



Utilidad de las pruebas funcionales respiratorias en el síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida

O. Parra Ordaz y J. Morera Prat

Servei de Pneumologia. Hospital del Sagrat Cor y Hospital Trias y Pujol. Badalona. Barcelona.

La aportación de las pruebas funcionales respiratorias (PFR) en el diagnóstico de las enfermedades pulmonares que acontecen en el síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA) no resulta en ningún caso definitiva. Tiene en cambio utilidad complementaria en el diagnóstico de la obstrucción bronquial y/o hiperreactividad acompañantes y sobre todo y concretamente por lo que respecta a la difusión pulmonar del CO(DLCO) y a la diferencia alveoloarterial de $O_2(D(A-a)O_2)$ en ejercicio. Pueden jugar un papel crucial en el planteamiento de esquemas de despistaje y/o diagnóstico precoz de la neumopatía infecciosa, aún cuando ésta no puede sospecharse, ni clínica, ni radiológicamente. En este sentido es un método útil, incruento y económico.

La implicación pulmonar en los pacientes afectados de SIDA es una situación común, comportando una alta morbimortalidad, a pesar de que por lo menos esta última ha ido disminuyendo en los últimos años al conseguirse un mejor y más precoz control de la patología pulmonar, concretamente la de tipo infeccioso. De ello se deduce la importancia del diagnóstico precoz al que podrán contribuir las PFR, como después comentaremos.

La patología que afecta al pulmón del SIDA va desde la esencialmente infecciosa (*Pneumocystis carinii*, citomegalovirus, micobacterias típicas y atípicas, criptococo, neumonías bacterianas, hongos, etc), pasando por la tumoral (básicamente el sarcoma de Kaposi y menos frecuente el linfoma no Hodgkin), hasta la de etiología incierta, como la neumonía intersticial linfocítica, en la que se ha intentado responsabilizar al propio virus de la inmunodeficiencia humana, al virus de Epstein-Barr, etc.

Otra fuente de patología la constituye la embolia pulmonar repetida, en concreto en el grupo de adictos a drogas vía parenteral (ADVP) a partir de sustancias extrañas que adulteran la heroína (casi siempre talco) y que, inyectadas a través de una vena periférica, van a impactar en una arteria pulmonar de pequeño calibre comportando la aparición de microembolias repetidas.

También la pleura puede estar afectada esencialmente en forma de engrosamiento, como en el caso del sarcoma de Kaposi, hecho que puede modificar la *compliance* pulmonar.

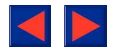
Podemos además encontrarnos ante una obstrucción bronquial específica secundaria a lesiones endobronquiales por sarcoma de Kaposi, *Pneumocystis carinii* o tuberculosis, como causas poco frecuentes en cualquier caso. Dicha obstrucción bronquial puede no corresponder a ninguna de las causas antes citadas, categorizándose como inespecífica y describiéndose al margen del hábito tabáquico como obstrucción y tos en el contexto de una hiperreactividad bronquial que aparece por primera vez.

La variedad de las patologías referidas, comprometen la función pulmonar a diferentes niveles, el espacio intersticial, alveolar, los vasos pulmonares, así como la propia vía respiratoria. Esto conlleva una disfunción que quedará obviamente reflejada en las PFR. Su estudio tiene interés por dos motivos. Por un lado porque contribuye al mejor conocimiento de la fisiopatología de cada uno de estos trastornos y por otro lado por su valor en el diagnóstico precoz, como pruebas de despistaje y/o en el diagnóstico diferencial de enfermedades pulmonares con una presentación clínico-radiológica a menudo superponible.

Describiremos, a continuación, las alteraciones que podemos hallar al aplicar los tests disponibles en clínica.

Espirometría simple

La espirometría simple puede mostrar los dos tipos básicos de trastorno ventilatorio. Puede aparecer una alteración ventilatoria restrictiva con disminución del volumen espirado en el primer segundo (VEMS) y de la capacidad vital forzada (CVF) con cociente VEMS/CVF alto y con la morfología correspondiente en la curva de flujo-volumen. Así se ha demostrado básicamente en la neumonía por *Pneumocystis carinii*¹⁻⁴. La elevación del cociente VEMS/CVF es consecuente con un aumento de la retracción pulmonar elástica, característica de las enfermedades pulmonares intersticiales. También otras patologías pulmonares, ya sean de



origen tumoral, infeccioso o desconocido, que suelen afectar a los enfermos con SIDA, se manifiestan en forma de trastorno ventilatorio restrictivo, como comentaremos al desarrollar el apartado correspondiente a los volúmenes pulmonares.

Al margen de este tipo de trastorno, que desde el punto de vista fisiopatológico es esperable y comprensible, se ha demostrado también en algunos de estos pacientes la existencia de obstrucción bronquial e hiperreactividad bronquial, en forma a veces de tos seca simple, independientemente del hábito tabáquico y sin historia previa de asma o atopía. Una especie de "asma-like" como lo denomina O'Donnell⁵. Se ha constatado por un lado obstrucción bronquial a nivel de las vías aéreas centrales secundaria a la existencia de metástasis endobronquiales del sarcoma de Kaposi⁶, aunque lo común es que estas lesiones no sean muy sobreelevadas. Más raramente pueden comportarse de la misma forma la tuberculosis endobronquial⁷ o la infección por *Pneumocystis carinii*, con lesiones también endobronquiales⁸. Por otro lado, en 1985 Stover⁹ describió por primera vez la existencia de obstrucción bronquial en enfermos con patología infecciosa o tumoral y en otros pacientes cuyo único síntoma guía era la tos sin causa aparente. Posteriormente, se realizaron nuevos estudios que corroboraron los resultados previos, detectando un franco aumento de la prevalencia de la obstrucción bronquial en estos enfermos respecto a la población general, extendiéndose ésta entre un 44 % y un 53 %, según las series^{4,5}. La prueba broncodilatadora ha resultado positiva y significativa en un porcentaje considerable (31 %) de estos individuos con obstrucción de base. En cualquier caso, un 80 % de los pacientes que exhibían una clínica de tos, sibilantes y opresión torácica mejoraban con el tratamiento broncodilatador.

En relación a la posible etiopatogenia de esta obstrucción y/o hiperreactividad bronquial, en especial en el caso de no hallar patología endobronquial, se ha especulado que podría aparecer como una manifestación del trastorno en inmunidad subyacente en estos enfermos, con aumento de la IgE, inmunocomplejos circulantes, etc, que magnificaría fenómenos de hipersensibilidad¹⁰. Por otro lado, es bien conocida la relación entre la hiperreactividad bronquial y las infecciones respiratorias, sobre todo por virus. Sin embargo, no se ha demostrado aún que las infecciones por organismos oportunistas puedan tener la misma influencia, además de que, según O'Donnell⁵, en un 71 % de los casos no puede implicarse una etiología infecciosa en el proceso de obstrucción bronquial. El propio virus de la inmunodeficiencia humana que se ha aislado del parénquima pulmonar podría jugar también algún papel. En contraposición a algunos de los comentarios previos, otros no hallan alteraciones espirométricas en pacientes simplemente seropositivos para el virus de inmunodeficiencia humana, pacientes con complejo relacionado o con SIDA desarrollado y con afecciones concurrentes extrapulmonares, demostrándose sólo una espirometría patológica en caso de estar el pulmón directamente implicado¹¹.

De lo hasta ahora expuesto se deduce que no cabe esperar de la obstrucción bronquial, ya sea en su presentación clínica o en su constatación espirométrica, una sensibilidad y/o especificidad aceptables en la mayoría de casos, y más bien debe considerarse como un fenómeno inespecífico frecuente cuyo diagnóstico es importante por la buena respuesta al tratamiento y el pronóstico favorable que implica.

Volúmenes pulmonares

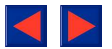
A pesar de que algunos trabajos han aportado la existencia de una disminución de los volúmenes pulmonares por dilución de helio, explicable en base a la fisiopatología que ya hemos comentado, la sensibilidad del método es baja; así algunas neumonías por *Pneumocystis carinii* cursan con restricción y otras no y aún peor es su especificidad, ya que muchas de las patologías comentadas cursan con restricción, a pesar de que su aparición y en especial en grado más severo es más común en la neumonía por *Pneumocystis carinii*^{9,12-14}. Por tanto, no será ésta una exploración útil en el manejo de estos enfermos, con el agravante de las dificultades que ofrece el circuito para su esterilización en base a la problemática que más adelante exponemos.

Difusión pulmonar de CO (DLCO)

Múltiples trabajos^{1,9,12,15} han demostrado que la DLCO por la técnica de la respiración única es un método altamente sensible para sugerir el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis carinii* en los pacientes con SIDA, hallándose disminuida entre el 80 y el 90 % de los casos según las series, con cifras inferiores al 80 % de los valores de referencia. Destaca el hecho de su utilidad precoz, incluso cuando la radiología y la gasometría son aún normales, en un enfermo asintomático o casi asintomático (con tos y/o febrícula intermitente). Se coloca pues, como una técnica que puede plantearse como *screening* o despistaje en este tipo de pacientes, ya que se trata de un método inocuo y barato.

¿Hasta qué punto resulta interesante establecer el diagnóstico precoz de la neumonía por *Pneumocystis carinii*? Obviamente, la respuesta al tratamiento es mejor en fases iniciales, así como la evolución a la curación sin secuelas del tipo fibrosis pulmonar (punto coincidente de la neumonía por *Pneumocystis carinii* grave con el síndrome del distrés respiratorio del adulto). En definitiva, con el diagnóstico precoz, el pronóstico de la enfermedad mejora como sugieren algunos trabajos^{16,17}.

Sin embargo, también otras afecciones pulmonares del SIDA cursan con una disminución de la DLCO y consecuentemente se convierte ésta en una técnica poco específica. Si acaso, sería útil como primer paso en un algoritmo diagnóstico racional con intención de rentabilizar el proceso y para dar paso en caso de positividad a exploraciones más caras y a la vez más agresivas, como el lavado broncoalveolar, que nos



darán el diagnóstico definitivo. No debemos olvidar que afecciones como el sarcoma de Kaposi, otras infecciones (citomegalovirus, etc) o la neumonitis intersticial inespecífica, también cursan con una DLCO disminuida, sin hallar en ocasiones ningún patógeno específico, incluido el *Pneumocystis carinii*, lo que podría también corresponder con un estado subclínico de la enfermedad como habían apuntado estudios previos^{18, 19}.

Apurando más en la utilidad de la DLCO, algunos trabajos demuestran que no sólo la valoración cualitativa de estar disminuido o no es relevante, sino que también el grado de disminución puede ser orientador o compatible con determinados estadios del SIDA. Así, en un estudio realizado con 169 homosexuales seropositivos, la DLCO era normal en el grupo de asintomáticos y/o con linfadenopatía generalizada (> 83 % de los valores de referencia); sin embargo, aquellos con complejo relacionado, sarcoma de Kaposi extrapulmonar o infección oportunista sin afección pulmonar tenían una DLCO media del 77 %, 70 % y 70 %, respectivamente y en relación a los valores de referencia. Los enfermos en fase de neumopatía aguda o en fase de recuperación de una neumonía por *Pneumocystis carinii* tenían valores de DLCO mucho más bajos, entre el 50 y el 63 %. También el sarcoma de Kaposi y otros tipos de infecciones pulmonares cursaban en este estudio con una DLCO disminuida sin diferencias significativas respecto al grupo de neumonía por *Pneumocystis carinii*¹¹. En nuestra propia experiencia pudimos también delimitar en un estudio prospectivo con enfermos asintomáticos tres grupos según el valor obtenido en la DLCO: un primer grupo con valores de DLCO superiores al 80 % del valor de referencia (grupo A), un segundo grupo con una ligera o moderada disminución de la DLCO, entre el 65 y el 80 % (grupo B) y un tercero con una franca disminución de la DLCO, es decir inferior al 65 % (grupo C). Los pacientes del grupo A se sometían a controles de DLCO inicialmente cada 6 meses. En los enfermos del grupo B se practicaba gammagrafía pulmonar con galio y en caso de ser positiva se sometían a lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial. En el 50 % de los casos, el lavado demostraba linfocitosis, como también reportan otros trabajos²⁰, mientras que la biopsia transbronquial mostraba cambios inespecíficos del tipo infiltración linfocitaria, descamación moderada e hiperplasia de neumocitos tipo II a favor de la presencia de neumonitis intersticial inespecífica. Los pacientes del grupo C procedían del grupo A, en cuyo seguimiento había disminuido la DLCO por debajo del 65 %, sin evidencia radiológica de patología pulmonar y el lavado broncoalveolar demostró en todos estos casos la presencia de *Pneumocystis carinii*²¹.

Otra cuestión a tener en cuenta es la falta de correlación entre la normalización o no de la DLCO tras el tratamiento completo para *Pneumocystis carinii* y la presencia o ausencia de éste en el tejido pulmonar²². Se observa que inicialmente entre los 21 y 47 días de haber iniciado el tratamiento, la DLCO no vuelve a la

normalidad, sin que este hecho se correlacione con la presencia o ausencia de *Pneumocystis carinii* en el lavado. A largo plazo, entre los 105 y 258 días, la DLCO mejora en la mayoría de los casos, sin vuelta completa a la normalidad en muchos de ellos y en este casi sí se correlacionaba con la presencia o ausencia de *Pneumocystis carinii*. De este estudio se desprende la dudosa o falta de utilidad de la DLCO en la evaluación de un segundo episodio de neumonía por *Pneumocystis carinii*. Desde el punto de vista de la fisiopatología, esta disminución de la DLCO obedece a la existencia de acumulaciones intraalveolares de *Pneumocystis carinii* en forma de trofozoitos, células mononucleares y material proteináceo como se ha demostrado en estudios animales²². Estas anomalías intraalveolares se acompañan, por lo menos en las primeras fases, de preservación de los capilares pulmonares. Estas evidencias permiten establecer la hipótesis de que la disminución de la DLCO en enfermos con SIDA y neumonía por *Pneumocystis carinii* es secundaria a un aumento del grosor de la membrana alveolo-capilar, con disminución de la capacidad de difusión de membrana (DM), pero con preservación del volumen de sangre en los capilares pulmonares (Vc)²³. En tanto que estos dos componentes puede calcularse separadamente, ello nos puede llevar a aumentar la especificidad del test y distinguir tal vez la neumonía por *Pneumocystis carinii* de otras patologías que disminuyen también globalmente la DLCO, pero con un comportamiento distinto respecto a la DM y al VC.

Como ya hemos comentado en la introducción, los ADVP pueden presentar de entrada una caída de la DLCO por efecto de las microembolias repetidas de sustancias extrañas, por lo que esta determinación, especialmente si es aislada, no resulta útil en el despistaje de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en estos enfermos. Probablemente en este caso el componente más afectado sea el VC.

Gasometría

Es de esperar que los enfermos con SIDA y afectación pulmonar exhibían hipoxemia en la gasometría, como demuestran múltiples trabajos^{9, 12, 24}. La diferencia alveolo-arterial de oxígeno (D[A-a]O₂) en reposo es normal en el 64 % de los pacientes con neumonía por *Pneumocystis carinii* (superior a 20 mmHg), elevándose al 91 % de ellos cuando se realiza el test de ejercicio (considerando anormal si éste aumentaba 10 mmHg o más con el ejercicio y normal si la D(A-a)O₂, disminuía con el ejercicio respecto a la cifra de reposo). La sensibilidad del test es del 91 %, mientras que su especificidad es del 77 % superior esta última a la DLCO²⁵. Se ha observado que no existe una buena correlación entre los valores de la DLCO y la D(A-a)O₂, lo que sugiere la existencia de mecanismos distintos que conduzcan a la alteración de estos dos parámetros. En comparación a la DLCO como técnica de *screening*, la D(A-a)O₂ en ejercicio en la evaluación de enfermos con SIDA con escasa sintomatología y ra-



diografía de tórax normal, resulta un método especificidad superior y mucho más fácilmente realizable, ya que no requiere de ninguna sofisticación de equipamiento o personal, resultando además económico. Puesto que muchos pacientes con SIDA y enfermedad pulmonar al margen de la infección por *Pneumocystis carinii*, mantienen una $D(A-a)O_2$ en ejercicio normal, este test puede utilizarse en la evaluación de enfermos con alteraciones de la radiografía de tórax por afección pulmonar previa secundaria a sarcoma de Kaposi, citomegalovirus, etc, con el objetivo de descartar la presencia de neumonía por *Pneumocystis carinii*^{25, 26}.

Manejo del aparato utilizado

Con respecto a la utilización del material fungible (boquillas, tubos), así como del espirómetro y el circuito de difusión del CO, es aconsejable esterilizar lo esterilizable con glutaraldehído al 2 % durante 20-30 minutos, como se procede con el material de broncoscopia, según las normas del Center for Disease Control (CDC), y realizar el estudio al final de la programación habitual del día. Sin embargo, es obvio que no existe contacto de ninguno de los materiales utilizados con la sangre del enfermo, por lo que no cabe con el método en cuestión plantearse la posibilidad de transmisión del virus y más aún cuando se ha demostrado la rareza del aislamiento del virus en saliva²⁷, dándose sólo en algún caso y en muy baja concentración²⁸, sin que de éste se desprenda que pudiera ser transmisible a este nivel. Dado que se trata además de un organismo intracelular obligado, no cabría esperar ninguna viabilidad en situación ambiente.

Por otro lado, tampoco las infecciones oportunistas por definición podrían transmitirse a través del utillaje de función y por inhalación a sujetos sanos.

BIBLIOGRAFÍA

- Coleman DL, Dodek PM, Golden JA et al. Correlation between serial pulmonary function tests and fiberoptic bronchoscopy in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:491-493.
- Gagliardi AJ, White DA, Meduri GU et al. Pulmonary function abnormalities in AIDS patients with respiratory illness. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131 (suppl):A75.
- Gagliardi AJ, White DA, Stover DE et al. A noninvasive index for the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133 (suppl):A183.
- Tsai MS, Tsai JH, Liu HW et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in an AIDS patient with dramatic response inadvertent steroid therapy: a case report. *Kao-Hsiung-I-Hsueh-Ku-Hsued-Tsa-Chin* 1989; 5:345-349.
- O'Donnell CR, Barder MB, Zibrak S, Jensen WA, Rose RM. Abnormal airway function in individuals with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1988; 94:945-948.
- Pitchnik AE, Fischl MA, Saldana MJ. Kaposi's sarcoma of the tracheobronchial tree. *Chest* 1985; 87:122-124.
- Maguire GP, Delorenzo LT, Brown RB. Endobronchial tuberculosis simulating bronchogenic carcinoma in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med Sci* 1987; 294:42.
- Gagliardi AJ, Stover DE. Endobronchial *Pneumocystis carinii* in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1987; 91:463-464.
- Stover DE, White DA, Romano PA, Gellen RA, Robeson WA. Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1985; 78:429-437.
- Schroff RW, Gottlieb MS, Prince HE. Immunologic studies of homosexual men with immunodeficiency and Kaposi's sarcoma. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 27:300-314.
- Shaw RJ, Roussak C, Forster SM, Harris JRW, Pinching AJ. Lung function abnormalities in patients infected with the human immunodeficiency virus with and without overt pneumonitis. *Thorax* 1988; 43:436-440.
- Hopewell PC, Luce JM. Pulmonary involvement in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1985; 87:104-114.
- Curtis J, Goodman P, Hopewell P, Myskowski PL, Caravelli F, Zaman MB. Noninvasive tests in the diagnostic evaluation for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with or suspected of having AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(suppl):A182.
- Meduri GU, Stover DE, Lee M et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome: clinical, radiographic and pathologic manifestations. *Am J Med* 1986; 81:11.
- Murray JF, Felton CP, Garay S et al. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: Report of a National Heart, Lung and Blood Institute workshop. *N Engl J Med* 1984; 310:1.682-1.688.
- Brenner M, Ognibene FP, Lack EE. Objective clinical and histological prognostic factors for patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome. Abstract W5.4 in Abstracts of the III International Conference on AIDS, Washington, DC; June 1987.
- El-Sadr W, Simberkoff MS. Survival and prognostic factors in severe *Pneumocystis carinii* pneumonia requiring mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1.264-1.267.
- Engelberg LA, Lerner CE, Tapper ML. Clinical features of *Pneumocystis carinii*, pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:689-694.
- Kovacs JA, Kremenz JW, Macher AM et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984; 100:663-671.
- Guillon JM, Autran B, Denis M et al. Human immunodeficiency virus-related lymphocytic alveolitis. *Chest* 1988; 94:1.264-1.270.
- Parra O, Sala H, Clotet B et al. Pulmonary function tests in AIDS. *Chest* 1989; 95:710.
- Henshaw NG, Carson JL, Collier AM. Ultrastructural observation of *Pneumocystis carinii* attachment to rat lung. *J Infect Dis* 1985; 151:181-186.
- Sankary RM, Turner J, Lipaosky A, Howes EL. Alveolar-capillary block in patients with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:443-449.
- Greeno R, Stover DE. A screening test for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129(suppl):A36.
- Stover DE, Meduri GU. Pulmonary function tests. En: Pulmonary effects of AIDS. Clinics in Chest Medicine 1988; 9:473-479.
- Smith DE, McLuckie A, Wyatt J, Gazzard B. Severe exercise hypoxemia with normal or near normal x-rays: a feature of *Pneumocystis carinii* infection. *Lancet* 1988; 5:1.049-1.051.
- Groopman JE, Salahuddin SZ, Sarngadharan MG. HTLV-III in saliva of people with AIDS-related complex and healthy homosexual men at risk for AIDS. 1984; 226:447-449.
- Ho DD, Bryngton RE, Schooley SZ, Flynn T, Rota TR, Hirsch MS. Infrequency of isolation of HTLV-III virus from saliva in AIDS. *Engl J Med* 1985; 19:1.606.