morquio, síndrome de Sly y síndrome de Maroteaux-Lamy.

ENFERMEDADES PULMONARES Y ENDOCRINO SISTÉMICAS

Las principales enfermedades endocrino-sistémicas asociadas a patología pulmonar, se detallan a continuación (Tabla 4).

Diabetes mellitus (DM)

Los pacientes con DM están más predispuestos a la aparición de infecciones respiratorias, en concreto por micobacterias, bacilos gran negativos y hongos (mucormitosis y aspergilosis).

Tal y como se ha descrito en el apartado de EPOC y enfermedades endocrinometabólicas, se describen alteraciones funcionales respiratorias con alteración de la fuerza muscular y disminuciones leves de la CVF, FEV1 y DLCO.

Acromegalia

Se caracteriza por la sobreproducción de hormona somatotropa lo que ocasiona un crecimiento anormal de estructuras óseas. Respecto a su repercusión sobre el sistema respiratorio, se ha visto involucrado con la aparición de SAHS (como consecuencia del crecimiento de las estructuras que componen la vía aérea superior) y de desaturaciones nocturnas.

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

En el caso del hipotiroidismo, existe una predisposición a la existencia de SAHS e hipoventilación. Además en el mixedema, como consecuencia de la acumulación anormal en el espacio pericardio y pleural de líquido, se han descrito derrames pleuropericárdicos. Además, se ha especulado la posible relación existente

entre hipotiroidismo y hemorragia pulmonar idiopática e hipertensión arterial pulmonar.

Respecto al hipertiroidismo, existen estudios que muestran la existencia de debilidad muscular de los músculos inspiratorios así como alteración en algunos parámetros funcionales (disminución de la CV, aumento de la ventilación/ minuto, etc.).

Hiperparatiroidismo

La aparición de hipercalcemia sistémica secundaria a hiperparatiroidismo, puede ser la causa de la calcificación metastásica difusa ya descrito en el texto.

Síndrome de Klinefelter

La enfermedad de Klinefelter se caracteriza por la presencia de testículos pequeños, azoospermia y ginecomastia. En un estudio se asoció con la presencia de alteraciones de la caja torácica, asma bronquial y tos crónica⁽⁴⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Formiguera X, Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:1125-46.
- World Health Organization. Obesity and overweight. Fact Sheet No 311. Septiembre 2006. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
- Stevens J, Cai J, Pamuk ER, et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med.* 1998;338:1-7.
- Biring MS, Lewis MI, Liu JT, et al. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci.* 1999;318:293-7.
- Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci.* 2001;321:249-79.
- Haslam D, Sattar N, Lean M. ABC of obesity. Obesity- time to wake up. *BMJ.* 2006;333:640-2.
- Harik-Khan RI, Wise RA, Fleg JL. The effect of gender on the relationship between body fat distribution and lung function. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:399-406.
- Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiologic in obesity. *Can Respir J.* 2006;15:203-10.
- Tankersley C, Kleeberger S, Russ B, Schwartz A, Smith P. Modified control of breathing in genetically obese mice. *J Appl Physiol.* 1996;81:716-23.
- Atwood CV. Sleep-related hypoventilation: the evolving role of leptin. *Chest.* 2005;128:1079-81.
- Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G, y el Grupo Español de Sueño (GES). Definición y concepto del SAHS en: Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño. *Arch Bronconumol.* 2005;41:1-110.
- Crummy F, Piper AJ, Naughton MT. Obesidad y pulmón: La obesidad y la alteración de la respiración durante el sueño. *Thorax.* 2009;3(1):63-71.
- Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med.* 2005;118:948-56.
- Nowbar S, Burkat KM, Gonzales R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients. Prevalence, effects and outcomes. *Am J Med.* 2004;116:1-7.
- Crummy F, Piper A J, MT Naughton. Obesity and the lung: 2. Obesity and sleep-disordered breathing. *Thorax.* 2008;63:738-46.
- Rabec CA. Obesity hypoventilation syndrome. What's in a name? *Chest.* 2002;122:1498.
- Sampol G, Muñoz X, Sagalés MT, et al. Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1998;12:1156-1159.
- Pillar G, Peled R, Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest.* 1994;106:1702-1704.
- Durán J, Martínez MA, Marin JM. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. En: Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Barcelona: Edit Respira, 2010;1-46.
- Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax.* 2008;63:1018-1023.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines and inflammation (quiz 920). *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:911-9.
- Sood A. Obesity, adipokines and lung disease. *J Appl Physiol.* 2010;108:744-53.
- Rabec C, de Lucas P, Veale D. Complicaciones respiratorias de la obesidad. D. *Arch Bronconumol.* 2011;47(5):252-261.

24. McLachlan Dr, Poulton R, Car G, et al. Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:634-9.
25. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med.* 2008;102:102-8.
26. Malhotra A, Hillman D. Obesity and the lung. 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax.* 2008;63:925-931.
27. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:549-55.
28. Creutzberg Ec, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2004;22:76S-80S.
29. Mori H, Okubo M, Okamura M, et al: Abnormalities of pulmonary function in patients with non- insulin- dependent diabetes mellitus. *Intern Med.* 1992;31:189.
30. Chillón MJ, de Migue J, Ferreira A, Sánchez G. EPOC y alteraciones endocrinometabólicas. *Arch. Bronconeumol.* 2009;45:42S-46S.
31. Jorgensen NR, Schwartz J, Holme I, Henriksen BM et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A cross sectional study. *Respir Med.* 2007;101:177-85.
32. Sánchez- Lora FG, Amorós Martínez F, García Ordóñez MA, Custardoy Olavarrieta J. EPOC y trastornos endocrinometabólicos. *Rev Clin Esp.* 2007;207:33S-9S.
33. Casanova C, de Torres JP, Martín MA. EPOC y malnutrición. *Arch Bronconeumol.* 2009;45: 31S-35S.
34. Fraser Rs, Muller NL Colman N, Paré PD. Enfermedad pulmonar metabólica. En: Fraser RG, Muller NL, Colman NC, Paré IA (eds). *Diagnóstico de las enfermedades del tórax.* 4º ed. Madrid: Editorial Médica Paramedicana SA; 2002. p. 2675-714.
35. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:215-35.
36. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol.* 2003;39(12):580-600.
37. Chan Ed, Morales DV, Welsh CH, McDermott MT et al. Calcium depositum with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1654-69.
38. Hoshimo H, Koba H, Inomata S, Kurowata K et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: high-resolution CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1998;22:245-8.
39. Almonacid D, Arnalich MB. Afectación pleuropulmonar en las enfermedades endocrinometabólicas. En: Álvarez- Sala JL, Casán P, Rodríguez F, Rodríguez JL, Villena V (eds). *Neumología Clínica.* 1º ed. Barcelona: Editorial Elsevier SA; 2010. p. 543-550.
40. Huseby JS, Peterson D. Pulmonary function in Klinefelter s syndrome. *Chest.* 1981;80:31.