



Broadus

Ernst | King

Lazarus | Sarmiento

Schnapp | Stapleton

Gotway

MURRAY Y NADEL

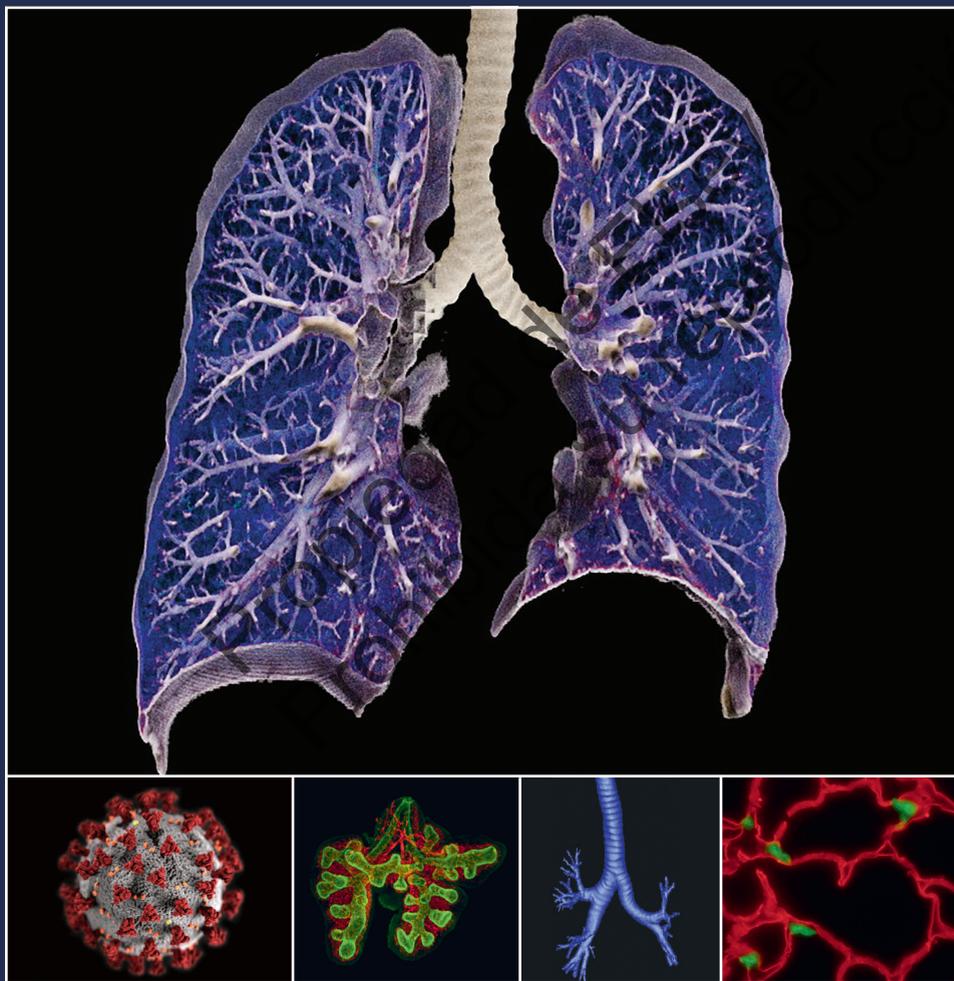
TRATADO DE MEDICINA | RESPIRATORIA

SÉPTIMA EDICIÓN



Incluye
**VERSIÓN
DIGITAL**
en inglés

MURRAY Y NADEL
SÉPTIMA EDICIÓN
TRATADO DE
MEDICINA RESPIRATORIA



V. Courtney Broadus

Joel D. Ernst

Talmadge E. King Jr.

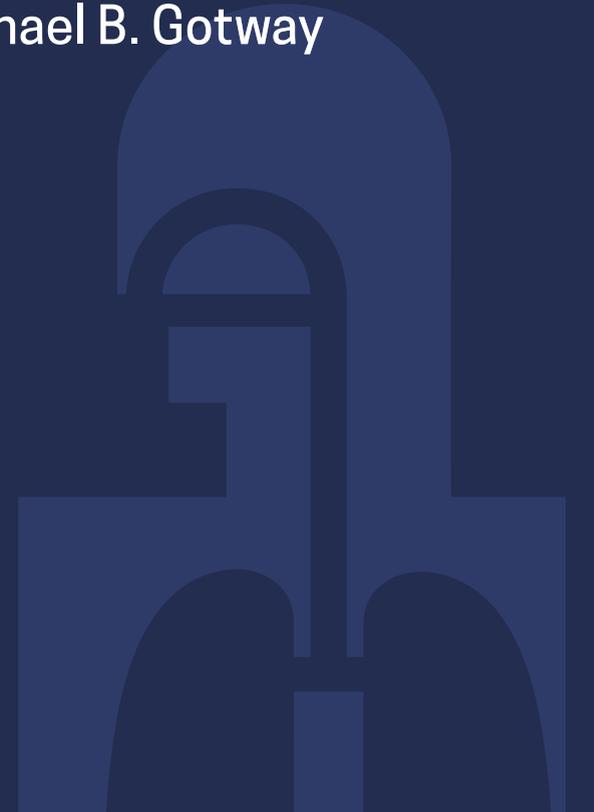
Stephen C. Lazarus

Kathleen F. Sarmiento

Lynn M. Schnapp

Renee D. Stapleton

Michael B. Gotway



Murray y Nadel.
Tratado de medicina
respiratoria

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Murray y Nadel.

Tratado de medicina respiratoria

SÉPTIMA EDICIÓN

Editor principal

V. Courtney Broaddus, MD

Professor Emeritus of Medicine
University of California San Francisco
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Zuckerberg San Francisco General Hospital
San Francisco, California

Editores

Joel D. Ernst, MD

Professor of Medicine
Chief, Division of Experimental Medicine
University of California San Francisco School of Medicine
San Francisco, California

Talmadge E. King Jr., MD

Dean, UCSF School of Medicine
Vice Chancellor for Medical Affairs
University of California San Francisco
San Francisco, California

Stephen C. Lazarus, MD, FCCP, FERS

Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Senior Investigator, Cardiovascular Research Institute
University of California San Francisco
San Francisco, California

Kathleen F. Sarmiento, MD, MPH

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
University of California San Francisco;
San Francisco VA Healthcare System
San Francisco, California

Lynn M. Schnapp, MD

George R. and Elaine Love Professor
Chair, Department of Medicine
School of Medicine and Public Health
University of Wisconsin-Madison
Madison, Wisconsin

Renee D. Stapleton, MD, PhD

Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Vermont Larner College of Medicine
Burlington, Vermont

Editor de estudios de imagen del tórax

Michael B. Gotway, MD

Professor of Radiology
Department of Diagnostic Imaging
Mayo Clinic
Scottsdale, Arizona;
Clinical Associate Professor
Departments of Diagnostic Radiology and Biomedical
Imaging, and Pulmonary and Critical Care Medicine
University of California San Francisco
San Francisco, California;
Clinical Professor
University of Arizona College of Medicine
Phoenix, Arizona;
Adjunct Professor
Department of Biomedical Informatics
Arizona State University
Tempe, Arizona



ELSEVIER



ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 7th edition

Copyright © 2022 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

Previous editions copyrighted 2016, 2010, 2005 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc.

Cover images courtesy Michael B. Gotway, MD (images 1 and 4), and U.S. Centers for Disease Control and Prevention/Alissa Eckert, MSMI; Dan Higgins, MAMS (image 2); <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=23311>.

ISBN: 978-0-323-65587-3

This translation of *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 7th edition, by V. Courtney Broaddus, was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Esta traducción de *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 7th edition, de V. Courtney Broaddus, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

Murray y Nadel. Tratado de medicina respiratoria, 7.ª edición, de V. Courtney Broaddus

© 2023 Elsevier España, S.L.U.

ISBN: 978-84-1382-431-4

ISBN Vol. 1: 978-84-1382-429-1

ISBN Vol. 2: 978-84-1382-430-7

eISBN: 978-84-1382-571-7

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra. Con el único fin de hacer la lectura más ágil y en ningún caso con una intención discriminatoria, en esta obra se ha podido utilizar el género gramatical masculino como genérico, remitiéndose con él a cualquier género y no solo al masculino.

Revisión científica:

Javier de Miguel Díez

Jefe de Sección de Neumología Clínica

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Ana Sánchez Azofra

Especialista en Neumología

Postdoctoral Research Fellow, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine

Department of Medicine, University of California San Diego, Estados Unidos

José Miguel Rodríguez González-Moro

Jefe de Servicio de Neumología

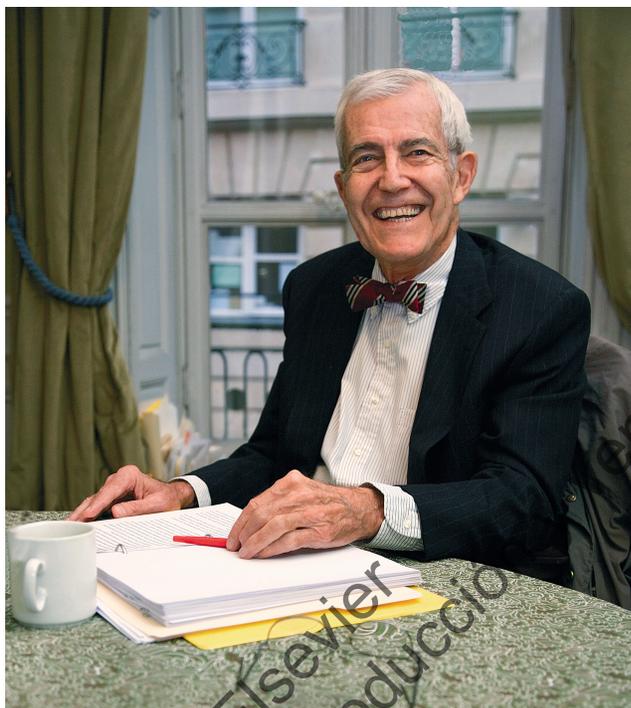
Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid

Profesor Asociado de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B 10.030-2023

Impreso en España



Dedicamos este tratado al Dr. John F. Murray. En 1988 el Dr. Murray, junto con el Dr. Jay A. Nadel, publicó su primera edición. Motivado por su amor a la enseñanza se propuso crear un compendio de neumología exhaustivo, claro y fidedigno, siempre guiado por los principios científicos. A lo largo de los años siguientes y de seis ediciones más nos inspiró para continuar su trabajo y mantener su alto nivel.

De todas sus contribuciones a la neumología, quizá la que más le enorgullecía era este libro.

**John F. Murray, MD
(1927-2020)**

Dedicatoria



A mi marido, Chuck, que se ha mantenido firme como una roca.

Al resto de nuestra maravillosa familia, Chris y Clay, Mary y Lydia, y a nuestros nietos, Charlie y Rory.

A mis mentores, colegas y compañeros editores por su inspiración y apoyo a mi carrera y a este proyecto.

V. Courtney Broaddus, MD



A mis padres, a quienes debo todo lo que tengo, y a mis queridas esposa e hija, Mary Pat y Allison, por todo el apoyo y la inspiración que me proporcionan.

Michael B. Gotway, MD



A Vicki, Kristina y Genevieve, que hacen que todo merezca la pena.

Joel Ernst, MD



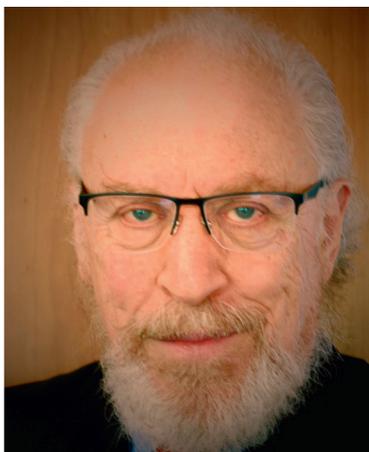
A mi esposa, Mozelle D. King.

A mis hijos, Consuelo King y Malaika King Kattke.

A mis nietos, Madison y Siena Kattke.

En recuerdo de mi madre y mi padre, Almetta y Talmadge King.

Talmadge E. King Jr., MD



A mi mujer, Gail, que hace que todo sea posible y mejor; a mi hija, Hillary, y a su marido, Andrew, que siguen preguntándome por lo que hago y me animan a ello; a mis nietos, Lola y Axel, que me dan esperanza en el futuro y alegría en el presente, y a los muchos colegas, estudiantes y becarios que han hecho que mis primeros 49 años en la UCSF hayan sido tan agradables.

Stephen C. Lazarus, MD, FCCP, FERS



En cariñoso recuerdo de mis padres, que fueron una fuente inquebrantable de apoyo y ánimo en todo lo que hacía. Puede que no entendieran por qué corría, pero siempre estaban en la línea de meta para animarme.

Lynn M. Schnapp, MD



A mis padres, Barbara y Barry Brennan, que me enseñaron con el ejemplo el valor del trabajo duro, la perseverancia y la compasión.

Kathleen F. Sarmiento, MD, MPH



A mi marido, Jonathan; a nuestros hijos, Walker, Emmerson y Orion; a mis padres, Myrna y Ted, y a mis mentores, colegas, pacientes y alumnos por toda una vida empujándome a aprender, crecer y cambiar.

Renee D. Stapleton, MD, PhD

Colaboradores

Lewis Adams, PhD

Professor of Physiology
School of Allied Health Sciences
Griffith University
Gold Coast, Queensland, Australia
Capítulo 36: Disnea

Rosemary Adamson, MB, BS

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
University of Washington School of Medicine
Veterans Affairs Puget Sound Healthcare System
Seattle, Washington
Capítulo 23: Ecografía: principios y técnicas básicas de imagen torácica y vascular

Dan E. Adler, MD

Professor of Pulmonary Medicine
Division of Pneumology
University Hospital of Geneva
Geneva, Switzerland
Capítulo 136: Apoyo no invasivo a la ventilación

Evangelia Akoumianaki, MD, PhD

Consultant
Intensive Care Unit
University Hospital of Heraklion
Heraklion, Crete, Greece
Capítulo 136: Apoyo no invasivo a la ventilación

Tyler J. Albert, MD

Assistant Professor of Medicine
Department of Medicine
Division of General Internal Medicine
University of Washington School of Medicine
Veterans Affairs Puget Sound Health Care System
Seattle, Washington
Capítulo 12: Equilibrio acidobásico

Kurt H. Albertine, PhD, FAAAS, FAAA

Edward B. Clark Endowed Chair IV in Pediatrics
Adjunct Professor of Medicine and Neurobiology and
Anatomy
University of Utah School of Medicine
Editor-in-Chief, The Anatomical Record
Salt Lake City, Utah
Capítulo 1: Anatomía

Barbara D. Alexander, MD, MHS

Professor of Medicine and Pathology
Division of Infectious Diseases
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Capítulo 57: Infecciones micóticas: oportunistas

Christopher I. Amos, PhD

Professor of Medicine
Director, Institute for Clinical and Translational
Research Medicine
Associate Director of Quantitative Science
Dan L. Duncan Comprehensive Cancer Center
Baylor College of Medicine
Houston, Texas
Capítulo 74: Cáncer de pulmón: epidemiología

Douglas A. Arenberg, MD, FACC

Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan
Capítulo 79: Tumores malignos metastásicos
Capítulo 80: Tumores pulmonares benignos

A. Christine Argento, MD, FCCP

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois
Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
Capítulo 27: Broncoscopia diagnóstica: técnicas avanzadas (EBUS y navegación)

Shaikh M. Atif, PhD

Instructor of Medicine
Division of Clinical Immunology
University of Colorado Anschutz Medical Campus
Aurora, Colorado
Capítulo 16: Inmunidad adaptativa

Najib T. Ayas, MD, MPH

Associate Professor of Medicine
University of British Columbia Faculty of Medicine
Vancouver, British Columbia, Canada
Capítulo 11: Mecánica y energética del sistema respiratorio

Jennifer M. Babik, MD, PhD

Associate Clinical Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
University of California San Francisco School of Medicine
San Francisco, California
Capítulo 46a: COVID-19

Jessica B. Badlam, MD

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary Disease and Critical Care Medicine
University of Vermont Larner College of Medicine
Burlington, Vermont
Capítulo 39: Sibilancias y estridor

John Randolph Balmes, MD

Professor of Medicine
 Division of Occupational and Environmental Medicine
 University of California San Francisco
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 Zuckerberg San Francisco General Hospital
 San Francisco, California
 Professor of Environmental Health Sciences
 University of California Berkeley School of Public Health
 Berkeley, California

Capítulo 102: Contaminación del aire interior y exterior

Niaz Banaei, MD

Professor
 Departments of Pathology and Medicine (Infectious Diseases)
 Stanford University School of Medicine
 Stanford, California
 Medical Director, Clinical Microbiology Laboratory
 Stanford University Medical Center
 Palo Alto, California

Capítulo 19: Diagnóstico microbiológico de la infección pulmonar

Christopher F. Barnett, MD, MPH

Director, Pulmonary Hypertension Program
 Director, Medical Cardiovascular Intensive Care Unit
 Department of Cardiology
 Medstar Washington Hospital Center
 Washington, DC

Capítulo 24: Ecografía: aplicaciones y procedimientos avanzados

Capítulo 85: Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar: grupo 3

Sonja D. Bartolome, MD

Professor of Medicine
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 University of Texas Southwestern Medical Center
 Dallas, Texas

Capítulo 84: Hipertensión arterial pulmonar: grupo 1

Robert P. Baughman, MD

Professor of Medicine
 Department of Internal Medicine
 University of Cincinnati College of Medicine
 Cincinnati, Ohio

Capítulo 93: Sarcoidosis

Michael F. Beers, MD

Robert L. Mayock and David A. Cooper Professor of Medicine
 Department of Medicine
 Division of Pulmonary and Critical Care
 Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania
 Philadelphia, Pennsylvania

Capítulo 3: Compartimento alveolar

Joshua O. Benditt, MD

Professor of Medicine
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 University of Washington School of Medicine
 Director, Respiratory Care Services
 University of Washington Medical Center
 Seattle, Washington

Capítulo 130: El sistema respiratorio y las enfermedades neuromusculares

Neal L. Benowitz, MD

Emeritus Professor of Medicine
 University of California San Francisco;
 Attending Physician
 Departments of Medicine and Biopharmaceutical Sciences
 Program in Clinical Pharmacology
 Division of Cardiology
 Zuckerberg San Francisco General Hospital
 San Francisco, California

Capítulo 65: Peligros de fumar: cigarrillos, vapeo, marihuana

Nirav R. Bhakta, MD, PhD

Associate Professor of Medicine
 Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy, and Sleep Medicine
 Director of Education and Associate Director, Adult Pulmonary Function Laboratory
 University of California San Francisco
 San Francisco, California

Capítulo 31: Pruebas de función pulmonar: principios fisiológicos y técnicos

Capítulo 32: Pruebas de función pulmonar: interpretación y aplicaciones

Capítulo 60: Asma: patogenia y fenotipos

Rahul Bhatnagar, MBChB, PhD

Honorary Lecturer
 Academic Respiratory Unit
 University of Bristol
 Bristol, United Kingdom

Capítulo 112: Fibrosis pleural y pulmón no expandible

Surya P. Bhatt, MD, MSPH

Associate Professor of Medicine
 Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine
 Medical Director, Pulmonary Function and Exercise Physiology Laboratory
 University of Alabama at Birmingham
 Birmingham, Alabama

Capítulo 32: Pruebas de función pulmonar: interpretación y aplicaciones

Anna C. Bibby, MBChB, BSC, MRCP

Academic Respiratory Unit
 Translational Health Sciences
 University of Bristol Medical School;
 Respiratory Department
 North Bristol NHS Trust
 Bristol, United Kingdom

Capítulo 109: Infecciones pleurales

Alexandra Binnie, MD, DPhil, FRCP(C)

Invited Assistant Professor
University of Algarve
Faro, Portugal
Critical Care Physician
William Osler Health System
Toronto, Canada

Capítulo 134: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Paul D. Blanc, MD, MSPH

Professor of Medicine
Endowed Chair in Occupational and Environmental
Medicine
University of California San Francisco
Chief, Division of Occupational and Environmental
Medicine
UCSF Medical Center
San Francisco, California

Capítulo 103: Respuestas agudas a las exposiciones tóxicas

Zea Borok, MB, ChB

Professor of Medicine and Biochemistry and Molecular
Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
Keck School of Medicine
University of Southern California
Los Angeles, California

Capítulo 3: Compartimento alveolar

T. Douglas Bradley, MD, FRCPC

Professor of Medicine
Director, Division of Respiriology
Centre for Sleep Medicine and Circadian Biology
University of Toronto Faculty of Medicine;
Director, Sleep Medicine Laboratory
University Health Network
Toronto Rehabilitation Institute
Toronto General Hospital
Toronto, Ontario, Canada

Capítulo 121: Apnea central del sueño

V. Courtney Broaddus, MD

Professor Emeritus of Medicine
University of California San Francisco
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Zuckerberg San Francisco General Hospital
San Francisco, California

Capítulo 14: Fisiología y fisiopatología de la pleura

Capítulo 44: Hipoxemia

Capítulo 108: Derrame pleural

Laurent J. Brochard, MD

Interdepartmental Division Director for Critical Care
University of Toronto Faculty of Medicine
Full Professor and Clinician Scientist
Department of Medicine
Division of Critical Care
Saint Michael's Hospital
Keenan Research Center for Biomedical Science
Toronto, Ontario, Canada

Capítulo 136: Apoyo no invasivo a la ventilación

Steven L. Brody, MD

Dorothy R. and Hubert C. Moog Professor of Pulmonary
Medicine
Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri

Capítulo 4: Biología de las vías respiratorias

Kevin K. Brown, MD

Professor and Chair
Department of Medicine
National Jewish Health
Denver, Colorado
Professor of Medicine
Division of Pulmonary Sciences and Critical Care Medicine
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Capítulo 87: Vasculitis pulmonar

Paul G. Brunetta, MD

Adjunct Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of California San Francisco;
Fontana Tobacco Treatment Center
Mt. Zion Medical Center
San Francisco, California

Capítulo 66: Abandono del tabaquismo

Jacques Cadranel, MD, PhD

Professor of Respiratory Medicine
Service de Pneumologie
Hôpital Tenon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris
Paris, France

Capítulo 78: Tumores primarios poco frecuentes de pulmón

Shamus R. Carr, MD

Associate Research Physician
Thoracic Surgery Branch
Center for Cancer Research
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

Capítulo 30: Cirugía torácica

Tara F. Carr, MD

Associate Professor of Medicine
College of Medicine, Tucson
Asthma and Airway Disease Research Center
University of Arizona Health Sciences
Tucson, Arizona

Capítulo 62: Asma: diagnóstico y tratamiento

Adithya Cattamanchi, MD, MAS

Professor of Medicine and Epidemiology
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of California San Francisco Center for
Tuberculosis
University of California San Francisco School of Medicine
San Francisco, California

Capítulo 53: Tuberculosis: manifestaciones clínicas y diagnóstico

Lara Chalabreysse, MD

Département de Pathologie
Groupement Hospitalier Est Hospices Civils de Lyon
Lyon, France

Capítulo 78: Tumores primarios poco frecuentes de pulmón

Edward D. Chan, MD

Professor of Medicine
University of Colorado Anschutz Medical Campus
Staff Physician
Department of Medicine
Rocky Mountain Regional Veterans Affairs Medical Center
Aurora, Colorado
Staff Physician
Department of Academic Affairs
National Jewish Health
Denver, Colorado

Capítulo 69: Bronquiectasias

Ken K. P. Chan, MBChB, MRCP (UK), FHKCP, FHKAM

Clinical Assistant Professor (Honorary)
Department of Medicine & Therapeutics
Chinese University of Hong Kong;
Associate Consultant
Department of Medicine & Therapeutics
Prince of Wales Hospital
Hong Kong

Capítulo 111: Quilotórax

Jean Chastre, MD

Professor
Service de Réanimation Médicale
Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
Paris, France

Capítulo 49: Neumonía asociada al ventilador

Guang-Shing Cheng, MD

Associate Professor, Clinical Research Division
Fred Hutchinson Cancer Research Center,
Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Capítulo 115: Tumores y quistes mediastínicos

Capítulo 125: Complicaciones pulmonares del trasplante de células madre y de órganos sólidos

Kelly M. Chin, MD, MSCS

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Director, Pulmonary Hypertension Program
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Capítulo 84: Hipertensión arterial pulmonar: grupo 1

Michael H. Cho, MD, MPH

Associate Professor of Medicine
Channing Division of Network Medicine and Division of
Pulmonary and Critical Care Medicine
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Capítulo 9: Genética de las enfermedades pulmonares

Capítulo 63: EPOC: patogenia y evolución natural

David C. Christiani, MD

Professor of Medicine
Harvard Medical School
Elkan Blout Professor of Environmental Genetics
Department of Environmental Health
Harvard School of Public Health;
Physician
Division of Pulmonary and Critical Care
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Capítulo 74: Cáncer de pulmón: epidemiología

Kian Fan Chung, MD, DSc, FRCP

Professor of Respiratory Medicine
Head of Experimental Studies
National Heart & Lung Institute
Imperial College London;
Consultant Physician
Royal Brompton and Harefield NHS Trust
London, United Kingdom

Capítulo 37: Tos

Amelia O. Clive, MBBS, PhD

Consultant in Thoracic Medicine
North Bristol Lung Centre
Southmead Hospital
Bristol, United Kingdom

Capítulo 112: Fibrosis pleural y pulmón no expandible

Robert A. Cohen, MD

Professor of Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Clinical Professor of Environmental and Occupational
Health Sciences

University of Illinois at Chicago School of Public Health
Chicago, Illinois

Capítulo 101: Neumoconiosis

Thomas V. Colby, MD

Professor Emeritus
Department of Laboratory Medicine and Pathology
Mayo Clinic Alix College of Medicine
Scottsdale, Arizona

Capítulo 89: Fibrosis pulmonar idiopática

Carlyne D. Cool, MD

Clinical Professor of Pathology
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado
Adjunct Professor
National Jewish Health
Denver, Colorado

Capítulo 87: Vasculitis pulmonar**Ricardo Luiz Cordoli, MD, PhD**

Medical Staff
Division of Intensive Care
Albert Einstein Hospital
Oswaldo Cruz Hospital
São Paulo, Brazil
Intensive Care Unit
University Hospital of Geneva
Geneva, Switzerland

Capítulo 136: Apoyo no invasivo a la ventilación**Tamera J. Corte, MBBS, PhD, FRACP**

Associate Professor of Medicine
University of Sydney Medical School
Consultant Respiratory Physician
Director of Interstitial Lung Disease Service
Royal Prince Alfred Hospital
Sydney, Australia

Capítulo 92: Enfermedades del tejido conjuntivo**Vincent Cottin, MD, PhD**

Professor of Respiratory Medicine
Claude Bernard University
University of Lyon;
Head, Coordinating Reference Center for Rare Pulmonary
Diseases, Hospices Civils de Lyon
Louis Pradel Hospital
Lyon, France

Capítulo 96: Neumopatías eosinofílicas**Kristina Crothers, MD**

Professor of Medicine
University of Washington School of Medicine
Chief, Section of Pulmonary, Critical Care, and Sleep
Medicine
Veterans Affairs Puget Sound Health Care System
Seattle, Washington

Capítulo 123: Complicaciones pulmonares de la infección por VIH**Jeffrey L. Curtis, MD**

Professor of Internal Medicine
University of Michigan Medical School
Staff Physician, Medicine Service
VA Ann Arbor Healthcare System
Ann Arbor, Michigan

Capítulo 63: EPOC: patología y evolución natural**Charles L. Daley, MD**

Professor and Chief
Division of Mycobacterial and Respiratory Infections
National Jewish Health
Denver, Colorado
Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and
Infectious Diseases
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado
Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Icahn School of Medicine at Mt Sinai
New York, New York

Capítulo 55: Infecciones por micobacterias no tuberculosas**Bruce L. Davidson, MD, MPH**

Former Clinical Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Capítulo 82: Tromboembolia pulmonar: profilaxis y tratamiento**Helen E. Davies, MD, FRCP**

Consultant Respiratory Physician
Department of Respiratory Medicine
University Hospital of Wales
Cardiff, United Kingdom

Capítulo 114: Malignidad pleural**Lucian Davis, MD**

Associate Professor of Epidemiology
Department of Epidemiology of Microbial Diseases
Yale School of Public Health;
Associate Professor of Medicine
Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine Section
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Capítulo 18: Anamnesis y exploración física**Teresa De Marco, MD**

Professor of Medicine
RH and Jane G. Logan Endowed Chair in Cardiology
Chief, Advanced Heart Failure and Pulmonary
Hypertension
Medical Director, Heart Transplantation
University of California San Francisco
San Francisco, California

Capítulo 85: Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar: grupo 3**Stanley C. Deresinski, MD**

Clinical Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

Capítulo 19: Diagnóstico microbiológico de la infección pulmonar

Christophe M. Deroose, MD, PhD

Associate Professor of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Katholieke Universiteit Leuven;

Deputy Head of Clinic

Nuclear Medicine

University Hospitals Leuven

Leuven, Belgium

Capítulo 25: Tomografía por emisión de positrones

Anne E. Dixon, MA, BM, BCh

Professor of Medicine

Chief, Division of Pulmonary Disease and Critical Care Medicine

Director, Vermont Lung Center

University of Vermont Larner College of Medicine

Burlington, Vermont

Capítulo 61: Asma y obesidad

David H. Dockrell, MD, FRCPI, FRCP(Glas), FACP

Professor of Infection Medicine

University of Edinburgh

Edinburgh, United Kingdom

Capítulo 46: Neumonía adquirida en la comunidad

Christophe Doms, MD, PhD

Assistant Professor of Pneumology

Katholieke Universiteit Leuven;

Deputy Head of Clinic

Pneumonology

University Hospitals Leuven

Leuven, Belgium

Capítulo 25: Tomografía por emisión de positrones

Gregory P. Downey, MD

Executive Vice President, Academic Affairs

Department of Medicine

National Jewish Health;

Professor

Departments of Medicine and Immunology and Microbiology

Associate Dean

University of Colorado Denver School of Medicine

Denver, Colorado

Capítulo 8: Regeneración y reparación

Hilary DuBrock, MD, MMSc

Assistant Professor of Medicine

Mayo Clinic

Rochester, Minnesota

Capítulo 126: Complicaciones pulmonares de las enfermedades abdominales

Souheil El-Chemaly, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine

Harvard Medical School

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

Capítulo 7: Biología linfática

C. Gregory Elliott, MD

Professor of Internal Medicine

University of Utah School of Medicine

Salt Lake City, Utah

Chairman, Department of Medicine

Intermountain Medical Center

Murray, Utah

Capítulo 82: Tromboembolia pulmonar: profilaxis y tratamiento

Joel D. Ernst, MD

Professor of Medicine

Chief, Division of Experimental Medicine

University of California San Francisco School of Medicine

San Francisco, California

Capítulo 52: Tuberculosis: patogenia e inmunidad

Christopher M. Evans, PhD

Professor of Medicine

Division of Pulmonary Sciences and Critical Care

University of Colorado School of Medicine

Aurora, Colorado

Capítulo 4: Biología de las vías respiratorias

John V. Fahy, MD, MSc

Professor of Medicine

Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy, and Sleep Medicine

Cardiovascular Research Institute

University of California San Francisco

San Francisco, California

Capítulo 60: Asma: patogenia y fenotipos

Elaine Fajardo, MD

Assistant Professor of Medicine

Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine Section

Yale School of Medicine

New Haven, Connecticut

Capítulo 18: Anamnesis y exploración física

Eddy Fan, MD, PhD

Associate Professor of Medicine

Interdepartmental Division of Critical Care Medicine

University of Toronto Faculty of Medicine

Toronto, Ontario, Canada

Capítulo 135: Ventilación mecánica

Marie E. Faughnan, MD, MSc

Professor of Medicine

Division of Respiriology

University of Toronto Faculty of Medicine

Toronto, Ontario, Canada

Capítulo 88: Anomalías vasculares pulmonares

David Feller-Kopman, MD, FCCP

Professor of Medicine, Anesthesiology, and Otolaryngology—Head and Neck Surgery
 Director, Bronchoscopy and Interventional Pulmonology
 Department of Pulmonary and Critical Care Medicine
 Johns Hopkins Medical Institutions
 Baltimore, Maryland

Capítulo 27: Broncoscopia diagnóstica: técnicas avanzadas (EBUS y navegación)

Capítulo 28: Broncoscopia terapéutica: técnicas intervencionistas

Brett E. Fenster, MD

Cardiologist
 Kaiser Permanente
 Denver, Colorado

Capítulo 38: Dolor torácico

Timothy M. Fernandes, MD, MPH

Associate Clinical Professor of Medicine
 Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
 University of California San Diego School of Medicine
 San Diego, California

Capítulo 86: Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica: grupo 4

Evans R. Fernández Pérez, MD, MS

Associate Professor of Medicine
 Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
 National Jewish Health
 Denver, Colorado

Capítulo 91: Neumonitis por hipersensibilidad

William A. Fischer II, MD

Assistant Professor of Medicine
 Institute of Global Health and Infectious Diseases
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 The University of North Carolina School of Medicine
 Chapel Hill, North Carolina

Capítulo 59: Brotes, pandemias y bioterrorismo

Andrew P. Fontenot, MD

Henry N. Claman Professor of Medicine
 Division of Clinical Immunology
 University of Colorado Anschutz Medical Campus
 Aurora, Colorado

Capítulo 16: Inmunidad adaptativa

James Frank, MD, MA

Professor of Clinical Medicine
 Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy, and Sleep Medicine
 University of California San Francisco School of Medicine
 San Francisco, California

Capítulo 23: Ecografía: principios y técnicas básicas de imagen torácica y vascular

Stephen K. Frankel, MD, FCCM, FCCP

Executive Vice President, Clinical Affairs
 Professor of Medicine
 National Jewish Health
 Denver, Colorado
 Professor of Medicine
 Division of Pulmonary Sciences and Critical Care Medicine
 University of Colorado School of Medicine
 Aurora, Colorado

Capítulo 87: Vasculitis pulmonar

Joseph Friedberg, MD

Charles Reid Edwards Professor of Surgery
 Head, Division of Thoracic Surgery
 Director, Pleural Mesothelioma Program
 University of Maryland School of Medicine
 Baltimore, Maryland

Capítulo 30: Cirugía torácica

Capítulo 113: Hemotórax

Monica Fung, MD

Assistant Professor of Medicine
 Division of Infectious Diseases
 University of California San Francisco School of Medicine
 San Francisco, California

Capítulo 46a: COVID-19

Yuansheng Gao, PhD

Professor of Physiology and Pathophysiology
 Peking University Health Science Center
 Beijing, China

Capítulo 6: Biología vascular

Erik Garpestad, MD

Associate Professor of Medicine
 Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
 Director, Medical ICU
 Tufts Medical Center
 Boston, Massachusetts

Capítulo 132: Insuficiencia ventilatoria aguda

Eric J. Gattman, MD

Associate Professor of Medicine
 Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
 Alpert Medical School of Brown University;
 Staff Physician
 Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
 Providence VA Medical Center
 Providence, Rhode Island

Capítulo 131: El sistema respiratorio y las enfermedades de la pared torácica

G. F. Gebhart, PhD

Professor of Anesthesiology, Medicine, Neurobiology, and Pharmacology
 Director, Center for Pain Research
 University of Pittsburgh School of Medicine
 Pittsburgh, Pennsylvania

Capítulo 38: Dolor torácico

Gautam George, MD

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine
Jane and Leonard Korman Respiratory Institute
Sidney Kimmel Medical College
Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

Capítulo 5: Mesénquima pulmonar

Yaron B. Gesthalter, MD

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care
Section of Interventional Pulmonology
University of California San Francisco School of Medicine
San Francisco, California

Capítulo 40: Hemoptisis

Mark T. Gladwin, MD

Jack D. Myers Professor and Chair
Department of Medicine
University of Pittsburgh School of Medicine
Director, Pittsburgh Heart, Lung, Blood, and Vascular
Medicine Institute
University of Pittsburgh Medical Center
Pittsburgh, Pennsylvania

*Capítulo 127: Complicaciones pulmonares
de las enfermedades hematológicas*

Leonard H. T. Go, MD

Research Assistant Professor of Environmental and
Occupational Health Sciences
University of Illinois at Chicago School of Public Health;
Department of Medicine
Stroger Hospital of Cook County;
Department of Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Capítulo 101: Neumoconiosis

Nisha H. Gidwani, MD

Associate Professor of Clinical Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy, and Sleep
Medicine
University of California San Francisco
San Francisco, California

Capítulo 50: Absceso pulmonar

Nicolas Girard, MD, PhD

Professor of Respiratory Medicine
Institut du Thorax Curie Montsouris
Institut Curie
Paris, France

*Capítulo 78: Tumores primarios poco frecuentes
de pulmón*

Robb W. Glenny, MD

Professor of Medicine and of Physiology and Biophysics
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Capítulo 33: Pruebas de esfuerzo

Ewan C. Goligher, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine
Interdepartmental Division of Critical Care Medicine
University of Toronto Faculty of Medicine;
Scientist
Toronto General Hospital Research Institute;
Attending Physician
Department of Medicine, Division of Respiriology
University Health Network
Toronto, Ontario, Canada

Capítulo 135: Ventilación mecánica

Antonio Gomez, MD

Associate Professor of Medicine
University of California San Francisco
Medical Director, Critical Care Services
Zuckerberg San Francisco General Hospital
San Francisco, California

Capítulo 44: Hipoxemia

Anne V. Gonzalez, MD, MSc

Associate Professor of Medicine
McGill University Faculty of Medicine
Montreal, Quebec, Canada

Capítulo 76: Cáncer de pulmón: diagnóstico y estadificación

Stephen B. Gordon, MD, MA, FRCP, DTM&H

Director, Malawi Liverpool Wellcome Programme
University of Malawi College of Medicine
Blantyre, Malawi
Professor of Clinical Sciences
Liverpool School of Tropical Medicine
Liverpool, United Kingdom

Capítulo 46: Neumonía adquirida en la comunidad

Dominique Gossot, MD

Institut du Thorax Curie Montsouris
Institut Mutualiste Montsouris
Paris, France

Capítulo 78: Tumores primarios poco frecuentes de pulmón

Jeffrey E. Gotts, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of California San Francisco
San Francisco, California

Capítulo 65: Peligros de fumar: cigarrillos, vapeo, marihuana

Michael B. Gotway, MD

Professor of Radiology
 Department of Diagnostic Imaging
 Mayo Clinic
 Scottsdale, Arizona
 Clinical Associate Professor
 Departments of Diagnostic Radiology and Biomedical
 Imaging, and Pulmonary and Critical Care Medicine
 University of California San Francisco
 San Francisco, California
 Clinical Professor
 University of Arizona College of Medicine
 Phoenix, Arizona
 Adjunct Professor
 Department of Biomedical Informatics
 Arizona State University
 Tempe, Arizona

Capítulo 20: Radiología torácica: imágenes diagnósticas no invasivas

Michael Gould, MD, MS

Director for Health Services Research
 Department of Research and Evaluation
 Kaiser Permanente Southern California
 Pasadena, California

Capítulo 41: Nódulo pulmonar

Bridget A. Graney, MD

Instructor in Medicine
 Division of Pulmonary Sciences and Critical Care
 University of Colorado School of Medicine
 Aurora, Colorado

Capítulo 90: Neumonitis intersticial inespecífica y otras neumonías intersticiales idiopáticas

Giacomo Grasselli, MD

Associate Professor
 Department of Pathophysiology and Transplantation
 University of Milan
 Dipartimento di Anestesia-Rianimazione e Emergenza
 Urgenza
 Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore
 Policlinico
 Milan, Italy

Capítulo 138: Apoyo extracorpóreo al intercambio de gases

John R. Greenland, MD, PhD

Associate Professor of Medicine
 University of California San Francisco School of Medicine;
 Staff Physician
 Medical Service
 San Francisco Veterans Administration Health Care
 System
 San Francisco, California

Capítulo 72: Bronquiolitis

David E. Griffith, MD

Professor of Medicine
 Division of Mycobacterial and Respiratory Infections
 National Jewish Health
 Denver, Colorado

Capítulo 55: Infecciones por micobacterias no tuberculosas

Nishant Gupta, MD, MS

Associate Professor of Internal Medicine
 Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
 University of Cincinnati College of Medicine
 Cincinnati, Ohio

Capítulo 97: Linfangioleiomiomatosis

Rob Hallifax, DPhil, BMCh, MSc, MRCP

Academic Clinical Lecturer
 Respiratory Trials Unit
 Oxford Centre for Respiratory Medicine
 Churchill Hospital NHS Trust
 Oxford, United Kingdom

Capítulo 110: Neumotórax

Meilan K. Han, MD, MS

Professor of Medicine
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 University of Michigan School of Medicine
 Ann Arbor, Michigan

Capítulo 64: EPOC: diagnóstico y tratamiento

Nadia N. Hansel, MD, MPH

Professor of Medicine
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 Johns Hopkins University School of Medicine
 Baltimore, Maryland

Capítulo 63: EPOC: patogenia y evolución natural

Umur Hatipoğlu, MD, MBA

Associate Professor of Medicine
 Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case
 Western Reserve University
 Director, COPD Center
 Respiratory Institute, Cleveland Clinic Foundation
 Cleveland, Ohio

Capítulo 106: Viajes en avión

William R. Henderson, MD, PhD

Clinical Professor of Critical Care Medicine
 University of British Columbia Faculty of Medicine
 Staff Intensivist
 Division of Critical Care Medicine
 Vancouver General Hospital
 Vancouver, British Columbia, Canada

Capítulo 11: Mecánica y energética del sistema respiratorio

Susanne Herold, MD, PhD

Professor of Medicine
 Universities of Giessen and Marburg Lung Center
 Giessen, Germany

Capítulo 8: Regeneración y reparación

Margaret S. Herridge, MSc, MD, MPH, FRCP(C)

Professor of Medicine
 University of Toronto Faculty of Medicine;
 Attending Physician
 Division of Respiriology and Critical Care
 University Health Network
 Toronto, Canada

Capítulo 134: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Robert Hiensch, MD

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Capítulo 119: Trastornos de la respiración durante el sueño: abordaje general

Janet Hilbert, MD

Assistant Professor of Clinical Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Capítulo 130: El sistema respiratorio y las enfermedades neuromusculares

Nicholas S. Hill, MD, FPVRI

Professor of Medicine
Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine

Tufts University Medical Center
Boston, Massachusetts

Capítulo 132: Insuficiencia ventilatoria aguda

Antonia Ho, MBChB, PhD

Clinical Senior Lecturer
MRC-University of Glasgow Centre for Virus Research
Institute of Infection, Immunity & Inflammation
Glasgow, United Kingdom

Capítulo 46: Neumonía adquirida en la comunidad

Stephanie M. Holm, MD, MPH

Assistant Clinical Professor of Medicine
Division of Occupational and Environmental Medicine
University of California San Francisco
Co-Director
Western States Pediatric Environmental Health Specialty Units (WSPEHSU)

San Francisco, California
Doctoral Student in Public Health
Division of Epidemiology
University of California Berkeley School of Public Health
Berkeley, California

Capítulo 102: Contaminación del aire interior y exterior

Wynton Hoover, MD

Professor of Pediatrics
Division of Pulmonary and Sleep Medicine
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama

Capítulo 68: Fibrosis quística: diagnóstico y tratamiento

Philip C. Hopewell, MD

Professor of Medicine
Director, Curry International TB Center
University of California San Francisco
San Francisco, California

Capítulo 51: Tuberculosis: epidemiología y prevención

David J. Horne, MD, MPH

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
Adjunct Associate Professor of Global Health
Harborview Medical Center
University of Washington
Seattle, Washington

Capítulo 54: Tuberculosis: tratamiento de las personas sensibles y resistentes a los medicamentos

Richard L. Horner, PhD, FCAHS

Professor of Medicine and Physiology
Faculty of Medicine, University of Toronto;
Canada Research Chair in Sleep and Respiratory Neurobiology
Fellow, Canadian Academy of Health Sciences
Toronto, Ontario, Canada

Capítulo 117: Control de la respiración y de las vías respiratorias altas durante el sueño

Connie C. W. Hsia, MD

Professor of Internal Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Capítulo 128: Complicaciones pulmonares de las enfermedades endocrinas

Laurence Huang, MD

Professor of Medicine
University of California San Francisco School of Medicine
Chief, HIV/AIDS Chest Clinic
Zuckerberg San Francisco General Hospital
San Francisco, California

Capítulo 123: Complicaciones pulmonares de la infección por VIH

Lindsey L. Huddleston, MD

Assistant Clinical Professor of Anesthesia
University of California San Francisco School of Medicine
San Francisco, California

Capítulo 24: Ecografía: aplicaciones y procedimientos avanzados

Robert C. Hyzy, MD

Professor of Medicine
Division of Pulmonary & Critical Care Medicine
University of Michigan Medical School
Director, Critical Care Medicine Unit
University of Michigan Hospital
Ann Arbor, Michigan

Capítulo 137: Apoyo no invasivo a la oxigenación

Yoshikazu Inoue, MD, PhD

Executive Director, Clinical Research Center
National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center
Sakai, Osaka, Japan

Capítulo 97: Linfangioleiomiomatosis

Claudia V. Jakubzick, PhD

Associate Professor of Microbiology and Immunology
Dartmouth College
Hanover, New Hampshire

Capítulo 15: Inmunidad innata

Shijing Jia, MD

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary & Critical Care Medicine
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan

Capítulo 137: Apoyo no invasivo a la oxigenación

Kerri A. Johansson, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine
University of Calgary Cumming School of Medicine
Calgary, Alberta, Canada

Capítulo 91: Neumonitis por hipersensibilidad

Meshell Johnson, MD

Professor of Medicine
University of California San Francisco
Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep
Medicine
San Francisco VA Health Care System
San Francisco, California

Capítulo 71: Trastornos de las vías respiratorias grandes

Clinton E. Jakerst, MD

Assistant Professor of Radiology
Department of Diagnostic Imaging
Mayo Clinic
Scottsdale, Arizona

Capítulo 20: Radiología torácica: imágenes diagnósticas no invasivas

Kirk D. Jones, MD

Professor of Pathology
University of California San Francisco School of Medicine
San Francisco, California

Capítulo 22: Anatomía patológica: enfermedades pulmonares neoplásicas y no neoplásicas

Capítulo 72: Bronquiolitis

Marc A. Judson, MD

Chief, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Albany Medical Center
Albany, New York

Capítulo 93: Sarcoidosis

Andre C. Kalil, MD, MPH

Professor of Internal Medicine
Division of Infectious Diseases
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska

Capítulo 48: Neumonía nosocomial

Marta Kaminska, MD, MSc

Associate Professor of Medicine
Division of Respiratory Medicine
McGill University Faculty of Medicine
Sleep Laboratory
McGill University Health Centre
Montreal, Quebec, Canada

Capítulo 120: Apnea obstructiva del sueño

David A. Kaminsky, MD

Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Vermont Larner College of Medicine;
Attending Physician
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Vermont Medical Center
Burlington, Vermont

Capítulo 31: Pruebas de función pulmonar: principios fisiológicos y técnicos

Capítulo 39: Sibilancias y estridor

Midori Kato-Maeda, MD, MS

Associate Professor of Medicine
University of California San Francisco
Zuckerberg San Francisco General Hospital
San Francisco, California

Capítulo 51: Tuberculosis: epidemiología y prevención

David A. Kaufman, MD

Assistant Professor of Medicine
NYU Grossman School of Medicine
New York, New York

Capítulo 46a: COVID-19

Kim M. Kerr, MD

Clinical Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
University of California San Diego School of Medicine
San Diego, California

Capítulo 86: Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica: grupo 4

Shaf Keshavjee, MD, MSc, FRCS, FACS

Professor of Surgery
Division of Thoracic Surgery
University of Toronto Faculty of Medicine
Surgeon-in-Chief
Sprott Department of Surgery
Director, Toronto Lung Transplant Program
Director, Latner Thoracic Research Laboratories
University Health Network
Toronto, Ontario, Canada

Capítulo 140: Trasplante de pulmón

Fayez Kheir, MD, MSCR

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Environmental
Medicine
Tulane University School of Medicine
New Orleans, Louisiana

Capítulo 40: Hemoptisis

Kristen M. Kidson, MD

Clinical Instructor
Department of Anesthesiology, Pharmacology, and
Therapeutics

University of British Columbia Faculty of Medicine
Vancouver, British Columbia, Canada

Capítulo 11: Mecánica y energética del sistema respiratorio

Kami Kim, MD

Andor Szentivanyi Professor of Medicine
Director, Division of Infectious Disease & International
Medicine

University of South Florida Morsani College of Medicine
Global Health Infectious Disease Research Program
University of South Florida College of Public Health
Tampa, Florida

Capítulo 58: Infecciones parasitarias

Suil Kim, MD, PhD

Associate Professor
Departments of Medicine, Physiology, and Pharmacology
Staff Physician, Pulmonary and Critical Care Medicine
Oregon Health & Science University
Director, Pulmonary Function Laboratory and Home O₂
Program

VA Portland Health Care System
Portland, Oregon

Capítulo 71: Trastornos de las vías respiratorias grandes

R. John Kimoff, MD, FRCP(C)

Professor of Medicine
Division of Respiratory Medicine
McGill University Faculty of Medicine
Director, Sleep Laboratory
McGill University Health Centre
Montreal, Quebec, Canada

Capítulo 120: Apnea obstructiva del sueño

Talmadge E. King Jr., MD

Dean, UCSF School of Medicine
Vice Chancellor for Medical Affairs
University of California San Francisco
San Francisco, California

Capítulo 89: Fibrosis pulmonar idiopática

**Capítulo 90: Neumonitis intersticial inespecífica y otras
neumonías intersticiales idiopáticas**

Georgios Kitsios, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Capítulo 17: Microbioma

Jeffrey S. Klein, MD

A. Bradley Soule and John P. Tampas Green and Gold
Professor of Radiology
University of Vermont College of Medicine
Burlington, Vermont

**Capítulo 21: Radiología torácica: imágenes diagnósticas
invasivas e intervenciones guiadas por imagen**

Kristine Konopka, MD

Assistant Professor of Pathology
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan

Capítulo 80: Tumores pulmonares benignos

Laura L. Koth, MD

Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of California San Francisco
San Francisco, California

Capítulo 93: Sarcoidosis

Robert M. Kotloff, MD

Professor of Clinical Medicine
Pulmonary, Allergy, and Critical Care Division
The Perelman School of Medicine at the University of
Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Capítulo 140: Trasplante de pulmón

Monica Kraft, MD

Robert and Irene Flinn Professor and Chair
Department of Medicine
College of Medicine, Tucson;
Deputy Director, Asthma and Airway Disease Research
Center
University of Arizona Health Sciences
Tucson, Arizona

Capítulo 62: Asma: diagnóstico y tratamiento

Vidya Krishnan, MD, MHS

Associate Professor of Medicine
Case Western Reserve University School of Medicine
Associate Director, Center for Sleep Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
The MetroHealth System
Cleveland, Ohio

Capítulo 118: Consecuencias de la interrupción del sueño

Lisa Kroon, PharmD

Professor and Chair
Department of Clinical Pharmacy
University of California San Francisco School of Pharmacy
San Francisco, California

Capítulo 66: Abandono del tabaquismo

Wolfgang M. Kuebler, MD, FERS, FAPS

Professor of Physiology
Institute of Physiology
Charite-Universitätsmedizin Berlin
Berlin, Germany

Capítulo 6: Biología vascular

Elif Küpeli, MD, FCCP

Professor of Medicine
Pulmonary Department
Baskent Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD
Ankara, Turkey

Capítulo 26: Broncoscopia diagnóstica: técnicas básicas

Ware G. Kuschner, MD

Chief, Pulmonary Section
VA Palo Alto Health Care System;
Professor of Medicine
Stanford University School of Medicine
Palo Alto, California

Capítulo 103: Respuestas agudas a las exposiciones tóxicas

Bart N. Lambrecht, MD, PhD

Department Director
Center for Inflammation Research (IRC)
Vlaams Instituut voor Biotechnologie
Zwijnaarde, Belgium
Professor of Pulmonary Medicine
Ghent University
Ghent, Belgium

Capítulo 60: Asma: patogenia y fenotipos

Matthew R. Lammi, MD, MSCR

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary/Critical Care and Allergy/
Immunology
Louisiana State University Health Sciences Center
New Orleans, Louisiana

Capítulo 83: Hipertensión pulmonar: enfoque general

Stephen E. Lapinsky, MBBCh, MSc, FRCPC

Professor of Medicine
University of Toronto Faculty of Medicine
Director, Intensive Care Unit
Mount Sinai Hospital
Toronto, Ontario, Canada

Capítulo 129: Los pulmones en las enfermedades obstétricas y ginecológicas

Stephen C. Lazarus, MD, FCCP, FERS

Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Senior Investigator, Cardiovascular Research Institute
University of California San Francisco
San Francisco, California

Capítulo 64: EPOC: diagnóstico y tratamiento

Jarone Lee, MD, MPH, FCCM

Associate Professor of Surgery and Emergency Medicine
Harvard Medical School
Medical Director, Blake 12 ICU
Trauma, Emergency Surgery, Surgical Critical Care
Department of Emergency Medicine
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Capítulo 104: Traumatismos y lesiones por explosión

Joyce S. Lee, MD

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary Sciences and Critical Care
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Capítulo 89: Fibrosis pulmonar idiopática

Capítulo 90: Neumonitis intersticial inespecífica y otras neumonías intersticiales idiopáticas

Warren L. Lee, MD, PhD, FRCP(C)

Associate Professor of Medicine
University of Toronto Faculty of Medicine;
Attending Physician
Medical-Surgical Intensive Care Unit
Canada Research Chair, Mechanisms of Endothelial
Permeability
Staff Scientist, Keenan Research Center
St. Michael's Hospital, Unity Health Network
Toronto, Canada

Capítulo 134: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Won Y. Lee, MD

Associate Professor of Internal Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Capítulo 128: Complicaciones pulmonares de las enfermedades endocrinas

Y. C. Gary Lee, MBChB, PhD, FRACP, FCCP

Professor of Respiratory Medicine
Centre for Respiratory Health
University of Western Australia;
Consultant, Department of Respiratory Medicine
Director of Pleural Services
Sir Charles Gardner Hospital
Perth, Australia

Capítulo 111: Quilotórax

Capítulo 114: Malignidad pleural

Teofilo L. Lee-Chiong Jr., MD

Professor of Medicine
University of Colorado School of Medicine
National Jewish Health
Denver, Colorado

Capítulo 38: Dolor torácico

Jonathan M. Lehman, MD, PhD

Instructor in Medicine
Division of Hematology and Oncology
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Capítulo 73: Cáncer de pulmón: biología molecular y objetivos

Catherine Lemièrre, MD, MSc

Professor of Medicine
University of Montréal Faculty of Medicine
Chest Physician
Department of Medicine
Sacré-Coeur de Montréal Hospital
Montréal, Canada

Capítulo 100: Asma en el lugar de trabajo

Robert J. Lentz, MD

Assistant Professor of Medicine and Thoracic Surgery
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Capítulo 116: Mediastinitis y mediastinitis fibrosante

Richard W. Light, MD

Professor of Medicine
Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee

Capítulo 108: Derrame pleural

Andrew H. Limper, MD

Associate Dean for Practice Transformation
Annenberg Professor of Pulmonary Research
Department of Internal Medicine
Director, Thoracic Diseases Research Unit
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Capítulo 99: Neumonía inducida por fármacos

Michael S. Lipnick, MD

Associate Professor of Anesthesia and Perioperative Care
University of California San Francisco School of Medicine
Dive Medical Officer
California Academy of Sciences
San Francisco, California

Capítulo 107: Medicina del buceo

Stanley Yung-Chuan Liu, MD, DDS, FACS

Assistant Professor of Otolaryngology
Assistant Professor of Plastic and Reconstructive Surgery,
by Courtesy
Co-director, Sleep Surgery Fellowship
Department of Otolaryngology
Stanford University School of Medicine;
Chief, Maxillofacial Surgery
Stanford Health Care
Stanford, California

Capítulo 122: Trastornos de la respiración durante el sueño: tratamiento

James E. Loyd, MD

Professor of Medicine
Rudy W. Jacobson Chair in Pulmonary Medicine
Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Capítulo 116: Mediastinitis y mediastinitis fibrosante

Njira Lugogo, MD

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care Medicine
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan

Capítulo 62: Asma: diagnóstico y tratamiento

Andrew M. Luks, MD

Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Capítulo 33: Pruebas de esfuerzo

Capítulo 105: Gran altitud

Nicole Lurie, MD, MSPH

Strategic Advisor to the CEO
Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)
Oslo, Norway

Capítulo 59: Brotes, pandemias y bioterrorismo

Charles-Edouard Luyt, MD, PhD

Professor
Medical Intensive Care Unit
Pitié-Salpêtrière Hospital
Paris, France

Capítulo 49: Neumonía asociada al ventilador

Stuart M. Lyon, MBBS, FRANZCR, EBIR

Associate Professor of Radiology
Monash University
Melbourne, Australia
Associate Professor of Radiology
Monash Health
Ormond, Australia

Capítulo 111: Quilotórax

Roberto F. Machado, MD

Dr. Calvin H. English Professor of Medicine
Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, Sleep, and
Occupational Medicine
Indiana University School of Medicine
Indianapolis, Indiana

Capítulo 127: Complicaciones pulmonares de las enfermedades hematológicas

Lisa A. Maier, MD, MSPH, FCCP

Professor of Medicine
Chief, Division of Environmental and Occupational Health
National Jewish Health
University of Colorado, Colorado School of Public Health
Denver, Colorado

Capítulo 35: Valoración de la deficiencia respiratoria y de la discapacidad

Atul Malhotra, MD

Peter C. Farrell Presidential Chair in Respiratory Medicine
Research Chief of Pulmonary and Critical Care Medicine
Director of Sleep Medicine
University of California San Diego School of Medicine
San Diego, California

Capítulo 117: Control de la respiración y de las vías respiratorias altas durante el sueño

Thomas R. Martin, MD

Emeritus Professor of Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington
Global Head, Respiratory Therapeutic Area
Global Drug Development
Novartis Pharmaceuticals
East Hanover, New Jersey

Capítulo 15: Inmunidad innata

Nick A. Maskell, DM, FRCP

Academic Respiratory Unit
Translational Health Sciences
University of Bristol Medical School;
Respiratory Department
North Bristol NHS Trust
Bristol, United Kingdom

Capítulo 109: Infecciones pleurales

Pierre P. Massion, MD

Professor of Medicine, Cancer Biology, Radiology, and
Radiological Sciences
Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine
Vanderbilt University School of Medicine
Director, Cancer Early Detection and Prevention Initiative
Co-leader, Cancer Health Outcomes and Control Research
Program
Vanderbilt Ingram Cancer Center
Nashville, Tennessee

**Capítulo 73: Cáncer de pulmón: biología molecular
y objetivos**

Stephen C. Mathai, MD, MHS

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

Capítulo 83: Hipertensión pulmonar: enfoque general

Scott M. Matson, MD

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
University of Kansas School of Medicine
Kansas City, Kansas

Capítulo 94: Hemorragia alveolar difusa

Michael A. Matthay, MD

Professor of Medicine and Anesthesia
Cardiovascular Research Institute
University of California San Francisco
San Francisco, California

Capítulo 133: Edema pulmonar

Richard A. Matthay, MD

Professor Emeritus and Senior Research Scientist in
Medicine
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Capítulo 38: Dolor torácico

Anna M. May, MD, MS

Assistant Professor
Staff, Sleep Medicine Division
Staff, Pulmonary and Critical Care Division
Staff, Research Division
VA Northeast Ohio Healthcare System;
Staff, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep
Medicine
University Hospitals Cleveland Medical Center
Staff, School of Medicine
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

**Capítulo 122: Trastornos de la respiración durante
el sueño: tratamiento**

Annyce S. Mayer, MD, MSPH

Associate Professor of Medicine
Division of Environmental and Occupational Health
National Jewish Health
University of Colorado, Colorado School of Public Health
Denver, Colorado

**Capítulo 35: Valoración de la deficiencia respiratoria
y de la discapacidad**

Peter J. Mazzone, MD, MPH, FCCP

Clinical Assistant Professor of Medicine
Case Western Reserve University School of Medicine;
Director, Lung Cancer Program
Respiratory Institute
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Capítulo 75: Cáncer de pulmón: detección selectiva

Stuart B. Mazzone, PhD

Professor of Neuroscience
Department of Anatomy and Neuroscience
University of Melbourne
Parkville, Victoria, Australia

Capítulo 37: Tos

Cormac McCarthy, MD, PhD

Associate Professor of Medicine
University College Dublin
Consultant Respiratory Physician
St. Vincent's Hospital Group
Dublin, Ireland

Capítulo 98: Síndrome de proteinosis alveolar pulmonar

F. Dennis McCool, MD

Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Alpert Medical School of Brown University
Providence, Rhode Island

**Capítulo 130: El sistema respiratorio y las enfermedades
neuromusculares**

**Capítulo 131: El sistema respiratorio y las enfermedades
de la pared torácica**

Francis X. McCormack, MD

Taylor Professor and Director
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
University of Cincinnati College of Medicine
Cincinnati, Ohio

Capítulo 97: Linfangioleiomiomatosis

Meredith C. McCormack, MD, MHS

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

Capítulo 10: Ventilación, flujo sanguíneo e intercambio gaseoso

David McCulley, MD

Assistant Professor of Pediatrics
University of Wisconsin School of Medicine
Madison, Wisconsin

Capítulo 2: Crecimiento y desarrollo del pulmón

Bryan J. McVerry, MD

Associate Professor of Medicine, Environmental and Occupational Health, and Clinical and Translational Science
Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Capítulo 17: Microbioma

Reena Mehra, MD, MS, FCCP, FAASM, FAHA

Professor of Medicine
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University
Director, Sleep Disorders Research, Neurologic Institute
Staff, Respiratory Institute
Staff, Heart and Vascular Institute
Staff, Department of Molecular Cardiology, Lerner Research Institute
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Capítulo 122: Trastornos de la respiración durante el sueño: tratamiento

Atul C. Mehta, MBBS, FACP, FCCP

Buoncore Family Endowed Chair in Lung Transplantation
Professor of Medicine
Lerner College of Medicine
Staff Physician
Respiratory Institute
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Capítulo 26: Broncoscopia diagnóstica: técnicas básicas

Mark L. Metersky, MD

Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
University of Connecticut School of Medicine
Farmington, Connecticut

Capítulo 48: Neumonía nosocomial

Nuala J. Meyer, MD, MS

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine
Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Capítulo 133: Edema pulmonar

Isabel C. Mira-Avendano, MD

Assistant Professor of Medicine
Mayo Clinic Florida
Jacksonville, Florida

Capítulo 95: Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar y otras neumopatías difusas infiltrativas raras

Gita N. Mody, MD, MPH

Assistant Professor of Surgery
Division of Cardiothoracic Surgery
University of North Carolina School of Medicine
Chapel Hill, North Carolina

Capítulo 77: Cáncer de pulmón: tratamiento

Babak Mokhlesi, MD, MSc

Professor of Medicine
Section of Pulmonary and Critical Care
Director, Sleep Disorders Center
Director, Sleep Medicine Fellowship Program
The University of Chicago Pritzker School of Medicine
Chicago, Illinois

Capítulo 45: Hipercapnia

Alison Morris, MD, MS

Professor of Medicine
Division Chief, Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine
Director, Center for Medicine and the Microbiome
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Capítulo 17: Microbioma

Amy E. Morris, MD

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Capítulo 23: Ecografía: principios y técnicas básicas de imagen torácica y vascular

Timothy A. Morris, MD

Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of California San Diego School of Medicine
Clinical Service Chief
University of California San Diego Medical Center
San Diego, California

Capítulo 81: Tromboembolia pulmonar: presentación y diagnóstico

Rory E. Morty, PhD

Department of Translational Pulmonology
University Hospital Heidelberg
Heidelberg, Germany

Capítulo 1: Anatomía

Lakshmi Mudambi, MBBS

Assistant Professor of Medicine
Oregon Health & Science University
Director, Interventional Pulmonology
VA Portland Health Care System
Portland, Oregon

Capítulo 71: Trastornos de las vías respiratorias grandes

John S. Munger, MD

Associate Professor of Medicine and Cell Biology
New York University Grossman School of Medicine
New York, New York

Capítulo 46a: COVID-19

**Mohammed Munavvar, MD, DNB, FRCP(Lon),
FRCP(Edin)**

Consultant Chest Physician
Department of Respiratory Medicine
Lancashire Teaching Hospitals
Preston, United Kingdom

Capítulo 29: Toracoscopía

Payam Nahid, MD, MPH

Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of California San Francisco Center for
Tuberculosis
University of California San Francisco School of Medicine
Zuckerberg San Francisco General Hospital
San Francisco, California

*Capítulo 54: Tuberculosis: tratamiento de las personas
sensibles y resistentes a los medicamentos*

Catherine Nelson-Piercy, MBBS, MA, FRCP, FRCOG

Professor of Obstetric Medicine
Women's Health Academic Centre
King's Health Partners
Consultant Obstetric Physician
Women's Health Service
Guy's & St Thomas' Foundation Trust
Consultant Obstetric Physician
Queen Charlotte's and Chelsea Hospital
Imperial College Healthcare Trust
London, United Kingdom

*Capítulo 129: Los pulmones en las enfermedades
obstétricas y ginecológicas*

Linda Nici, MD

Professor of Medicine
The Warren Alpert Medical School of Brown University
Chief, Pulmonary and Critical Care Medicine
Providence Veterans Affairs Medical Center
Providence, Rhode Island

Capítulo 139: Rehabilitación pulmonar

Stephen L. Nishimura, MD

Professor of Pathology
University of California San Francisco School of Medicine
San Francisco, California

*Capítulo 22: Anatomía patológica: enfermedades
pulmonares neoplásicas y no neoplásicas*

Joshua D. Nosanchuk, MD

Senior Associate Dean
Professor of Medicine and Microbiology & Immunology
Albert Einstein College of Medicine
New York, New York

Capítulo 56: Infecciones micóticas: endémicas

Thomas G. O'Riordan, MD, MPH

Vice President US Medical Affairs
Respiratory Therapeutic Area Head
GlaxoSmithKline
Philadelphia, Pennsylvania

Capítulo 13: Aerosoles y administración de fármacos

Victor Enrique Ortega, MD, PhD

Associate Professor of Medicine
Center for Precision Medicine
Wake Forest School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina

Capítulo 60: Asma: patogenia y fenotipos

Justin R. Ortiz, MD, MS, FCCP

Associate Professor of Medicine
Center for Vaccine Development and Global Health
Department of Medicine
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland

Capítulo 47: Gripe

Sushmita Pamidi, MD, MSc

Assistant Professor of Medicine
Division of Respiratory Medicine
McGill University Faculty of Medicine
Sleep Laboratory
McGill University Health Centre
Montreal, Quebec, Canada

Capítulo 120: Apnea obstructiva del sueño

Nicholas J. Pastis, MD, FCCP

Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care
Medical University of South Carolina
Section Chief, Pulmonary and Critical Care
Ralph H. Johnson Veterans Administration Medical Center
Charleston, South Carolina

Capítulo 76: Cáncer de pulmón: diagnóstico y estadificación

Sanjay R. Patel, MD, MS

Professor of Medicine, Epidemiology, and Clinical and Translational Science
Division of Pulmonary Allergy and Critical Care Medicine
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Capítulo 118: Consecuencias de la interrupción del sueño

Nicolò Patroniti, MD

Professor
Anesthesia and Intensive Care
Ospedale Policlinico San Martino
IRCCS
Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics (DISC)
University of Genoa
Genoa, Italy

Capítulo 138: Apoyo extracorpóreo al intercambio de gases

Steven A. Pergam, MD, MPH

Associate Professor
Vaccine and Infectious Disease Division
Fred Hutchinson Cancer Research Center;
Associate Professor of Medicine
University of Washington School of Medicine;
Director, Infection Prevention
Seattle Cancer Care Alliance
Seattle, Washington

Capítulo 125: Complicaciones pulmonares del trasplante de células madre y de órganos sólidos

Antonio Pesenti, MD

Professor of Anesthesia and Critical Care
Department of Pathophysiology and Transplantation
University of Milan
Director, Dipartimento di Anestesia-Rianimazione e Emergenza Urgenza
Fondazione IRCCS Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico
Milan, Italy

Capítulo 138: Apoyo extracorpóreo al intercambio de gases

Michael C. Peters, MD, MAS

Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of California San Francisco
San Francisco, California

Capítulo 61: Asma y obesidad

Kurt Pfeifer, MD, FACP, SFHM

Professor of Medicine
Division of General Internal Medicine
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin

Capítulo 34: Valoración preoperatoria

Jennifer A. Philips, MD, PhD

Associate Professor of Medicine
Co-director, Division of Infectious Diseases
Washington University in St. Louis
St. Louis, Missouri

Capítulo 52: Tuberculosis: patogenia e inmunidad

Benjamin A. Pinsky, MD, PhD

Associate Professor
Departments of Pathology and Medicine (Infectious Diseases)
Stanford University School of Medicine
Medical Director, Clinical Virology Laboratory
Stanford Health Care and Stanford Children's Health
Stanford, California

Capítulo 19: Diagnóstico microbiológico de la infección pulmonar

Steven D. Pletcher, MD

Professor and Director, Residency Training Program
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
University of California San Francisco
San Francisco, California

Capítulo 70: Trastornos de las vías respiratorias altas

Vikramaditya Prabhudesai, MBBS, MS, FRCR

Assistant Professor of Medicine
University of Toronto Faculty of Medicine;
Interventional Radiologist
Department of Medical Imaging
St. Michael's Hospital
Toronto, Ontario, Canada

Capítulo 88: Anomalías vasculares pulmonares

Loretta G. Que, MD

Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine
Duke University Health System
Durham, North Carolina

Capítulo 62: Asma: diagnóstico y tratamiento

Bryon D. Quick, MD

Chair, Department of Pulmonary and Sleep Medicine
Kaiser Permanente Oakland Medical Center
Oakland, California

Capítulo 126: Complicaciones pulmonares de las enfermedades abdominales

Najib M. Rahman, BM, BCh, MA(Oxon), MSc, FRCP, DPhil

Professor of Respiratory Medicine
Head, Oxford Pleural Unit
Director of Oxford Respiratory Trials Unit (ORTU)
Nuffield Department of Medicine
University of Oxford
Oxford, United Kingdom

Capítulo 29: Toracoscopía

Capítulo 110: Neumotórax

J. Usha Raj, MD, MHA

Anjali S. Nayak Professor of Pediatrics
University of Illinois College of Medicine at Chicago
Chicago, Illinois

Capítulo 6: Biología vascular

Maria I. Ramirez, PhD

Associate Professor of Medicine
 Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine
 Center for Translational Medicine
 Jane and Leonard Korman Respiratory Institute
 Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson
 University
 Philadelphia, Pennsylvania

Capítulo 1: Anatomía

Capítulo 5: Mesénquima pulmonar

Rishindra M. Reddy, MD

Associate Professor of Surgery
 Section of Thoracic Surgery
 University of Michigan Medical School
 Ann Arbor, Michigan

Capítulo 79: Tumores malignos metastásicos

Elizabeth F. Redente, PhD

Associate Professor of Pediatrics
 Division of Cell Biology
 National Jewish Health
 Denver, Colorado

Capítulo 15: Inmunidad innata

Hasina Outtz Reed, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 Weill Cornell Medicine
 New York, New York

Capítulo 7: Biología linfática

R. Lee Reinhardt, PhD

Associate Professor of Biomedical Research
 National Jewish Health
 Department of Immunology and Microbiology
 University of Colorado Anschutz Medical Campus
 Aurora, Colorado

Capítulo 16: Inmunidad adaptativa

David W. H. Riches, PhD

Professor of Medicine and Immunology
 Division of Pulmonary Sciences and Critical Care Medicine
 University of Colorado Anschutz Medical Campus
 Aurora, Colorado
 Professor and Division Head
 Program in Cell Biology
 National Jewish Health
 Denver, Colorado

Capítulo 15: Inmunidad innata

M. Patricia Rivera, MD

Professor of Medicine
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 University of North Carolina School of Medicine
 Chapel Hill, North Carolina

Capítulo 77: Cáncer de pulmón: tratamiento

Carolyn L. Rochester, MD

Professor of Medicine
 Section of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
 Yale University School of Medicine
 Director, Yale COPD Program
 Director, Pulmonary Rehabilitation
 VA Connecticut Healthcare System
 New Haven, Connecticut

Capítulo 139: Rehabilitación pulmonar

Jesse Roman, MD

Professor of Medicine
 Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine
 Center for Translational Medicine
 Jane and Leonard Korman Respiratory Institute
 Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson
 University
 Philadelphia, Pennsylvania

Capítulo 5: Mesénquima pulmonar

Alexandra Rose, MD

Assistant Clinical Professor of Medicine
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 University of California San Diego School of Medicine
 San Diego, California

Capítulo 81: Tromboembolia pulmonar: presentación y diagnóstico

Clark A. Rosen, MD

Lewis Francis Morrison, MD, Endowed Chair in
 Laryngology
 Professor, Department of Otolaryngology–Head and Neck
 Surgery
 Chief, Division of Laryngology
 Co-Director, UCSF Voice and Swallowing Center
 University of California San Francisco
 San Francisco, California

Capítulo 70: Trastornos de las vías respiratorias altas

John M. Routes, MD

Professor of Pediatrics, Medicine, and Microbiology and
 Immunology
 Medical College of Wisconsin
 Milwaukee, Wisconsin

Capítulo 124: Complicaciones pulmonares de las inmunodeficiencias primarias

Steven M. Rowe, MD, MSPH

Professor of Medicine
 University of Alabama at Birmingham School of Medicine
 Birmingham, Alabama

Capítulo 67: Fibrosis quística: patogenia y epidemiología

Capítulo 68: Fibrosis quística: diagnóstico y tratamiento

Clodagh M. Ryan, MBBCh, BAO, MD, FRCPC

Assistant Professor of Medicine
 Centre for Sleep Medicine and Circadian Biology
 University of Toronto Faculty of Medicine;
 Division of Respiriology
 University Health Network
 Toronto Rehabilitation Institute
 Toronto General Hospital
 Toronto, Ontario, Canada

Capítulo 121: Apnea central del sueño

Jay H. Ryu, MD

Professor of Medicine
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 Mayo Clinic Alix College of Medicine
 Rochester, Minnesota

Capítulo 89: Fibrosis pulmonar idiopática

Sarah Sanghavi, MD

Clinical Assistant Professor of Medicine
 Department of Medicine
 Division of Nephrology
 University of Washington School of Medicine
 Veterans Affairs Puget Sound Health Care System
 Seattle, Washington

Capítulo 12: Equilibrio acidobásico

Kathleen F. Sarmiento, MD, MPH

Associate Professor of Medicine
 Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
 University of California San Francisco
 San Francisco VA Healthcare System
 San Francisco, California

Capítulo 119: Trastornos de la respiración durante el sueño: abordaje general

Jennifer L. Saullo, MD, PharmD

Assistant Professor of Medicine
 Division of Infectious Diseases
 Duke University Medical Center
 Durham, North Carolina

Capítulo 57: Infecciones micóticas; oportunistas

Robert B. Schoene, MD

Sound Physicians
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 St Mary's Medical Center
 San Francisco, California

Capítulo 105: Gran altitud

Gregory L. Schumaker, MD

Assistant Professor of Medicine
 Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
 Tufts University School of Medicine;
 Director, Medical ICU
 Chief, Critical Care Section
 Lowell General Hospital
 Boston, Massachusetts

Capítulo 132: Insuficiencia ventilatoria aguda

David A. Schwartz, MD

Chair and Professor
 Department of Medicine
 Professor of Immunology
 University of Colorado Anschutz Medical Campus
 Aurora, Colorado

Capítulo 9: Genética de las enfermedades pulmonares

Richard M. Schwartzstein, MD

Ellen and Melvin Gordon Professor of Medicine and
 Medical Education
 Harvard Medical School
 Executive Director, Carl J. Shapiro Institute for Education
 and Research
 Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep
 Medicine
 Vice President for Education
 Beth Israel Deaconess Medical Center
 Boston, Massachusetts

Capítulo 36: Disnea

Marvin I. Schwarz, MD

Professor of Medicine
 Pulmonary Sciences and Critical Care Medicine
 University of Colorado School of Medicine
 Aurora, Colorado

Capítulo 94: Hemorragia alveolar difusa

Moises Selman, MD

Distinguished Investigator
 Research Unit
 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
 Mexico City, Mexico

Capítulo 89: Fibrosis pulmonar idiopática

Neomi Shah, MD, MPH

Associate Professor of Medicine
 Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
 Icahn School of Medicine at Mount Sinai
 New York, New York

Capítulo 119: Trastornos de la respiración durante el sueño: abordaje general

Rupal J. Shah, MD, MSCE

Assistant Professor of Medicine
 Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine
 University of California San Francisco School of Medicine
 San Francisco, California

Capítulo 43: Aspiración

Priya B. Shete, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 University of California San Francisco Center for
 Tuberculosis
 University of California San Francisco School of Medicine
 San Francisco, California

Capítulo 53: Tuberculosis: manifestaciones clínicas y diagnóstico

Samira Shojaee, MD, MPH

Associate Professor of Medicine
Fellowship Director, Interventional Pulmonology Program
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Virginia Commonwealth University
Richmond, Virginia

Capítulo 28: Broncoscopia terapéutica: técnicas intervencionistas

Gerard A. Silvestri, MD, MS, FCCP

Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Capítulo 76: Cáncer de pulmón: diagnóstico y estadificación

Jonathan P. Singer, MD, MS

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy, and Sleep
Medicine
University of California San Francisco School of Medicine
San Francisco, California

Capítulo 72: Bronquiolitis

Christopher G. Slatore, MD, MS

Investigator
Center to Improve Veteran Involvement in Care
VA Portland Health Care System
Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon

Capítulo 41: Nódulo pulmonar

Gerald C. Smaldone, MD, PhD

Professor of Medicine, Physiology, and Biophysics
State University of New York at Stony Brook
Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep
Medicine

Stony Brook University Medical Center
Stony Brook, New York
Capítulo 13: Aerosoles y administración de fármacos

Gerald W. Smetana, MD, MACP

Professor of Medicine
Harvard Medical School
Attending Physician
Division of General Medicine and Primary Care
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

Capítulo 34: Valoración preoperatoria

George M. Solomon, MD

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care
University of Alabama at Birmingham School of Medicine
Birmingham, Alabama

Capítulo 67: Fibrosis quística: patogenia y epidemiología

Capítulo 68: Fibrosis quística: diagnóstico y tratamiento

Capítulo 69: Bronquiectasias

Eric J. Sorscher, MD

Professor of Pediatrics
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

Capítulo 67: Fibrosis quística: patogenia y epidemiología

Capítulo 68: Fibrosis quística: diagnóstico y tratamiento

Renee D. Stapleton, MD, PhD

Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of Vermont Larner College of Medicine
Burlington, Vermont

Capítulo 141: Cuidados terminales en la insuficiencia respiratoria

Daniel Stermán, MD

Professor of Medicine and Cardiothoracic Surgery
New York University Grossman School of Medicine
New York, New York

Capítulo 114: Malignidad pleural

Shelby J. Stewart, MD

Assistant Professor of Thoracic Surgery
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland

Capítulo 113: Hemotórax

James K. Stoller, MD, MS

Jean Wall Bennett Professor of Medicine
Samson Global Leadership Academy Endowed Chair
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case
Western Reserve University
Staff, Respiratory Institute
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

Capítulo 106: Viajes en avión

Xin Sun, PhD

Professor of Pediatrics
University of California San Diego School of Medicine
San Diego, California

Capítulo 2: Crecimiento y desarrollo del pulmón

Bernie Y. Sunwoo, MBBS

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
University of California San Diego School of Medicine
San Diego, California

Capítulo 45: Hipercapnia

Daniel A. Sweeney, MD

Associate Professor of Medicine
University of California San Diego School of Medicine
San Diego, California

Capítulo 24: Ecografía: aplicaciones y procedimientos avanzados

Erik R. Swenson, MD

Professor of Medicine, Physiology, and Biophysics
 Department of Medicine
 Division of Pulmonary Medicine and Critical Care
 University of Washington School of Medicine
 Veterans Affairs Puget Sound Health Care System
 Seattle, Washington

Capítulo 12: Equilibrio acidobásico

Capítulo 105: Gran altitud

Nichole T. Tanner, MD, MSCR, FCCP

Associate Professor of Medicine
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 Medical University of South Carolina;
 Staff Pulmonologist
 Ralph H. Johnson Veteran Affairs Hospital
 Charleston, South Carolina

Capítulo 41: Nódulo pulmonar

Capítulo 75: Cáncer de pulmón: detección selectiva

Lynn Tanoue, MD

Professor and Vice Chair for Clinical Affairs
 Department of Internal Medicine
 Section of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
 Yale School of Medicine
 New Haven, Connecticut

Capítulo 75: Cáncer de pulmón: detección selectiva

George R. Thompson III, MD

Associate Professor of Clinical Medicine
 Division of Infectious Diseases
 University of California Davis School of Medicine
 Davis, California

Capítulo 56: Infecciones micóticas: endémicas

Bruce C. Trapnell, MD

Professor of Medicine and Pediatrics
 University of Cincinnati College of Medicine
 Director, Translational Pulmonary Science Center
 Cincinnati Children's Hospital Medical Center
 Cincinnati, Ohio

Capítulo 98: Síndrome de proteinosis alveolar pulmonar

Matthew Triplette, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine
 Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
 University of Washington School of Medicine;
 Assistant Professor, Clinical Research Division
 Fred Hutchinson Cancer Research Center
 Seattle, Washington

Capítulo 115: Tumores y quistes mediastínicos

Melissa H. Tukey, MD, MSc

Department of Pulmonary and Critical Care
 Kaiser Permanente Oakland Medical Center
 Oakland, California

Capítulo 126: Complicaciones pulmonares de las enfermedades abdominales

George E. Tzelepis, MD

Professor of Medicine
 National and Kapodistrian University of Athens Medical
 School
 Athens, Greece

Capítulo 131: El sistema respiratorio y las enfermedades de la pared torácica

Anatoly Urisman, MD, PhD

Assistant Professor of Pathology
 University of California San Francisco School of Medicine
 San Francisco, California

Capítulo 22: Anatomía patológica: enfermedades pulmonares neoplásicas y no neoplásicas

Olivier Vandenplas, MD, PhD

Professor of Medicine
 Department of Chest Medicine
 Mont-Godinne University Hospital Center
 Catholic University of Louvain
 Yvoir, Belgium

Capítulo 100: Asma en el lugar de trabajo

Karen B. Van Hoesen, MD

Clinical Professor of Emergency Medicine
 Associate Dean for Health Sciences Faculty Affairs
 University of California San Diego School of Medicine
 Co-Director, San Diego Center of Excellence in Diving
 San Diego, California

Capítulo 107: Medicina del buceo

Thomas K. Varghese Jr., MD, MS

Associate Professor of Surgery
 Head, Section of General Thoracic Surgery
 Co-Director, Thoracic Oncology Program
 Program Director, Cardiothoracic Surgery Residency
 University of Utah School of Medicine
 Salt Lake City, Utah

Capítulo 115: Tumores y quistes mediastínicos

Robert Vassallo, MD

Professor of Medicine
 Mayo Clinic
 Rochester, Minnesota

Capítulo 95: Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar y otras neumopatías difusas infiltrativas raras

James W. Verbsky, MD, PhD

Associate Professor of Pediatrics and Microbiology
 and Immunology
 Medical College of Wisconsin
 Milwaukee, Wisconsin

Capítulo 124: Complicaciones pulmonares de las inmunodeficiencias primarias

Ajay Wagh, MD, MS, FCCP

Interventional Pulmonology Fellow
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Northwestern Memorial Hospital
Chicago, Illinois

Capítulo 27: Broncoscopia diagnóstica: técnicas avanzadas (EBUS y navegación)

Ryan Walsh, MD

Associate Professor of Radiology
University of Vermont Medical Center
Shelburne, Vermont

Capítulo 21: Radiología torácica: imágenes diagnósticas invasivas e intervenciones guiadas por imagen

David J. Weber, MD, MPH

Professor of Medicine, Pediatrics, and Epidemiology
University of North Carolina School of Medicine
Medical Director
Hospital Epidemiology and Occupational Health
Associate Chief Medical Officer

Department of Epidemiology
University of North Carolina Health Care
Chapel Hill, North Carolina

Capítulo 59: Brotes, pandemias y bioterrorismo

Ashley A. Weiner, MD, PhD

Assistant Professor of Radiation Oncology
University of North Carolina School of Medicine
Chapel Hill, North Carolina

Capítulo 77: Cáncer de pulmón: tratamiento

Louis M. Weiss, MD, MPH

Professor of Pathology
Division of Parasitology and Tropical Medicine
Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Albert Einstein College of Medicine
New York, New York

Capítulo 58: Infecciones parasitarias

Athol U. Wells, MBChB, MD, FRCP, FRCP

Professor of Respiratory Medicine
Faculty of Medicine, National Heart & Lung Institute
Imperial College London;
Consultant Physician
Interstitial Lung Disease Unit
Royal Brompton Hospital
London, United Kingdom

Capítulo 92: Enfermedades del tejido conjuntivo

John B. West, MD, PhD, DSc

Professor of Medicine and Physiology
University of California San Diego School of Medicine
San Diego, California

Capítulo 10: Ventilación, flujo sanguíneo e intercambio gaseoso

T. Eoin West, MD, MPH, FCCP

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
University of Washington School of Medicine
Adjunct Associate Professor of Global Health
University of Washington Schools of Medicine and Public Health

Seattle, Washington

Capítulo 47: Gripe

Douglas B. White, MD, MAS

UPMC Endowed Chair of Ethics in Critical Care Medicine
Department of Critical Care Medicine
University of Pittsburgh School of Medicine
Director, Program on Ethics and Decision Making in
Critical Illness

University of Pittsburgh Medical Center
Pittsburgh, Pennsylvania

Capítulo 141: Cuidados terminales en la insuficiencia respiratoria

Kevin L. Winthrop, MD, MPH

Professor of Infectious Diseases and Public Health
Department of Medicine
Oregon Health & Science University–Portland State
University School of Public Health
Portland, Oregon

Capítulo 55: Infecciones por micobacterias no tuberculosas

David A. Wohl, MD

Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Institute of Global Health and Infectious Diseases
University of North Carolina School of Medicine
Chapel Hill, North Carolina

Capítulo 59: Brotes, pandemias y bioterrorismo

Lisa F. Wolfe, MD

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Capítulo 130: El sistema respiratorio y las enfermedades neuromusculares

Prescott G. Woodruff, MD, MPH

Professor of Medicine
Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy, and Sleep
Medicine

Cardiovascular Research Institute
University of California San Francisco
San Francisco, California

Capítulo 60: Asma: patogenia y fenotipos

William Worodria, MBChB, MMed, PhD, MSc

Staff Physician
Department of Medicine
Mulago Hospital
Kampala, Uganda

Capítulo 123: Complicaciones pulmonares de la infección por VIH

D. Dante Yeh, MD, MHPE, FACS, FCCM

Associate Professor of Surgery
 Department of Surgery
 University of Miami Miller School of Medicine
 Acute Care Surgeon
 Jackson Memorial Hospital
 Miami, Florida

Capítulo 104: Traumatismos y lesiones por explosión

Christina Yoon, MD, MPH, MAS

Assistant Professor of Medicine
 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
 University of California San Francisco Center for
 Tuberculosis
 University of California San Francisco School of Medicine
 San Francisco, California

Capítulo 42: Prueba de detección de la tuberculosis positiva

*Capítulo 53: Tuberculosis: manifestaciones clínicas
 y diagnóstico*

VyVy N. Young, MD

Associate Professor of Clinical Otolaryngology
 Department of Otolaryngology–Head and Neck Surgery
 University of California San Francisco School of Medicine
 San Francisco, California

Capítulo 43: Aspiración

William J. Zacharias, MD, PhD

Assistant Professor of Pediatrics and Internal Medicine
 Divisions of Pulmonary Biology, Developmental Biology,
 and Pulmonary and Critical Care Medicine
 University of Cincinnati School of Medicine
 Cincinnati, Ohio

Capítulo 3: Compartimento alveolar

Alberto Zanella, MD

Department of Pathophysiology and Transplantation
 University of Milan
 Dipartimento di Anestesia-Rianimazione e Emergenza
 Urgenza
 Fondazione IRCCS Ca' Granda–Ospedale Maggiore
 Policlinico
 Milan, Italy

Capítulo 138: Apoyo extracorpóreo al intercambio de gases

Propiedad de Elsevier
 Prohibida su reproducción y venta

Prefacio a la séptima edición

Esta séptima edición del *Tratado de medicina respiratoria* representa la primera reorganización importante desde la primera edición publicada en 1988. Observará numerosos cambios en la estructura y el contenido, todos ellos encaminados a mejorar su legibilidad y valor didáctico.

Hay dos cambios importantes. El primero es que el número de capítulos ha pasado de 106 en la sexta edición a los 142 actuales. Este cambio estratégico nos ha permitido crear capítulos más breves y centrados, que esperamos sean más fáciles de localizar y leer. Pudimos sacar nuevos capítulos de sus escondites bajo otros títulos (p. ej., «Gripe», «Fibrosis pulmonar idiopática» y «Neumotórax»), crear nuevos capítulos sobre temas que antes no se trataban directamente (p. ej., «Hipoxemia», «Aspiración» y «Viajes en avión») y abarcar temas totalmente nuevos (p. ej., «Microbioma» y «COVID-19»). El segundo cambio importante ha sido la creación de una nueva sección especialmente pensada para nuestros alumnos, «Valoración de las manifestaciones frecuentes de las enfermedades respiratorias», basada en la tríada clásica de disnea, tos y dolor torácico. Se han añadido siete nuevos capítulos sobre temas que van de la «Hipercapnia» a la «Hemoptisis» y el «Nódulo pulmonar», que esperamos sean un recurso útil para nuestros lectores. Se deben reseñar otros cambios introducidos: en particular, se han renovado las secciones sobre ciencia básica y sueño, lo que refleja el importante replanteamiento de estos temas en la última década.

Estos cambios han estado dirigidos por nuestro excepcional consejo editorial, que tiene tres nuevos miembros. La composición de nuestro consejo editorial es ahora paritaria, un cambio notable respecto a 2005, cuando yo (V. C. B.) me incorpore como primera mujer. Nuestros nuevos editores han aportado una perspectiva fresca y diversas áreas de especialización que han contribuido a trazar este nuevo rumbo. Con estos nuevos editores han llegado muchos nuevos autores. De los 317 autores, damos la bienvenida a casi 180 nuevos colaboradores, ya sea para asumir nuevos capítulos o para ocupar el lugar de autores que han ido rotando. En total, nuestros autores proceden de 33 estados de EE. UU. y de otros 18 países. También en este caso hemos incrementado la participación femenina; las mujeres representan ahora el 32% de nuestros colaboradores, casi el doble que en la edición anterior (17%).

La obra impresa es una puerta de acceso a numerosos recursos en línea (disponibles en inglés en eBooks+). La versión impresa de la obra contiene 900 figuras, a las que se añaden otras figuras adicionales en línea hasta completar un total de más de 1.450 figuras, todas ellas disponibles para su descarga. El texto se amplía en un 25% con el contenido adicional en línea. Se puede acceder a un total de 200 vídeos y clips de audio que

aparecen con solo hacer clic en el enlace del texto. Todas las referencias están disponibles en línea, y todas ellas enlazan con la publicación real. Y lo que es más importante, el contenido del libro en línea se irá actualizando con el objetivo de hacer realidad un «libro de texto vivo».

Queremos dar las gracias a nuestros valiosos y cualificados colegas de Elsevier, que han hecho posible este hercúleo trabajo. En particular, queremos expresar nuestro agradecimiento a Jennifer Shreiner, que ha mantenido su dedicación al tratado durante las tres últimas ediciones y ha hecho de esta tarea un placer. Además, Carrie Stetz prestó atención al detalle y el alto nivel necesarios para elaborar un libro precioso. Gracias también a Dolores Meloni y Robin Carter. También queremos dar las gracias a los autores y editores que han contribuido a las ediciones anteriores.

La pandemia de COVID-19 se ha cernido sobre nosotros durante este proyecto. Gran parte del libro se escribió y editó durante cierres y sobrecargas hospitalarias, con muchos de nuestros autores haciendo malabarismos simultáneamente con pesadas responsabilidades clínicas y familiares y enfrentándose a los plazos de entrega de los capítulos. En reconocimiento de esta experiencia trascendental, hemos incorporado un capítulo (46a) dedicado al tema (un capítulo que se ha actualizado hasta el último momento) y hemos incluido una imagen del nuevo coronavirus en la cubierta de la obra. El impacto de la pandemia en nuestras vidas ha hecho que el éxito de este proyecto sea aún más notable. Queremos manifestar un agradecimiento especial a nuestros autores y al resto de miembros del equipo por sus extraordinarios esfuerzos en estos momentos especialmente difíciles.

Lamentablemente, el Dr. Murray, que inició este tratado junto al Dr. Jay Nadel y lo ha guiado hasta ahora, falleció de COVID-19 en marzo de 2020. Siguió comprometido con el tratado hasta sus últimos días. A lo largo de su ilustre carrera nos enseñó a muchos de nosotros y nos inspiró a todos a dedicarnos a la enseñanza y al cuidado de los pacientes. Este libro está dedicado a él.

V. Courtney Broaddus, MD

Joel D. Ernst, MD

Talmadge E. King Jr., MD

Stephen C. Lazarus, MD, FCCP, FERS

Kathleen E. Sarmiento, MD, MPH

Lynn M. Schnapp, MD

Renee D. Stapleton, MD, PhD

Michael B. Gotway, MD

Índice de capítulos

VOLUMEN 1

PARTE 1 PRINCIPIOS CIENTÍFICOS DE LA MEDICINA RESPIRATORIA

SECCIÓN A

Anatomía y desarrollo del tracto respiratorio, 3

- 1 *Anatomía*, 3
KURT H. ALBERTINE, MARIA I. RAMIREZ, RORY E. MORTY
- 2 *Crecimiento y desarrollo del pulmón*, 24
XIN SUN, DAVID MCCULLEY
- 3 *Compartimento alveolar*, 33
WILLIAM J. ZACHARIAS, MICHAEL F. BEERS, ZEA BOROK
- 4 *Biología de las vías respiratorias*, 49
STEVEN L. BRODY, CHRISTOPHER M. EVANS
- 5 *Mesénquima pulmonar*, 66
GAUTAM GEORGE, MARIA I. RAMIREZ, JESSE ROMAN
- 6 *Biología vascular*, 76
YUANSHENG GAO, WOLFGANG M. KUEBLER, J. USHA RAJ
- 7 *Biología linfática*, 88
SOUHEIL EL-CHEMALY, HASINA OUTTZ REED
- 8 *Regeneración y reparación*, 96
SUSANNE HEROLD, GREGORY P. DOWNEY
- 9 *Genética de las enfermedades pulmonares*, 106
MICHAEL H. CHO, DAVID A. SCHWARTZ

SECCIÓN B

Fisiología respiratoria, 116

- 10 *Ventilación, flujo sanguíneo e intercambio gaseoso*, 116
MEREDITH C. MCCORMACK, JOHN B. WEST
- 11 *Mecánica y energética del sistema respiratorio*, 140
KRISTEN M. KIDSON, NAJIB T. AYAS, WILLIAM R. HENDERSON
- 12 *Equilibrio acidobásico*, 154
SARAH SANGHAVI, TYLER J. ALBERT, ERIK R. SWENSON
- 13 *Aerosoles y administración de fármacos*, 168
THOMAS G. O'RIORDAN, GERALD C. SMALDONE
- 14 *Fisiología y fisiopatología de la pleura*, 180
V. COURTNEY BROADDUS

SECCIÓN C

Mecanismos de defensa e inmunología, 191

- 15 *Inmunidad innata*, 191
CLAUDIA V. JAKUBZICK, ELIZABETH F. REDENTE, DAVID W. H. RICHES, THOMAS R. MARTIN
- 16 *Inmunidad adaptativa*, 208
ANDREW P. FONTENOT, SHAIKH M. ATIF, R. LEE REINHARDT
- 17 *Microbioma*, 228
GEORGIOS KITSIOS, BRYAN J. MCVERRY, ALISON MORRIS

PARTE 2 DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SECCIÓN D

Diagnóstico, 241

- 18 *Anamnesis y exploración física*, 241
ELAINE FAJARDO, J. LUCIAN DAVIS
- 19 *Diagnóstico microbiológico de la infección pulmonar*, 254
NIAZ BANAEI, STANLEY C. DERESINSKI, BENJAMIN A. PINSKY
- 20 *Radiología torácica: imágenes diagnósticas no invasivas*, 272
CLINTON E. JOKERST, MICHAEL B. GOTWAY
- 21 *Radiología torácica: imágenes diagnósticas invasivas e intervenciones guiadas por imagen*, 300
RYAN WALSH, JEFFREY S. KLEIN
- 22 *Anatomía patológica: enfermedades pulmonares neoplásicas y no neoplásicas*, 312
ANATOLY URISMAN, KIRK D. JONES, STEPHEN L. NISHIMURA
- 23 *Ecografía: principios y técnicas básicas de imagen torácica y vascular*, 330
AMY E. MORRIS, ROSEMARY ADAMSON, JAMES FRANK
- 24 *Ecografía: aplicaciones y procedimientos avanzados*, 343
CHRISTOPHER F. BARNETT, DANIEL A. SWEENEY, LINDSEY L. HUDDLESTON
- 25 *Tomografía por emisión de positrones*, 355
CHRISTOPHE M. DEROOSE, CHRISTOPHE DOOMS
- 26 *Broncoscopia diagnóstica: técnicas básicas*, 368
ELIF KÜPELI, ATUL C. MEHTA

- 27** *Broncoscopia diagnóstica: técnicas avanzadas (EBUS y navegación), 376*
A. CHRISTINE ARGENTO, AJAY WAGH, DAVID FELLER-KOPMAN
- 28** *Broncoscopia terapéutica: técnicas intervencionistas, 388*
DAVID FELLER-KOPMAN, SAMIRA SHOJAEE
- 29** *Toracoscopia, 399*
NAJIB M. RAHMAN, MOHAMMED MUNAWWAR
- 30** *Cirugía torácica, 412*
SHAMUS R. CARR, JOSEPH FRIEDBERG

SECCIÓN E

Evaluación, 424

- 31** *Pruebas de función pulmonar: principios fisiológicos y técnicos, 424*
NIRAV R. BHAKTA, DAVID A. KAMINSKY
- 32** *Pruebas de función pulmonar: interpretación y aplicaciones, 439*
NIRAV R. BHAKTA, SURYA P. BHATT
- 33** *Pruebas de esfuerzo, 454*
ANDREW M. LUKS, ROBB W. GLENNY
- 34** *Valoración preoperatoria, 472*
KURT PFEIFER, GERALD W. SMETANA
- 35** *Valoración de la deficiencia respiratoria y de la discapacidad, 480*
ANNYCE S. MAYER, LISA A. MAIER

PARTE 3 MEDICINA RESPIRATORIA CLÍNICA

SECCIÓN F

Valoración de las manifestaciones frecuentes de las enfermedades respiratorias, 497

- 36** *Disnea, 497*
RICHARD M. SCHWARTZSTEIN, LEWIS ADAMS
- 37** *Tos, 508*
KIAN FAN CHUNG, STUART B. MAZZONE
- 38** *Dolor torácico, 521*
BRETT E. FENSTER, TEOFILO L. LEE-CHIONG JR., G. F. GEBHART, RICHARD A. MATTHAY
- 39** *Sibilancias y estridor, 532*
JESSICA B. BADLAM, DAVID A. KAMINSKY
- 40** *Hemoptisis, 539*
YARON B. GESTHALTER, FAYEZ KHEIR
- 41** *Nódulo pulmonar, 548*
NICHOLE T. TANNER, MICHAEL GOULD, CHRISTOPHER G. SLATORE

- 42** *Prueba de detección de la tuberculosis positiva, 559*
CHRISTINA YOON
- 43** *Aspiración, 569*
RUPAL J. SHAH, VYVY N. YOUNG
- 44** *Hipoxemia, 578*
V. COURTNEY BROADDUS, ANTONIO GOMEZ
- 45** *Hipercapnia, 590*
BERNIE Y. SUNWOO, BABAK MOKHLESI

SECCIÓN G

Enfermedades infecciosas de los pulmones, 600

- 46** *Neumonía adquirida en la comunidad, 600*
DAVID H. DOCKRELL, ANTONIA HO, STEPHEN B. GORDON
- 46a** *COVID-19, 620*
MONICA FUNG, JENNIFER M. BARIK, JOHN S. MUNGER, DAVID A. KAUFMAN
- 47** *Gripe, 634*
JUSTIN R. ORTIZ, T. EGIN WEST
- 48** *Neumonía nosocomial, 646*
MARK L. METERSKY, ANDRE C. KALIL
- 49** *Neumonía asociada al ventilador, 657*
JEAN CHASTRE, CHARLES-EDOUARD LUYT
- 50** *Absceso pulmonar, 668*
NISHA H. GIDWANI
- 51** *Tuberculosis: epidemiología y prevención, 674*
PHILIP C. HOPEWELL, MIDORI KATO-MAEDA
- 52** *Tuberculosis: patogenia e inmunidad, 684*
JENNIFER A. PHILIPS, JOEL D. ERNST
- 53** *Tuberculosis: manifestaciones clínicas y diagnóstico, 692*
PRIYA B. SHETE, ADITHYA CATTAMANCHI, CHRISTINA YOON
- 54** *Tuberculosis: tratamiento de las personas sensibles y resistentes a los medicamentos, 708*
DAVID J. HORNE, PAYAM NAHID
- 55** *Infecciones por micobacterias no tuberculosas, 725*
CHARLES L. DALEY, KEVIN L. WINTHROP, DAVID E. GRIFFITH
- 56** *Infecciones micóticas: endémicas, 748*
JOSHUA D. NOSANCHUK, GEORGE R. THOMPSON III
- 57** *Infecciones micóticas: oportunistas, 763*
JENNIFER L. SAULLO, BARBARA D. ALEXANDER
- 58** *Infecciones parasitarias, 781*
KAMI KIM, LOUIS M. WEISS
- 59** *Brotos, pandemias y bioterrorismo, 797*
WILLIAM A. FISCHER II, DAVID A. WOHL, DAVID J. WEBER, NICOLE LURIE

SECCIÓN H**Enfermedades obstructivas, 807**

- 60** *Asma: patogenia y fenotipos*, 807
PRESCOTT G. WOODRUFF, NIRAV R. BHAKTA,
VICTOR ENRIQUE ORTEGA, BART N. LAMBRECHT, JOHN V. FAHY
- 61** *Asma y obesidad*, 825
ANNE E. DIXON, MICHAEL C. PETERS
- 62** *Asma: diagnóstico y tratamiento*, 831
NJIRA LUGOGO, LORETTA G. QUE, TARA F. CARR, MONICA KRAFT
- 63** *EPOC: patogenia y evolución natural*, 850
JEFFREY L. CURTIS, MICHAEL H. CHO, NADIA N. HANSEL
- 64** *EPOC: diagnóstico y tratamiento*, 870
MEILAN K. HAN, STEPHEN C. LAZARUS
- 65** *Peligros de fumar: cigarrillos, vapeo, marihuana*, 890
JEFFREY E. GOTTS, NEAL L. BENOWITZ
- 66** *Abandono del tabaquismo*, 900
PAUL G. BRUNETTA, LISA KROON
- 67** *Fibrosis quística: patogenia y epidemiología*, 910
STEVEN M. ROWE, GEORGE M. SOLOMON, ERIC J. SORSCHER
- 68** *Fibrosis quística: diagnóstico y tratamiento*, 919
GEORGE M. SOLOMON, WYNTON HOOVER, ERIC J. SORSCHER,
STEVEN M. ROWE
- 69** *Bronquiectasias*, 941
GEORGE M. SOLOMON, EDWARD D. CHAN
- 70** *Trastornos de las vías respiratorias altas*, 961
CLARK A. ROSEN, STEVEN D. PLETCHER
- 71** *Trastornos de las vías respiratorias grandes*, 982
LAKSHMI MUDAMBI, MESHELLE JOHNSON, GUL KIM
- 72** *Bronquiolitis*, 994
JOHN R. GREENLAND, KIRK D. JONES, JONATHAN P. SINGER

VOLUMEN 2**SECCIÓN I****Neoplasias de pulmón, 1005**

- 73** *Cáncer de pulmón: biología molecular y objetivos*, 1005
PIERRE P. MASSION, JONATHAN M. LEHMAN
- 74** *Cáncer de pulmón: epidemiología*, 1018
DAVID C. CHRISTIANI, CHRISTOPHER I. AMOS
- 75** *Cáncer de pulmón: detección selectiva*, 1029
LYNN TANOUE, PETER J. MAZZONE, NICHOLE T. TANNER
- 76** *Cáncer de pulmón: diagnóstico y estadificación*, 1039
NICHOLAS J. PASTIS, ANNE V. GONZALEZ, GERARD A. SILVESTRI

- 77** *Cáncer de pulmón: tratamiento*, 1052
M. PATRICIA RIVERA, GITA N. MODY, ASHLEY A. WEINER

- 78** *Tumores primarios poco frecuentes de pulmón*, 1066
NICOLAS GIRARD, DOMINIQUE GOSSOT, LARA CHALABREYSSE,
JACQUES CADRANEL

- 79** *Tumores malignos metastásicos*, 1080
DOUGLAS A. ARENBERG, RISHINDRA M. REDDY

- 80** *Tumores pulmonares benignos*, 1091
KRISTINE KONOPKA, DOUGLAS A. ARENBERG

SECCIÓN J**Trastornos de la circulación pulmonar, 1101**

- 81** *Tromboembolia pulmonar: presentación y diagnóstico*, 1101
TIMOTHY A. MORRIS, ALEXANDRA ROSE

- 82** *Tromboembolia pulmonar: profilaxis y tratamiento*, 1123
BRUCE L. DAVIDSON, GREGORY ELLIOTT

- 83** *Hipertensión pulmonar: enfoque general*, 1141
MATTHEW R. LAMMI, STEPHEN C. MATHAI

- 84** *Hipertensión arterial pulmonar: grupo 1*, 1159
SONJA D. BARTOLOME, KELLY M. CHIN

- 85** *Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar: grupo 3*, 1171
CHRISTOPHER F. BARNETT, TERESA DE MARCO

- 86** *Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica: grupo 4*, 1185
TIMOTHY M. FERNANDES, KIM M. KERR

- 87** *Vasculitis pulmonar*, 1194
KEVIN K. BROWN, STEPHEN K. FRANKEL, CARLYNE D. COOL

- 88** *Anomalías vasculares pulmonares*, 1212
VIKRAMADITYA PRABHUDESAI, MARIE E. FAUGHNAN

SECCIÓN K**Neumopatías infiltrativas e intersticiales, 1221**

- 89** *Fibrosis pulmonar idiopática*, 1221
JAY H. RYU, MOISÉS SELMAN, JOYCE S. LEE, THOMAS V. COLBY,
TALMADGE E. KING JR.

- 90** *Neumonitis intersticial inespecífica y otras neumonías intersticiales idiopáticas*, 1235
BRIDGET A. GRANAY, JOYCE S. LEE, TALMADGE E. KING JR.

- 91** *Neumonitis por hipersensibilidad*, 1248
KERRI A. JOHANNSON, EVANS R. FERNÁNDEZ PÉREZ

- 92** *Enfermedades del tejido conjuntivo*, 1262
TAMERA J. CORTE, ATHOL U. WELLS

93 *Sarcoidosis*, 1284
MARC A. JUDSON, LAURA L. KOTH, ROBERT P. BAUGHMAN

94 *Hemorragia alveolar difusa*, 1301
MARVIN I. SCHWARZ, SCOTT MATSON

95 *Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar y otras neumopatías difusas infiltrativas raras*, 1314
ISABEL C. MIRA-AVENDANO, ROBERT VASSALLO

96 *Neumopatías eosinofílicas*, 1322
VINCENT COTTIN

97 *Linfangioleiomiomatosis*, 1343
FRANCIS X. MCCORMACK, NISHANT GUPTA, YOSHIKAZU INOUE

98 *Síndrome de proteinosis alveolar pulmonar*, 1363
BRUCE C. TRAPNELL, CORMAC MCCARTHY

99 *Neumopatía inducida por fármacos*, 1378
ANDREW H. LIMPER

SECCIÓN L

Riesgos ambientales y profesionales, 1395

100 *Asma en el lugar de trabajo*, 1395
CATHERINE LEMIÈRE, OLIVIER VANDENPLAS

101 *Neumoconiosis*, 1409
LEONARD H. T. GO, ROBERT A. COHEN

102 *Contaminación del aire interior y exterior*, 1423
JOHN RANDOLPH BALMES, STEPHANIE M. HOLM

103 *Respuestas agudas a las exposiciones tóxicas*, 1435
WARE G. KUSCHNER, PAUL D. BLANC

104 *Traumatismos y lesiones por explosión*, 1447
D. DANTE YEH, JARONE LEE,

105 *Gran altitud*, 1460
ANDREW M. LUKS, ROBERT B. SCHOENE, ERIK R. SWENSON

106 *Viajes en avión*, 1475
UMUR HATIPOĞLU, JAMES K. STOLLER

107 *Medicina del buceo*, 1486
MICHAEL S. LIPNICK, KAREN B. VAN HOESEN

SECCIÓN M

Trastornos de la pleura, 1498

108 *Derrame pleural*, 1498
V. COURTNEY BROADDUS, RICHARD W. LIGHT

109 *Infecciones pleurales*, 1524
ANNA C. BIBBY, NICK A. MASKELL

110 *Neumotórax*, 1539
ROB HALLIFAX, NAJIB M. RAHMAN

111 *Quilotórax*, 1551
KEN K. P. CHAN, STUART M. LYON, Y. C. GARY LEE

112 *Fibrosis pleural y pulmón no expandible*, 1560
AMELIA O. CLIVE, RAHUL BHATNAGAR

113 *Hemotórax*, 1570
JOSEPH FRIEDBERG, SHELBY J. STEWART

114 *Malignidad pleural*, 1575
HELEN E. DAVIES, DANIEL STERMAN, Y. C. GARY LEE

SECCIÓN N

Trastornos del mediastino, 1590

115 *Tumores y quistes mediastínicos*, 1590
MATTHEW TRIPLETTE, THOMAS K. VARGHESE JR.,
GUANG-SHING CHENG

116 *Mediastinitis y mediastinitis fibrosante*, 1605
ROBERT J. LENTZ, JAMES E. LOYD

SECCIÓN O

Trastornos del sueño y control de la respiración, 1618

117 *Control de la respiración y de las vías respiratorias altas durante el sueño*, 1618
RICHARD L. HORNER, ATUL MALHOTRA

118 *Consecuencias de la interrupción del sueño*, 1633
VIDYA KRISHNAN, SANJAY R. PATEL

119 *Trastornos de la respiración durante el sueño: abordaje general*, 1643
ROBERT HIENSCH, NEOMI SHAH, KATHLEEN F. SARMIENTO

120 *Apnea obstructiva del sueño*, 1654
R. JOHN KIMOFF, MARTA KAMINSKA, SUSHMITA PAMIDI

121 *Apnea central del sueño*, 1670
CLODAGH M. RYAN, T. DOUGLAS BRADLEY

122 *Trastornos de la respiración durante el sueño: tratamiento*, 1687
STANLEY YUNG-CHUAN LIU, ANNA M. MAY, REENA MEHRA

SECCIÓN P

Manifestaciones respiratorias de los trastornos extrapulmonares, 1703

123 *Complicaciones pulmonares de la infección por VIH*, 1703
KRISTINA CROTHERS, WILLIAM WORODRIA, LAURENCE HUANG

124 *Complicaciones pulmonares de las inmunodeficiencias primarias*, 1728
JAMES W. VERBSKY, JOHN M. ROUTES

125 *Complicaciones pulmonares del trasplante de células madre y de órganos sólidos*, 1745
GUANG-SHING CHENG, STEVEN A. PERGAM

126 *Complicaciones pulmonares de las enfermedades abdominales*, 1758
MELISSA H. TUKEY, BRYON D. QUICK, HILARY DUBROCK

127 *Complicaciones pulmonares de las enfermedades hematológicas*, 1773
ROBERTO F. MACHADO, MARK T. GLADWIN

128 *Complicaciones pulmonares de las enfermedades endocrinas*, 1788
WON Y. LEE, CONNIE C. W. HSIA

129 *Los pulmones en las enfermedades obstétricas y ginecológicas*, 1799
STEPHEN E. LAPINSKY, CATHERINE NELSON-PIERCY

130 *El sistema respiratorio y las enfermedades neuromusculares*, 1812
F. DENNIS MCCOOL, JANET HILBERT, LISA F. WOLFE, JOSHUA O. BENDITT

131 *El sistema respiratorio y las enfermedades de la pared torácica*, 1829
GEORGE E. TZELEPIS, ERIC J. GARTMAN, F. DENNIS MCCOOL

SECCIÓN Q

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria, 1843

132 *Insuficiencia ventilatoria aguda*, 1843
NICHOLAS S. HILL, ERIK GARPESTAD, GREGORY L. SCHUMAKER

133 *Edema pulmonar*, 1860
NUALA J. MEYER, MICHAEL A. MATTHAY

134 *Síndrome de dificultad respiratoria aguda*, 1880
ALEXANDRA BINNIE, MARGARET S. HERRIDGE, WARREN L. LEE

135 *Ventilación mecánica*, 1903
EWAN C. GOLIGHER, EDDY FAN

136 *Apoyo no invasivo a la ventilación*, 1918
LAURENT J. BROCHARD, DAN E. ADLER, RICARDO LUIZ CORDIOLI, EVANGELIA AKOUMIANAKI

137 *Apoyo no invasivo a la oxigenación*, 1931
SHIJING JIA, ROBERT C. HYZY

138 *Apoyo extracorpóreo al intercambio de gases*, 1939
NICOLÒ PATRONITI, GIACOMO GRASSELLI, ALBERTO ZANELLA, ANTONIO PESENTI

139 *Rehabilitación pulmonar*, 1951
CAROLYN L. ROCHESTER, LINDA NICI

140 *Trasplante de pulmón*, 1964
ROBERT M. KOTLOFF, SHAF KESHAVJEE

141 *Cuidados terminales en la insuficiencia respiratoria*, 1980
BENEE D. STAPLETON, DOUGLAS B. WHITE

Apéndice, A-1

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Índice de vídeos

1. Anatomía

- Vídeo 1.1 Cardiac pulsations across the lung of an anesthetized, ventilated sheep
- Vídeo 1.2 Increase in lung volume by positive end-expiratory pressure in an anesthetized, ventilated sheep
- Vídeo 1.3 Lung inflation determined by altering respiratory rate and peak inspiratory pressure in an anesthetized, ventilated sheep
- Vídeo 1.4 Re-expansion of collapsed lung parenchyma in an anesthetized, ventilated sheep
- Vídeo 1.5 Lung hyperinflation increases filling of the caudal vena cava in an anesthetized, ventilated sheep

3. Compartimento alveolar

- Vídeo 3.1 Human pulmonary endothelial cells and alveolar epithelial type 1 cells in 3D

4. Biología de las vías respiratorias

- Vídeo 4.1 Ciliary beating
- Vídeo 4.2 Goblet cell secretion
- Vídeo 4.3 Metachronal wave

8. Regeneración y reparación

- Vídeo 8.1 Injury and repair of the alveolar epithelium

13. Aerosoles y administración de fármacos

- Vídeo 13.1 Infant withdrawal from facemask
- Vídeo 13.2 Pacification of an unhappy patient
- Vídeo 13.3 Mucociliary clearance measured with a gamma camera

18. Anamnesis y exploración física

- Audio 18.1 Normal lung sounds
- Audio 18.2 Tracheal breath sounds
- Audio 18.3 Bronchial breath sounds
- Audio 18.4 Fine crackles
- Audio 18.5 Coarse crackles
- Audio 18.6 Wheezing
- Audio 18.7 Rhonchi
- Audio 18.8 Normal voice sound followed by egophony
- Audio 18.9 Normal voice sounds followed by bronchophony
- Audio 18.10 Normal whispered sound followed by whispered pectoriloquy
- Audio 18.11 Pleural friction rub
- Audio 18.12 Inspiratory and expiratory stridor

- Audio 18.13 Chest hair rubbing against the diaphragm of the stethoscope

- Audio 18.14 Subcutaneous emphysema

- Audio 18.15 Bone crepitus

20. Radiología torácica: imágenes diagnósticas no invasivas

- Vídeo 20.1 Fluoroscopic sniff test showing unilateral right hemidiaphragmatic paralysis

- Vídeo 20.2 Digital subtraction catheter pulmonary angiography

- Vídeo 20.3 Normal multislice CT angiography (axial)

- Vídeo 20.4 Normal multislice CT angiography (coronal reformat)

- Vídeo 20.5 Reduced-dose CT pulmonary angiography

- Vídeo 20.6 Volumetric thin section imaging of a solitary mass detected at chest radiography

- Vídeo 20.7A CT features of benign causes of pulmonary nodules: rounded atelectasis

- Vídeo 20.7B CT features of benign causes of pulmonary nodules: rounded atelectasis (soft tissue windows)

- Vídeo 20.8 Arteriovenous malformations in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia

- Vídeo 20.9 Randomly distributed small pulmonary nodules in a patient with malignancy

- Vídeo 20.10 Perilymphatic nodules in sarcoidosis

- Vídeo 20.11 Intrathoracic large airway neoplasia

- Vídeo 20.12 Air trapping on dynamic expiratory CT

- Vídeo 20.13 Saddle pulmonary embolism with right ventricular strain

- Vídeo 20.14 Coronal magnetic resonance angiogram of pulmonary embolism

23. Ecografía: principios y técnicas básicas de imagen torácica y vascular

- Vídeo 23.1 Color flow doppler of radial artery

- Vídeo 23.2 Acoustic attenuation creating an acoustic shadow

- Vídeo 23.3 Reverberation artifact: A-lines

- Vídeo 23.4 B-lines

- Vídeo 23.5 Extensive B-lines

- Vídeo 23.6 Pleural sliding sign

- Vídeo 23.7 Absent pleural sliding

- Vídeo 23.8 Lung pulse

- Vídeo 23.9 Lung point

- Vídeo 23.10 Simple pleural effusion

- Vídeo 23.11 Lung flapping sign of pleural effusions
- Vídeo 23.12 Curtain sign
- Vídeo 23.13 Swirling debris in a malignant pleural effusion
- Vídeo 23.14 Heterogeneously echogenic pleural effusion with positive hematocrit sign (hypoechoic area above and echogenic area below)
- Vídeo 23.15 Septations in a parapneumonic effusion
- Vídeo 23.16 Diaphragmatic thickening and nodules in a malignant pleural effusion
- Vídeo 23.17 Consolidation with dynamic air bronchograms
- Vídeo 23.18 Shred sign
- Vídeo 23.19 Normal diaphragm contraction during inhalation
- Vídeo 23.20 Compression ultrasonography with no deep venous thrombosis
- Vídeo 23.21 Hypoechoic venous thrombosis within a noncompressible vein
- Vídeo 23.22 Visible clot in the right internal jugular vein

24. Ecografía: aplicaciones y procedimientos avanzados

- Vídeo 24.1 Normal heart in the parasternal long axis view
- Vídeo 24.2 Normal heart in the parasternal short axis view
- Vídeo 24.3 Normal heart in the apical four chamber view
- Vídeo 24.4 Normal heart in the subcostal view
- Vídeo 24.5 Heart with severe left ventricular systolic dysfunction seen in the parasternal long axis view
- Vídeo 24.6 Heart with severe left ventricular systolic dysfunction seen in the parasternal short axis view
- Vídeo 24.7 Heart with severe left ventricular systolic dysfunction seen in the apical four chamber view
- Vídeo 24.8 Heart with severe left ventricular systolic dysfunction seen in the subcostal view
- Vídeo 24.9 Heart with severe right ventricular dysfunction seen in the apical four chamber view
- Vídeo 24.10 Heart with a pericardial effusion and no tamponade
- Vídeo 24.11 Heart with a pericardial effusion and pericardial tamponade

26. Broncoscopia diagnóstica: técnicas básicas

- Vídeo 26.1 Normal bronchoscopy
- Vídeo 26.2 Transbronchial needle aspiration of subcarinal lymph nodes via flexible bronchoscopy

28. Broncoscopia terapéutica: técnicas intervencionistas

- Vídeo 28.1 Intubation using the rigid bronchoscope

- Vídeo 28.2 Electrocautery with cautery snare
- Vídeo 28.3 Argon plasma coagulation therapy of endobronchial papillomatosis
- Vídeo 28.4 Laser photoresection of subglottic stenosis
- Vídeo 28.5 Placement of a self-expanding stent in the right mainstem bronchus
- Vídeo 28.6 Microdebrider used to remove granulation tissue at the tracheostomy stoma
- Vídeo 28.7 Cryotherapy of right upper lobe squamous cell carcinoma
- Vídeo 28.8 Complete left upper lobe collapse following endobronchial valve placement
- Vídeo 28.9 Lack of collapse following endobronchial valve placement

29. Toracoscopia

- Vídeo 29.1 Reexpansion of collapsed lung
- Vídeo 29.2 Assessment of an area for a second port using direct thorascopic vision
- Vídeo 29.3 Right thoracoscopy with 7-mm thoracoscope
- Vídeo 29.4 Biopsy of parietal pleural lesion
- Vídeo 29.5 Thorascopic talc poudrage using a rigid catheter
- Vídeo 29.6 Thorascopic inspection of a mesothelioma
- Vídeo 29.7 Thorascopic biopsy using a rigid optical biopsy forceps via a single-port technique
- Vídeo 29.8 Thoracoscopy in an adult with former asbestos exposure
- Vídeo 29.9 Empyema with septations
- Vídeo 29.10 Fluorescein inhalation demonstrating apical blebs and porosity
- Vídeo 29.11 Talc poudrage

37. Tos

- Audio 37.1 Voiced or glottal phase of cough
- Audio 37.2 Successive coughs
- Audio 37.3 Whooping cough: child
- Audio 37.4 Whooping cough: adult

43. Aspiración

- Vídeo 43.1 Flexible endoscopic evaluation of swallowing: normal exam
- Vídeo 43.2 Flexible endoscopic evaluation of swallowing: aspiration of solid (cracker)
- Vídeo 43.3 Modified barium swallow: normal swallowing (thin liquids)
- Vídeo 43.4 Modified barium swallow: aspiration of thin liquids

46. Neumonía adquirida en la comunidad

- Vídeo 46.1 *S. intermedius* pneumonia and empyema
- Vídeo 46.2 Noninfectious "nonresponding" pneumonia: invasive mucinous adenocarcinoma

64. EPOC: diagnóstico y tratamiento

Vídeo 64.1 Centriacinar emphysema with predominant apical lucency

Vídeo 64.2 Panacinar emphysema with predominant basilar lucency

78. Tumores primarios poco frecuentes de pulmón

Vídeo 78.1 Pulmonary artery sarcoma: imaging appearances

80. Tumores pulmonares benignos

Vídeo 80.1A Squamous papilloma: axial CT

Vídeo 80.1B Squamous papilloma: coronal CT

Vídeo 80.2 Solitary fibrous tumor of the pleura

81. Tromboembolia pulmonar: presentación y diagnóstico

Vídeo 81.1 CT pulmonary angiogram showing pulmonary emboli

Vídeo 81.2 McConnell sign, an echocardiographic sign seen with acute pulmonary embolism, seen in comparison with a normal echocardiogram

Vídeo 81.3 Echocardiogram showing thromboemboli in right-sided chambers of the heart

82. Tromboembolia pulmonar: profilaxis y tratamiento

Vídeo 82.1 McConnell sign in acute pulmonary embolism

83. Hipertensión pulmonar: enfoque general

Vídeo 83.1 Short-axis and apical four-chamber echocardiography view of a normal heart and of a heart in a patient with pulmonary hypertension

86. Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica: grupo 4

Vídeo 86.1 Pulmonary thromboendarterectomy with narration

Vídeo 86.2 Balloon pulmonary angioplasty with narration

88. Anomalías vasculares pulmonares

Vídeo 88.1 Pulmonary arteriovenous malformation pre- and postembolization

Vídeo 88.2 Small pulmonary arteriovenous malformation

Vídeo 88.3 Large pulmonary arteriovenous malformation

Vídeo 88.4 Venous varix

Vídeo 88.5 Systemic arterial supply with thoracic vascular anomalies

89. Fibrosis pulmonar idiopática

Vídeo 89.1 CT of combined pulmonary fibrosis and emphysema

90. Neumonitis intersticial inespecífica y otras neumonías intersticiales idiopáticas

Vídeo 90.1 CT showing peripheral consolidated opacities in cryptogenic organizing pneumonia

91. Neumonitis por hipersensibilidad

Audio 91.1 Squawk

Vídeo 91.1A Centrilobular nodules in a patient with hypersensitivity pneumonitis

Vídeo 91.1B Air trapping and small airway obstruction in a patient with hypersensitivity pneumonitis

96. Neumopatías eosinofílicas

Vídeo 96.1 Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia: chest CT findings

101. Neumoconiosis

Vídeo 101.1 CT of complicated silicosis in soft tissue windows

Vídeo 101.2 CT of complicated silicosis in lung windows

Vídeo 101.3 Chest CT of silicosis and progressive massive fibrosis

Vídeo 101.4 Axial chest CT in a patient with asbestos exposure

Vídeo 101.5 Chest CT in a patient with chronic beryllium disease

104. Traumatismos y lesiones por explosión

Vídeo 104.1 Flail chest: paradoxical chest wall movement

Vídeo 104.2 Flail chest: post-rib fixation

Vídeo 104.3 Blunt thoracic traumatic injury: tracheobronchial injury

105. Gran altitud

Vídeo 105.1 Periodic breathing at high altitude

Vídeo 105.2 Heel-to-toe walking in a patient with cerebral edema

107. Medicina del buceo

Vídeo 107.1 Decompression sickness

108. Derrame pleural

Vídeo 108.1 Fibrothorax seen on pleuroscopy

Vídeo 108.2 Pleural thickening with key features of malignancy

Vídeo 108.3 Pulmonary edema with interlobular septal thickening and bilateral effusions

Vídeo 108.4 Pericarditis with pericardial effusion and bilateral pleural effusions

Vídeo 108.5A Pulmonary embolism, infarct and effusion (before resolution)

- Vídeo 108.5B Pulmonary embolism, infarct and effusions (after resolution)
- Vídeo 108.6 Subdiaphragmatic abscess with associated pleural effusion
- 109. Infecciones pleurales**
- Vídeo 109.1 Empyema secondary to *Staphylococcus aureus*
- Vídeo 109.2 Thoracoscopic view of empyema
- 111. Quilotórax**
- Vídeo 111.1 Chest CT of chylothorax
- 114. Malignidad pleural**
- Vídeo 114.1 Pleural tumor without effusion
- Vídeo 114.2 Volume loss ipsilateral to pleural effusion caused by bronchial obstruction
- Vídeo 114.3 Extrapleural clues for pleural malignancy
- Vídeo 114.4 Mesothelioma in the setting of calcified pleural plaques (axial CT)
- Vídeo 114.5 Mesothelioma with invasion into chest wall and diaphragm
- 115. Tumores y quistes mediastínicos**
- Vídeo 115.1 Mediastinal mass in a patient with bronchogenic carcinoma and superior vena cava syndrome
- Vídeo 115.2 Mediastinal mass in a patient with lymphoma and superior vena cava syndrome
- Vídeo 115.3 Thymoma in a patient with myasthenia gravis
- Vídeo 115.4 An anterior mediastinal teratoma
- Vídeo 115.5 Thymolipoma
- Vídeo 115.6 Omental fat hernia due to foramen of Morgagni hernia
- Vídeo 115.7A Magnetic resonance images: "black blood" appearance
- Vídeo 115.7B Magnetic resonance motion images: "white blood" appearance
- Vídeo 115.8 Utility of magnetic resonance for determining mediastinal involvement in bronchogenic malignancy
- Vídeo 115.9A EBUS of enlarged mediastinal lymph nodes (station 4L)
- Vídeo 115.9B EBUS of enlarged mediastinal lymph nodes (station 4R)
- Vídeo 115.10 Seminoma
- Vídeo 115.11 Embryonal cell carcinoma
- Vídeo 115.12A Schwannoma (axial CT)
- Vídeo 115.12B Schwannoma (coronal enhanced CT)
- Vídeo 115.13 Extramedullary hematopoiesis containing fat
- Vídeo 115.14 Mediastinal mass caused by aortic aneurysm
- Vídeo 115.15 Mediastinal mass caused by enlargement of the azygos vein
- Vídeo 115.16 Foramen of Morgagni hernia
- 116. Mediastinitis y mediastinitis fibrosante**
- Vídeo 116.1 Venous perforation of a peripherally inserted venous catheter with entry into the mediastinum
- Vídeo 116.2 Pneumomediastinum resulting from left mainstem bronchial fracture following motor vehicle collision
- 122. Trastornos de la respiración durante el sueño: tratamiento**
- Vídeo 122.1 Examination using nasopharyngoscopy and drug-induced sedation endoscopy of the same patient
- Vídeo 122.2 Hypoglossal nerve stimulation effects on the tongue, soft palate, tongue base
- Vídeo 122.3 Drug-induced sleep endoscopy of the same patient before and after maxillomandibular advancement
- 127. Complicaciones pulmonares de las enfermedades hematológicas**
- Vídeo 127.1 Echocardiogram of severe pulmonary hypertension associated with sickle cell disease
- Vídeo 127.2 Cardiac magnetic resonance image of severe pulmonary hypertension associated with sickle cell disease
- 130. El sistema respiratorio y las enfermedades neuromusculares**
- Vídeo 130.1 Normal diaphragmatic motion by ultrasound
- Vídeo 130.2 Use of the mechanical insufflator-exsufflator with narration
- 131. El sistema respiratorio y las enfermedades de la pared torácica**
- Vídeo 131.1 Axial MR images of pectus excavatum with right ventricular compression
- Vídeo 131.2 Paradoxical motion of a posterolateral flail chest
- 133. Edema pulmonar**
- Vídeo 133.1 Radiographic CT images showing interstitial pulmonary edema
- Vídeo 133.2 Pulmonary edema
- 134. Síndrome de dificultad respiratoria aguda**
- Vídeo 134.1 Visualizing the effect of PEEP on alveolar recruitment in an isolated rat lung, with narration
- 140. Trasplante de pulmón**
- Vídeo 140.1 Dynamic expiratory imaging in a patient with a left lung transplant for COPD
- Vídeo 140.2 Inspiratory films of a patient with bilateral lung transplantation
- Vídeo 140.3 Dynamic expiratory imaging in a patient with a bilateral lung transplant

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

NEOPLASIAS DE PULMÓN

73

CÁNCER DE PULMÓN: BIOLOGÍA MOLECULAR Y OBJETIVOS

PIERRE P. MASSION, MD • JONATHAN M. LEHMAN, MD, PHD

INTRODUCCIÓN

BIOLOGÍA MOLECULAR

Carcinógenos

Reprogramación metabólica

Inestabilidad genómica

Respuesta al daño del ADN

Interacción del tumor con el huésped e inflamación

Célula de origen

Campo de la cancerización

Heterogeneidad del tumor

Invasión del tumor

**DIANAS MOLECULARES CLÍNICAMENTE
RELEVANTES EN EL CARCINOMA
DE PULMÓN**

Vía EGFR/HER2

Vía *KRAS*

Fusiones genéticas ALK/ROS1/NTRK

BRAF

¿Inmunoterapia como tratamiento molecular dirigido?

Retos futuros del tratamiento dirigido en el carcinoma de pulmón

PUNTOS CLAVE

INTRODUCCIÓN

Nuestra comprensión del desarrollo del cáncer de pulmón se ha ampliado drásticamente en los últimos 20 años. Ahora entendemos cómo los acontecimientos *estocásticos* (aleatorios) afectan al epitelio de las vías respiratorias y cómo preparan el terreno para una serie de procesos que llevan a las células a la transformación y a la invasión del microambiente. Se han descrito los rasgos distintivos del cáncer¹⁻⁴ (tabla 73.1) para ayudar a entender cómo evolucionan los cánceres para sobrevivir y sortear una serie de procesos reguladores clave. En este capítulo se examinan los procesos clave relevantes para la progresión del cáncer de pulmón. Algunos de estos procesos siguen siendo en gran medida desconocidos, como los mecanismos que subyacen y vinculan la reprogramación metabólica del epitelio de las vías respiratorias, la promoción de la inestabilidad genómica y la supresión de la función antitumoral de los linfocitos T mediante la evasión inmune. Esta discusión incluye cómo las mutaciones puntuales pueden activar oncogenes o inactivar genes supresores de tumores, dando lugar a mutaciones *conductoras* que dan ventaja selectiva a las células tumorales o se convierten en mutaciones *pasajeras* irrelevantes para la progresión del tumor. Se examinan una serie de nuevos conceptos (tabla 73.2), entre

los que se incluye el estudio de la clonalidad del proceso tumorigénico y la evolución del tumor a lo largo del tiempo (incluidas las poblaciones subclonales) para comprender la historia natural y la heterogeneidad de los tumores. Al mismo tiempo, la complejidad, la redundancia y la heterogeneidad de estas vías hacen que la orientación mutacional en el *carcinoma pulmonar de células no pequeñas* (CPCNP) sea un objetivo móvil. El tratamiento basado en la medicina de precisión solo tiene éxito en un subgrupo de tumores de pulmón. Esto indica la necesidad de caracterizar los fenotipos moleculares tumorales clínicamente relacionados, especialmente los relacionados con mutaciones conductoras en genes supresores de tumores y oncogenes.

BIOLOGÍA MOLECULAR

CARCINÓGENOS

Tanto la exposición a carcinógenos del entorno como los subproductos tóxicos naturales del metabolismo celular causan mutaciones que conducen al cáncer. Como se ha comentado en el capítulo 74, se han estudiado los efectos de muchos carcinógenos en el destino celular. Los más conocidos son los carcinógenos del tabaco y su efecto sobre el ADN. Entre los muchos componentes

Tabla 73.1 Características del cáncer

Establecidas en 2000 ¹	Añadidas en 2011 ²
Proliferación sostenida	Reprogramación metabólica
Evasión de supresores tumorales	Inestabilidad genómica
Invasión y metástasis	Inflamación promotora de tumores
Inmortalidad replicativa	Evasión inmunológica
Angiogénesis	
Resistencia a la apoptosis	

Tabla 73.2 Conceptos clave de la biología del cáncer

Evolución clonal y subclonal
Mutaciones del conductor
Transición de epitelial a mesenquimal
Campo de cancerización
Adicción a la glutamina
Células madre del cáncer de pulmón
Firmas de mutación
Neoantígenos
Heterogeneidad espacial y temporal del tumor
Evasión inmunológica

del humo del tabaco y de la contaminación del aire exterior e interior, se encuentran los *hidrocarburos aromáticos policíclicos* (HAP). La exposición a largo plazo a los HAP puede causar cáncer de pulmón. Los HAP inducen enzimas metabólicas de fase I (p. ej. CYP1A1) y enzimas de fase II (p. ej., glutatión S transferasas) que conducen a la formación de carcinógenos activos, como diol-epóxidos y cationes radicales. Estos metabolitos reactivos producen *aductos de ADN*, que son porciones de ADN unidas a una sustancia química cancerígena. Dichos aductos causan mutaciones en el ADN, alteraciones en la expresión de los genes y, finalmente, tumorigenia.⁵ Los aductos del ADN pueden alterar la estructura de la cromatina. Alteran la transcripción de genes que modifican la biología epitelial y el microambiente. Las mutaciones clave en las enzimas metabólicas xenobióticas (implicadas en el metabolismo y la eliminación de compuestos potencialmente tóxicos), así como el gen supresor de tumores *TP53* y la maquinaria de reparación del ADN, están claramente asociadas a la susceptibilidad al cáncer de pulmón. El mecanismo exacto de acción para la inducción de tumores sigue sin estar claro. Sabemos que los HAP son metabolizados por múltiples enzimas en metabolitos como el BP-7,8-dihidrodiol-9,10-epóxido, que reaccionará con el ADN para producir aductos. Los aductos específicos pueden causar desajustes en la replicación del ADN y alterar la metilación y/o la unión del promotor.⁶ Estos HAP también pueden inducir la formación de aductos proteicos que desencadenan la elevación de especies oxidantes reactivas que afectan al ADN, a los lípidos y a las proteínas, así como a sus estados oxidativos, para provocar la alteración de la regulación de los genes y de la función de las proteínas, lo que conduce a la carcinogénesis. Se está trabajando mucho en un intento de comprender cómo las mezclas de HAP contribuyen a la tumorigenia. Por ejemplo, un mecanismo potencial implica a las vías dependientes e independientes de los receptores de hidrocarburos de arilo, ya que inducen alteraciones epigenéticas que pueden regular en última instancia la respuesta inmune durante el desarrollo del cáncer de pulmón.⁷

REPROGRAMACIÓN METABÓLICA

La tumorigenia depende, al menos en parte, de la reprogramación del metabolismo celular, que a su vez es una consecuencia de las mutaciones oncogénicas del conductor. La reprogramación metabólica constituye uno de los 10 rasgos distintivos del desarrollo del cáncer.² Proponemos que estos desórdenes metabólicos predisponen a las células a desarrollar inestabilidad genómica, como se discute a continuación. Es bien sabido que los impulsores oncogénicos regulan los programas metabólicos y que estos eventos oncogénicos necesitan ser apoyados mediante un mayor acceso a la energía facilitado por una mejora bioenergética. La captación desregulada de glucosa y aminoácidos, como la glutamina, desempeña un papel central en la reprogramación de las células cancerosas.^{8,9} El proceso tumorigénico requiere facilitadores como la glutamina y apoyo metabólico para satisfacer la mayor demanda biosintética. La adicción a la glutamina ha sido reconocida recientemente como una nueva diana terapéutica en el cáncer.¹⁰ Los estudios preliminares sugieren que la reprogramación metabólica se produce en una fase temprana de la tumorigenia, mientras que el epitelio sigue pareciendo normal pero muestra una serie de alteraciones epigenéticas (metilación del ADN) y genéticas.¹¹ Estas alteraciones pueden ser la consecuencia de una reprogramación metabólica que favorece la captación de glutamina y que promueve la inestabilidad cromosómica. Las enzimas modificadoras de la cromatina median en la metilación del ADN y en las modificaciones de las histonas al ser reclutadas en loci de genes diana específicos en respuesta a diversos estímulos.¹² En resumen, las vías metabólicas se reprograman desde el principio en el epitelio de las vías respiratorias, lo que puede dar lugar a alteraciones epigenéticas y, en última instancia, contribuir a la inestabilidad genómica.

INESTABILIDAD GENÓMICA

Se refiere a la mayor propensión a adquirir alteraciones en el genoma. Es otro sello distintivo del desarrollo del cáncer¹³ y es característica de la mayoría de los tumores sólidos. Sin embargo, en los cánceres hereditarios, la inestabilidad genómica es el resultado de mutaciones en los genes de reparación del ADN; en el cáncer esporádico, el mecanismo no se conoce bien.¹⁴ Los datos de la secuenciación genómica sugieren que la carcinogénesis esporádica no se debe a mutaciones en los genes de reparación del ADN ni en los genes del punto de control mitótico. Por tanto, la inestabilidad genómica en los cánceres humanos puede estar relacionada con algún otro factor mutagénico, como los carcinógenos o el daño al ADN inducido por oncogenes. La inestabilidad genómica se produce en una fase temprana del desarrollo del tumor. Se han reconocido múltiples alteraciones específicas en el epitelio de las vías respiratorias de riesgo (figura 73.1), incluyendo aductos de ADN, metilación del ADN,¹⁵ alteraciones de la estructura de la cromatina, alteraciones cromosómicas, ganancias y pérdidas de número de copias,^{16,17} mutaciones puntuales, expansión de regiones de microsátélites (un marcador de reparación de emparejamiento erróneo), alteraciones de la expresión génica,¹⁸ cambios proteómicos¹⁹⁻²² y cambios metabólicos.^{11,23} El ADN puede resultar dañado por mecanismos intrínsecos (p. ej., un defecto de la línea germinal) y extrínsecos (p. ej., el tabaco). Los fallos en la reparación, la replicación, los mecanismos de segregación cromosómica y el control del punto de control del ciclo celular pueden conducir a la inestabilidad cromosómica, de microsátélites y de nucleótidos.²⁴

El cáncer comienza con mutaciones en las células somáticas, que conducen a la inestabilidad genómica y a la transformación celular. La transformación va seguida de un crecimiento desregulado, una remodelación morfológica y cambios en el

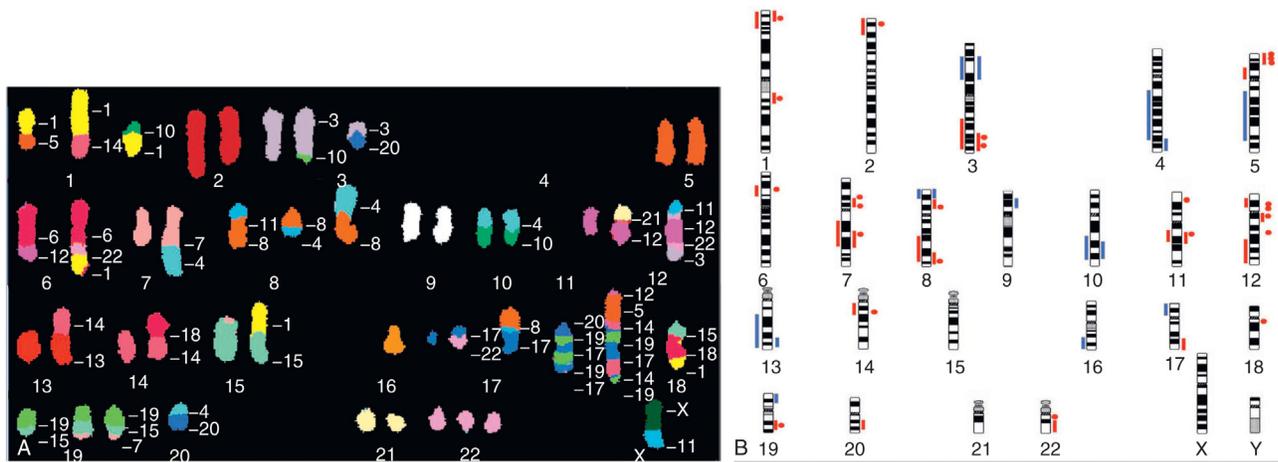


Figura 73.1 Cambios cromosómicos y genómicos en el cáncer de pulmón. (A) Cariotipo espectral de un adenocarcinoma de pulmón que muestra numerosos cambios cromosómicos numéricos y estructurales. En esta imagen, cada color es específico de un determinado cromosoma; por tanto, los cromosomas con dos o más colores muestran reordenamientos. En las translocaciones, el origen del material genético aparece a la derecha de los cromosomas. (B) Resumen de los desequilibrios genómicos descritos en el cáncer de pulmón. El carcinoma pulmonar de células pequeñas se representa a la izquierda de los ideogramas cromosómicos; el cáncer pulmonar de células no pequeñas se representa a la derecha. La ganancia de número de copias se representa con *barras rojas*, la amplificación focal con *puntos rojos* y la pérdida de número de copias con *barras azules*. (Tomado de Varella-García M. Chromosomal and genomic changes in lung cancer. *Cell Adh Migr.* 2010;4[1]:100-106.)

metabolismo. La inestabilidad genómica también puede rastrearse siguiendo la evolución espacial y temporal de los cambios genómicos durante la progresión del tumor.²⁵ Al secuenciar múltiples regiones de los CPCNP, los investigadores han encontrado pruebas de evolución ramificada (subclonal), lo que sugiere que las mutaciones troncales son comunes en la creación del clon maligno original.

Las *mutaciones conductoras* surgen antes y después de la progresión del tumor en forma de ramas en un árbol que corresponde a subclones, con *mutaciones conductoras* (oncogénicas) y *pasajeras* (sin relevancia funcional) únicas. Los carcinógenos ambientales inducen el cáncer de pulmón al aumentar la tasa de mutaciones en las células epiteliales de las vías respiratorias. Las propiedades químicas de los carcinógenos dirigen su interacción con el ADN, dando lugar a patrones recurrentes y reconocibles de mutaciones en el genoma denominados *firmas de mutación*.²⁶ Estas se han reconstruido a partir de análisis estadísticos de los genomas del cáncer en fumadores²⁷ y en el *cáncer pulmonar de células pequeñas* (CPCP) en fumadores.²⁸ La contribución de cada firma al perfil mutacional de un cáncer individual revela las asociaciones con la exposición al tabaco y los procesos de mantenimiento del ADN defectuosos, como los mecanismos de reparación de emparejamientos erróneos.

La identificación de los mecanismos que subyacen a la transformación oncogénica en las células epiteliales sigue siendo un reto importante en la biología del cáncer. Conocer la formación temprana de los tumores es también clave para el desarrollo de estrategias quimiopreventivas. La influencia del hábito de fumar en la historia clonal de los tumores es importante. La firma de mutaciones del tabaquismo (firma 4) se caracteriza por una elevada proporción de transversiones C→A.²⁶ Sin embargo, con el paso del tiempo, los tumores de antiguos y actuales fumadores han mostrado una disminución en la proporción de transversiones C→A en las mutaciones subclonales en comparación con las mutaciones clonales tempranas, lo que sugiere una disminución relativa de la carga mutacional atribuida al tabaquismo durante el desarrollo del tumor.^{25,29} La disminución de las transversiones C→A fue seguida por un aumento de las mutaciones C→T y C→G, lo que indica una actividad de la *enzima editora del ARNm de la apolipoproteína B, tipo polipéptido catalítico* (APOBEC).²⁶ Las proteínas APOBEC son un grupo de enzimas citidina desaminasa asociadas a la heterogeneidad tumoral y la duplicación del

genoma.³⁰ La duplicación del genoma conduce a la aneuploidía y a las consiguientes aberraciones cromosómicas e inestabilidad genómica. Esta inestabilidad cromosómica media la heterogeneidad del tumor y se asocia a un mayor riesgo de recidiva o muerte, como se demostró en el Tracking Non-Small-Cell Lung Cancer Evolution Through Therapy Consortium.²⁹ Esto también sugiere que la mutagenia APOBEC puede estar desempeñando un papel en la expansión subclonal en estos tumores.

El efecto del tabaquismo sobre el desarrollo de los tumores puede ser bastante retardado y manifestarse solo después de que las mutaciones tardías permitan su aparición. En varios estudios se ha identificado una latencia tumoral prolongada después de fumar. En un estudio realizado por De Bruin y cols., un tumor procedente de un paciente que dejó de fumar 20 años antes de la cirugía presentaba la firma del tabaquismo en más del 30% de las mutaciones troncales, lo que sugiere que estos acontecimientos tuvieron lugar en un entorno tumorigénico del tabaquismo hace más de 20 años.²⁵ Asimismo, Jamal-Hanjani y cols. publicaron los casos de siete pacientes que, aunque habían dejado de fumar durante varios años antes de la cirugía, presentaban una firma mutacional del tabaquismo que sugería la latencia del tumor durante varios años antes de que se manifestara el cáncer.²⁹ Hubo una asociación entre la proporción de alteraciones genómicas subclonales y la recidiva.^{29,31} Por último, muchas mutaciones conductoras tardías, que se corresponden con alteraciones notificadas en otros tipos de tumores, están implicadas en procesos de mantenimiento del genoma, como la respuesta al daño del ADN, la remodelación de la cromatina y la metilación de las histonas. Estas mutaciones tardías pueden eliminar las limitaciones del genoma neoplásico, proporcionando ventajas a los subclones emergentes y permitiendo la progresión a estadios posteriores de la enfermedad.²⁹

RESPUESTA AL DAÑO DEL ADN

Se refiere al proceso por el cual la célula mantiene la integridad del genoma después de una agresión. Esta respuesta implica una actividad enzimática crítica para reconocer el daño en el ADN y corregirlo. Una respuesta robusta al daño del ADN suprime el cáncer, mientras que un fallo en la respuesta se ha asociado al desarrollo del cáncer. El mayor *riesgo atribuible* (es decir, el riesgo que explica el resultado) al desarrollo del cáncer de pulmón

a nivel molecular es la adquisición de mutaciones en las vías oncogénicas. Las mutaciones se producen de forma estocástica a lo largo del tiempo en el epitelio de las vías respiratorias y pueden acabar modificando vías de señalización críticas.³²

Las lesiones del ADN más comunes derivadas de la exposición al humo del tabaco son los aductos del ADN (como se ha comentado anteriormente) y las mutaciones secundarias, la formación de 8-oxo-deoxiguanosina dependiente de las especies reactivas de oxígeno (ERO), la formación de roturas de la cadena simple y doble del ADN y los focos de histona 2AX fosforilada. Los focos de histona 2AX fosforilada pueden utilizarse como un simple ensayo indicativo de roturas de doble cadena de ADN. Estas alteraciones son reparadas específicamente por la 8-oxo-guanina glicosilasa y la reparación por escisión de bases. Una ligera infidelidad en la maquinaria de replicación y reparación del ADN puede dar lugar a una *transversión* de GC a TA, una mutación somática muy común en el cáncer (una *transición* mutacional es la sustitución de bases de forma similar [p. ej., una purina por una purina], mientras que una *transversión* es la sustitución de bases de forma diferente [p. ej., una purina por una pirimidina]). Los daños en el ADN pueden desencadenar la apoptosis o conducir a una replicación errónea del ADN dañado, causando mutaciones. La secuenciación dirigida o del exoma completo puede cuantificar las alteraciones genómicas.³³ La expresión disregulada de las proteínas de reparación del ADN, como la *poli (ADP-ribosa) polimerasa* (PARP), que participa en la reparación de la rotura de la cadena simple del ADN, se ha estudiado en el cáncer de pulmón como posible biomarcador y diana clínicamente útil. Los daños extensos en el ADN pueden provocar el agotamiento del NAD⁺ intracelular y la necrosis inducida por el agotamiento energético. La PARP es escindida específicamente por las caspasas, impidiendo la reparación del ADN y promoviendo la apoptosis. La PARP-1 participa en la reparación por escisión de bases y existen tratamientos dirigidos³⁴ para destruir las células cancerosas mediante un *enfoque letal sintético* (es decir, cuando una combinación de deficiencias en la expresión de dos o más genes conduce a la muerte celular; una deficiencia en uno solo de estos genes no lo hace).

INTERACCIÓN DEL TUMOR CON EL HUÉSPED E INFLAMACIÓN

El cáncer de pulmón puede surgir sobre una base de inflamación crónica. Los mediadores inflamatorios crónicos favorecen la carcinogénesis, el crecimiento del tumor, la invasión y la metástasis. Además, pueden agotar los mecanismos inmunes que podrían limitar el crecimiento del tumor. La relación entre el cáncer y la inflamación depende de vías controladas por factores de transcripción como el factor nuclear- κ B, STAT-3 y HIF-1 y de la acumulación de factores tumorales en las células tumorales y su microentorno. STAT-3 y el factor nuclear- κ B potencian la inflamación asociada al tumor, lo que puede suprimir las respuestas inmunes antitumorales. La *interleucina* (IL) 1, la IL-6, el factor de necrosis tumoral y las prostaglandinas sintasas potencian el medio inflamatorio al modular la expresión de los factores promotores del tumor. Después de todo, el cáncer puede ser una enfermedad inflamatoria.

La relación bien establecida entre la inflamación y el riesgo de cáncer de pulmón se basa en pruebas epidemiológicas sólidas de que la *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* (EPOC) confiere un riesgo de cáncer de pulmón independiente del historial de tabaquismo.³⁵⁻³⁷ Las firmas de expresión génica de la inflamación están claramente asociadas al riesgo de cáncer de pulmón.^{18,38,39} La razón por la que algunos fumadores desarrollan EPOC, otros desarrollan cáncer de pulmón y otros desarrollan ambas enfermedades sigue sin estar clara.⁴⁰ El humo del cigarrillo contiene altas concentraciones de oxidantes y ERO junto con miles de tipos

de partículas diferentes. La activación del factor nuclear- κ B y la posterior transactivación de los genes relacionados con la inflamación parecen desempeñar un papel fundamental tanto en la EPOC como en el cáncer.⁴¹ La forma en la que algunos fumadores permanecen libres de la enfermedad mientras otros desarrollan EPOC o cáncer puede estar determinada por la activación de genes específicos en respuesta al humo del cigarrillo.³⁹

Los *receptores tipo Toll* (TLR, *Toll-like receptors*), que reconocen una variedad de patrones moleculares asociados a patógenos, son clave para el inicio de las respuestas inmunes innatas y adaptativas. Recientemente se ha demostrado que los TLR funcionales también se expresan en una amplia variedad de tumores, lo que sugiere que los TLR pueden desempeñar un papel importante en la biología de los tumores, y se están evaluando como objetivos terapéuticos.^{42,43} La activación de los TLR de las células tumorales no solo promueve la proliferación de las células tumorales y la resistencia a la apoptosis, sino que también aumenta la invasión de las células tumorales y la metástasis mediante la regulación de las metaloproteinasas y las integrinas. Además, la activación de la señalización de los TLR en las células tumorales induce la síntesis de factores proinflamatorios y moléculas inmunosupresoras, lo que aumenta la resistencia de las células tumorales al ataque de los linfocitos citotóxicos y conduce a la evasión inmune. Así pues, el proceso neoplásico puede usurpar las vías de señalización de los TLR para avanzar en la progresión del cáncer, lo que sugiere que dirigirse a las vías de señalización de los TLR del tumor puede abrir nuevas vías terapéuticas.

Se ha demostrado que la inflamación y las células inflamatorias infiltradas en el tumor inducen y ayudan a mantener la angiogénesis tumoral y la proliferación celular.⁴⁴ En el cáncer de pulmón, la inflamación crónica de las vías respiratorias de la EPOC favorece el crecimiento del tumor.⁴⁵ Las quimiocinas, o citocinas inflamatorias, predisponen al cáncer al activar múltiples vías de progresión tumoral, incluyendo el reclutamiento y la función de los leucocitos, la senescencia celular, la proliferación y supervivencia de las células tumorales, la invasión y la metástasis.⁴⁶ Los modelos con mutación *KRAS* también han contribuido a una mejor comprensión de este proceso, ya que el proceso inflamatorio explica la evasión inmune y la agresividad del carcinoma con mutación *KRAS*.

Por último, en una fase temprana de la tumorigénesis, la presentación del antígeno del complejo principal de histocompatibilidad 1 se regula a la baja en la superficie de la célula tumoral y se deteriora funcionalmente, lo que debilita significativamente la capacidad de los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ para reconocer las células tumorales.⁴⁷ Además, la *pérdida de heterocigosidad* (LOH, *loss of heterozygosity*) del *antígeno leucocitario humano* (HLA, *human leukocyte antigen*) (pérdida de un alelo funcional) aumenta en la progresión del adenocarcinoma *in situ*/adenocarcinoma mínimamente invasivo al adenocarcinoma de pulmón y se correlaciona con la pérdida del cromosoma 6p.⁴⁸ La LOH de HLA se encuentra en el 40% de los CPCNP y se asocia a una elevada carga subclonal de *neoantígenos* (es decir, nuevos antígenos específicos del tumor), mutagenia mediada por APOBEC, aumento de la actividad citolítica y positividad de PD-L1.⁴⁹ La capacidad de una célula cancerosa de presentar neoantígenos en su superficie celular es necesaria para una respuesta inmune antitumoral mediada por los linfocitos T específicos del tumor y para el éxito de las inmunoterapias contra el cáncer.⁵⁰ Los neoantígenos tumorales son reconocidos por receptores específicos de los linfocitos T en el contexto de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad. Pueden surgir de proteínas alteradas como resultado de mutaciones o de proteínas virales. La alteración de la presentación del neoantígeno tumoral como consecuencia de la LOH en el HLA clase I se ha sugerido como un mecanismo de evasión inmune en el CPCNP.⁴⁹ En ese estudio, tanto los adenocarcinomas de pulmón como los carcinomas de

células escamosas con LOH del HLA adquirieron una mayor carga mutacional en comparación con los tumores sin LOH del HLA, con un aumento significativo de las mutaciones subclonales. Además, los tumores que albergaban LOH del HLA estaban enriquecidos en neoantígenos que se preveía que se unirían a los alelos HLA ausentes y expresaban una elevada tinción de PD-L1 en las células inmunes. Por tanto, la LOH del HLA puede facilitar la expansión subclonal de células que albergan mutaciones previamente antigénicas que se han vuelto indetectables para el sistema inmune. En conjunto, estos resultados sugieren que una neoplasia derivada de células epiteliales debe considerarse un proceso que tiene lugar en el microambiente tisular, no en las células cancerosas individuales, y que la caracterización de LOH del HLA puede tener implicaciones en los enfoques inmunoterapéuticos dirigidos a los neoantígenos.

CÉLULA DE ORIGEN

El estudio de la célula de origen tiene como objetivo determinar cómo las células madre iniciadoras del cáncer se renuevan continuamente y siembran lugares distantes y comprender el papel de estas células en la resistencia a las quimioterapias. La búsqueda de la célula de origen del cáncer de pulmón es muy controvertida porque las verdaderas células madre pulmonares aún no están definidas *in vivo*, aunque las células basales,⁵¹ las células club y las células alveolares tipo II⁵² son presumiblemente responsables del mantenimiento del epitelio pulmonar. Las poblaciones de células madre putativas se identifican con marcadores de pluripotencia como OCT4, NANAOG, SOX2 y KLF4.⁵³ Dependiendo de la localización en las vías respiratorias, las células madre pueden variar. Proximalmente, el epitelio pseudoestratificado de las vías respiratorias proporciona la mayoría de las células que explican el desarrollo del carcinoma de células escamosas. El fenotipo y el precursor exactos aún no se han establecido, aunque las células basales son las presuntas responsables. Las células que expresan la citoqueratina 5, la citoqueratina 14, el receptor del factor de crecimiento nervioso y el TP63 parecen mantener un riesgo de desarrollo tumoral tras dejar de fumar, y sospechamos que algunas subpoblaciones de estas células son las precursoras de los tumores en las grandes vías respiratorias.

Las células madre primarias del cáncer de pulmón se caracterizan por la expresión de marcadores como CD133 y ALDH1A1, de niveles más altos de transportadores ABC⁵⁴ o de vías de desarrollo pulmonar como NOTCH y SHH. Se ha demostrado que estas células son tumorigénicas y poseen actividad clonogénica.⁵⁵ La identificación de estas células cancerosas progenitoras puede revelar terapias dirigidas específicamente a estas poblaciones.

Se cree que el CPCP se desarrolla a partir de células neuroendocrinas pulmonares en el pulmón. La mejor prueba de ello es el conjunto de estudios con ratones en los que se suprimen Rb y p53 en tipos celulares específicos.^{56,57} Los CPCP de ratón suelen surgir en el epitelio pulmonar, donde se encuentran las células neuroendocrinas, y la mayoría de las lesiones tempranas están compuestas por células neuroendocrinas en proliferación. Los ratones en los que se suprimen Rb y p53 en una variedad de células epiteliales pulmonares no neuroendocrinas no desarrollan CPCP.⁵⁸ Song y cols. desarrollaron una herramienta genética por la que se expresaba una proteína de fusión específicamente en las células neuroendocrinas pulmonares de los ratones, lo que permitía manipular la actividad de los genes y trazar la estirpe de estas células. Se demostró que estas células formaban tumores focales con pérdida de p53 y Rb.⁵⁹ Este modelo permitió estudiar detenidamente la biología del CPCP y confirmar la importancia de las células neuroendocrinas pulmonares.

Otras publicaciones ofrecen una nueva y crítica caracterización molecular del CPCP.⁶⁰ Rudin y cols. publicaron un análisis

genómico exhaustivo del CPCP⁶¹ con técnicas de secuenciación de alto rendimiento; demostraron que los CPCP están compuestos por múltiples anomalías moleculares conocidas y nuevas. El análisis de secuenciación de captura del exoma de 42 muestras de CPCP emparejadas con muestras normales identificó 26.406 mutaciones somáticas, 7.977 de las cuales darían lugar a una producción de proteínas alterada. Confirmaron alteraciones moleculares conocidas del CPCP en genes como *TP53*, *RB1*, *PIK3CA*, *CDKN2A* y *PTEN*. Además, identificaron otros genes que codifican proteínas con una amplia gama de funciones celulares, como el regulador de la familia Ras, las enzimas modificadoras de la cromatina, los reguladores de la transcripción, las cinasas y las proteínas fosfatasa de los receptores acoplados a proteínas G. La agrupación genética adicional de mutaciones identificó vías específicas en el epicentro de la patogenia del SCLC, que incluían la *fosfatidilinositol-3'-cinasa* (PI3K), Hedgehog, NOTCH, el complejo mediador, el receptor de glutamato, la reparación del ADN y la familia de genes la caja HMG relacionados con SRY (SOX). Este estudio mostró una elevada frecuencia mutacional de varios genes SOX y la amplificación y sobreexpresión de SOX2 en cerca del 25% de los CPCP analizados. Por último, identificaron nuevas mutaciones en genes que codifican tirosina cinasas como FLT1, FLT4, KDR y KIT, así como varias proteínas de fusión, como RLF-MYCL1, que podrían ser potenciales objetivos terapéuticos.

CAMPO DE LA CANCERIZACIÓN

Mientras que el cáncer de pulmón puede originarse a partir de solo una o unas pocas células epiteliales de las vías respiratorias, está claro que la exposición al humo del tabaco aumenta el riesgo de que todo el árbol bronquial sufra cáncer de pulmón, lo que lleva al concepto de cancerización de campo. La cancerización de campo se propuso por primera vez en la década de 1950⁶² y sus correlatos moleculares se confirmaron posteriormente en las vías respiratorias de los fumadores humanos.⁶³ La exposición a carcinógenos, la predisposición genética y la alteración del microambiente contribuyen a la adquisición de múltiples aberraciones moleculares simultáneamente. Dado que el epitelio de las vías respiratorias es el órgano transformador en el campo de la cancerización, se han realizado múltiples esfuerzos para caracterizar los cambios epigenéticos,^{64,65} genómicos,³⁹ transcriptómicos,^{38,66} y proteómicos⁶⁷ que contribuyen al proceso tumorigénico en el epitelio bronquial de los individuos con riesgo de cáncer de pulmón.

Anteriormente, se descubrió que los cambios proteómicos tempranos adquiridos en las lesiones preinvasivas eran predictivos de la presencia de un cáncer de pulmón en el campo de la cancerización.^{20,21} Sin embargo, existe muy poca información sobre los determinantes proteómicos de la transformación del epitelio bronquial. Las células epiteliales de las vías respiratorias bronquiales pasan de un estado quiescente a uno proliferativo tras una exposición prolongada al humo del tabaco. Para investigar los mecanismos que conducen a los acontecimientos de transformación en el epitelio normal de las vías respiratorias, se identificaron los cambios a nivel de proteínas mediante cromatografía líquida multidimensional-espectrometría de masas en tándem.¹¹ Las investigaciones demostraron que el *efecto Warburg*, descrito en las células tumorales hace más de medio siglo^{68,69} como un metabolismo alterado en el que las células presentan un aumento de la captación de glucosa y de la producción de lactato incluso en presencia de oxígeno y reconocido como un sello distintivo del cáncer,² puede identificarse en las células epiteliales bronquiales citológicamente normales de los individuos de riesgo, implicando así una reprogramación metabólica temprana en la patogenia del cáncer de pulmón. Los resultados demostraron profundas alteraciones proteómicas en el campo de la cancerización en individuos con alto riesgo de cáncer de pulmón y una dramática reprogramación metabólica

muy temprana en el proceso. La expresión proteica desregulada proporcionó nuevos conocimientos sobre la patogenia del cáncer de pulmón y la esperanza de estratificar a los individuos de riesgo. Estos hallazgos también pueden perfeccionar la evaluación del riesgo y proporcionar nuevos objetivos que hay que tener en cuenta para las estrategias de prevención.

El desarrollo y la aplicación de enfoques de prevención de precisión se han visto restringidos por nuestra limitada comprensión de la biología del precáncer, en contraste con el amplio estudio de la enfermedad avanzada. La comprensión de cómo el precáncer desemboca en el cáncer es objeto de una investigación activa y se ha acelerado gracias a la iniciativa del Atlas del Precáncer.^{70,71} La progresión de la displasia escamosa (que también se encuentra en la orofaringe, la laringe, el esófago y el cuello uterino) se conoce mejor⁷² que la de las lesiones preinvasivas de las vías respiratorias pequeñas. Esto se debe principalmente a la dificultad de acceder a las lesiones de las vías respiratorias distales. Más recientemente, se está investigando activamente el comportamiento de las lesiones precursoras y los cánceres tempranos.^{48,73-76} lo que puede ayudar a entender cómo se puede detener la progresión en la fase preinvasiva. En uno de estos estudios, se demostró que el adenocarcinoma *in situ*, aunque sea preinvasivo, tiene el perfil completo de alteraciones genómicas que presenta el adenocarcinoma de pulmón invasivo.⁷⁶ También se identificaron algunas firmas pronósticas moleculares que requerirán una validación independiente y ofrecen una nueva oportunidad para estudiar estos tumores en detalle.

La interacción entre el epitelio de las vías respiratorias en transformación y el desarrollo de lesiones preinvasivas se produce en un microentorno inmune complejo. Las interacciones entre el huésped y el entorno, incluidos los microbios de las vías respiratorias, son dinámicas y todas contribuyen a dar forma a la respuesta inmune. Las investigaciones recientes de Krysan y cols. han revelado el desarrollo clonal de neoantígenos entre las lesiones precursoras con probabilidad de convertirse en cáncer.⁷⁵ Utilizaron la secuenciación del exoma completo para evaluar los posibles epítomos inmunogénicos asociados a las mutaciones somáticas y demostraron la presencia de un número significativo de neoantígenos asociados a la premalignidad y una alteración de la vigilancia inmune adaptativa en respuesta a ellos. Estas observaciones sugieren que el sistema inmune es capaz no solo de reconocer la transformación celular temprana, sino también de montar una respuesta inmune antitumoral. Los determinantes de esta evasión antitumoral, a los neoantígenos asociados a la progresión y la relevancia de la vigilancia inmune en el cáncer de pulmón son temas de intensa investigación.

HETEROGENEIDAD DEL TUMOR

La heterogeneidad intratumoral representa un reto importante porque puede dar lugar a un diagnóstico, un pronóstico y una predicción de la respuesta al tratamiento inexactos. El cáncer de pulmón es una enfermedad muy heterogénea tanto espacial como temporalmente, con una de las mayores cargas mutacionales entre los distintos tipos de cáncer.^{26,77} La heterogeneidad de los tumores puede estudiarse mediante un enfoque evolutivo. En 1976, Peter Nowell aplicó modelos evolutivos para estudiar la progresión de los tumores y el fracaso de los tratamientos y propuso un modelo de evolución clonal en el que un tumor surge de una única célula mutada («clon») y progresa como resultado de alteraciones posteriores, en las que clones más agresivos sustituyen a los clones originales.⁷⁸ Los avances en las nuevas tecnologías de secuenciación que permiten la secuenciación de todo el genoma han dilucidado una estructura clonal más compleja de lo que se pensaba.²⁶

Se han propuesto varios modelos de evolución de las mutaciones para entender y atacar este proceso heterogéneo en cons-

tante cambio. En la evolución *neutra*, se piensa que todas las alteraciones conductoras están presentes en la célula neoplásica original y que las alteraciones posteriores son neutras, lo que significa que hay una ausencia de selección, y la heterogeneidad surge de procesos estocásticos como subproducto de la progresión del tumor.⁷⁹ En la evolución *puntuada*, se postula que la heterogeneidad tumoral se genera en el desarrollo temprano de la neoplasia, seguido de una evolución neutra.^{80,81} La evolución *ramificada*, también conocida como modelo tronco-rama, es actualmente el modelo preferido y se define por la acumulación gradual de mutaciones conductoras en poblaciones subclonales.⁸² En este modelo, el «tronco» del tumor está formado por clones progenitoras con alteraciones somáticas tempranas que impulsan la tumorigenia. Esas alteraciones tempranas son acontecimientos potencialmente ubicuos. Por el contrario, los acontecimientos somáticos posteriores son acontecimientos heterogéneos presentes en los subclones que conforman las «ramas» del tumor y que impulsan su progresión. La secuenciación de múltiples regiones del mismo tumor ha sido la estrategia más exitosa para investigar la heterogeneidad intratumoral y la evolución clonal en el adenocarcinoma de pulmón hasta la fecha.^{25,29,31} Los estudios sugieren que la heterogeneidad intratumoral y la evolución ramificada podrían ser un fenómeno universal en los adenocarcinomas de pulmón.

El análisis molecular de los tumores de pulmón también apoya la existencia de una heterogeneidad tumoral temporal. La mayoría de las alteraciones conductoras conocidas se han mapeado en los troncos de los tumores, lo que sugiere que las alteraciones canónicas (es decir, los cambios en vías bien establecidas) surgen al principio de la evolución del tumor. Las mutaciones conductoras troncales conocidas casi siempre aparecen antes de las duplicaciones del genoma, lo que sugiere un papel particular en la tumorigenia. Por otra parte, los fenómenos de duplicación genómica troncal tienen lugar antes de la diversificación subclonal pero después de la adquisición de mutaciones conductoras, lo que sugiere que la inestabilidad cromosómica puede ser un paso crucial que induce las alteraciones del número de copias seguidas de un estallido de heterogeneidad mutacional. Además, la asociación de la resistencia a los fármacos y la recaída con la inestabilidad cromosómica⁸³ apoya la hipótesis de que la capacidad de la inestabilidad cromosómica para generar una amplia divergencia subclonal podría estar comprometiendo la eficacia de las estrategias terapéuticas dirigidas a las mutaciones conductoras troncales.²⁵ Además, los datos de estos estudios sugieren que ciertas alteraciones en genes cancerígenos no canónicos (es decir, genes en vías patogénicas alternativas) también pueden impulsar el desarrollo del tumor y la diversificación subclonal.

El estudio de la heterogeneidad intratumoral e intertumoral también ha mejorado de forma espectacular gracias al análisis de células individuales. Esto puede ocurrir a nivel transcriptómico (secuencia de ARN de una sola célula), genómico (variante de un solo nucleótido, variante del número de copias) o proteómico (citometría de masas) (fig. 73.2). Estos enfoques permiten una comprensión más completa de los cambios clave «célula por célula» en lugar de a nivel de población. Se pueden identificar subpoblaciones de células cancerosas y células inmunitarias,^{84,85} especialmente con linfocitos T o B raras específicas de antígeno, y desentrañar sus propiedades únicas. Este campo no ha hecho más que empezar y se espera que haga avanzar nuestra comprensión de la biología tumoral.

INVASIÓN DEL TUMOR

La invasividad se ha considerado un sello distintivo del cáncer porque representa la naturaleza agresiva de los tumores. El estadio invasivo y metastásico de la progresión del cáncer se correlaciona con un mal pronóstico clínico y representa una

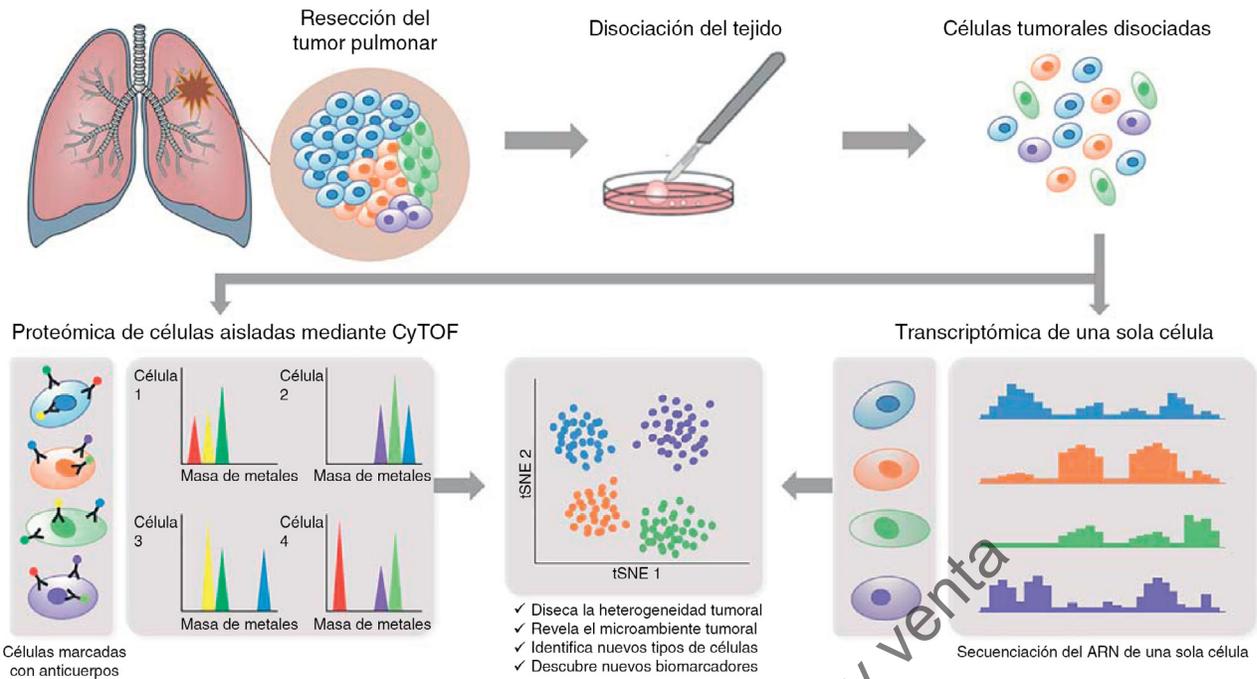


Figura 73.2 Investigación de la heterogeneidad intratumoral y del microambiente tumoral con enfoques unicelulares. La resección de un tumor de pulmón se disocia en suspensiones de células individuales que pueden utilizarse en diferentes aplicaciones. La citometría de masas (CyTOF) utiliza anticuerpos marcados con metales para detectar un número limitado de proteínas en las células. La secuenciación del ARN unicelular revela el transcriptoma de cada célula individual. Ambas pueden analizarse mediante estrategias computacionales para diseccionar la heterogeneidad intratumoral.

importante barrera para el tratamiento. Las células tumorales metastásicas pasan por etapas de desprendimiento de los sitios del tumor primario, invasión a la circulación, extravasación al sitio secundario apropiado y establecimiento de un microambiente que apoya sus requerimientos energéticos. La capacidad de una lesión preinvasiva para convertirse en una enfermedad invasiva viene determinada por una serie de factores del tumor y del huésped. Los estudios de secuenciación masiva (NGS, *next-generation sequencing*) han deducido la secuencia de acontecimientos en los que las células cancerosas adquieren alteraciones genómicas.^{29,86} Se han identificado alteraciones evolutivas clave en la trayectoria de los tumores⁸⁷ e incluyen mutaciones en *TP53*, *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*, enzimas de metilación de histonas, enzimas APOBEC y genes de respuesta al daño del ADN, como se ha comentado anteriormente. La motilidad y la invasión celular permiten a las células tumorales penetrar las membranas basales y las matrices extracelulares y migrar a los tejidos adyacentes. Las células tumorales invasivas presentan una adhesión y una motilidad disreguladas en respuesta a las señales extracelulares de los factores de crecimiento y las citocinas.

El proceso principal por el que las células cancerosas son capaces de migrar y establecer un nicho se conoce como *transición epitelio-mesénquima* (TEM).⁸⁸ El proceso inverso, la *transición mesénquima-epitelio* (TME), permite al cáncer establecerse en un microambiente diferente.⁸⁹ Las células cancerosas activan la TEM para permitir la metástasis y la formación de nichos, acontecimientos que siguen siendo relativamente raros en los tumores primarios.⁹⁰ La invasión también implica a otros tipos de células, como los macrófagos, que contribuyen a la supresión inmune y a la progresión del tumor. Por ejemplo, los macrófagos asociados al tumor suministran factores de crecimiento a las células cancerosas. Por último, la metástasis no se produce necesariamente solo en las etapas finales de la progresión del cáncer y también puede encontrarse antes de que se descubra el sitio primario. Las células tumorales pueden sufrir TEM en las primeras fases de la iniciación del tumor porque se sabe que

el humo del tabaco induce la TEM.⁹¹ Así pues, la invasión es un proceso que puede implicar la TEM en múltiples pasos de la progresión tumoral.

DIANAS MOLECULARES CLÍNICAMENTE RELEVANTES EN EL CARCINOMA DE PULMÓN

La heterogeneidad de los tumores también se refleja a nivel epidemiológico en la diversidad de mutaciones conductoras antagonizables en el carcinoma de pulmón que cooptan los mecanismos de señalización para impulsar el crecimiento incontrolado y la metástasis. Este tema se trata más adelante en este capítulo, así como el modo en el que la orientación terapéutica de estas vías puede conducir a una mejora de los resultados en estas áreas mutadas y antagonizables. Cabe destacar que la expresión de PD-L1 se considera ocasionalmente un hallazgo «abordable», pero la teoría y la práctica de la inmunoterapia son muy diferentes de las vías antagonizables que se tratan aquí. Dicho esto, el entorno inmunitario en los carcinomas impulsados por oncogenes, especialmente en los nunca fumadores, puede ser distinto, y el tratamiento inmunomodulador puede ser menos eficaz en el entorno de la mayoría de los carcinomas de pulmón impulsados por mutaciones que en los tumores de pulmón más heterogéneos sin mutaciones impulsoras únicas.⁹²

Las mutaciones conductoras son aquellas que ocurren en vías que confieren ventajas evolutivas de crecimiento y supervivencia a los tumores y que, una vez presentes, se conservan en gran medida en los clones. Todas las vías descritas a continuación contienen mutaciones conductoras o fusiones que explotan estas vías para el crecimiento y la supervivencia de los tumores. Un punto importante en relación con las mutaciones dirigidas y conductoras en el CPCNP es que son relativamente raras, pero tienen una gran importancia clínica para los pacientes

individuales con enfermedad metastásica. Estas mutaciones también conllevan un pronóstico y una supervivencia global con tratamiento dramáticamente diferentes a los de los carcinomas de pulmón sin estos conductores definidos. Por tanto, los NGS de cada adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico se han convertido en el estándar de atención en el que se basan las decisiones de tratamiento adecuadas.⁹³ Las pruebas de NGS son asequibles y rentables en el manejo inicial del adenocarcinoma de pulmón metastásico.⁹⁴

Los NGS hacen referencia a una serie de técnicas de secuenciación genética en paralelo masivas que han reducido drásticamente el coste y aumentado la velocidad de secuenciación. En las pruebas genéticas de muestras tumorales, los NGS pueden secuenciar hasta cientos de genes de interés e incluir la secuenciación del ARN para identificar fusiones o reordenamientos de genes, mutaciones y alteraciones del número de copias. Los NGS basados en un panel son superiores y más rentables que las pruebas de un solo gen porque permiten analizar muchos genes a la vez en una sola prueba, incluidas las mutaciones raras para las que las pruebas de un solo gen pueden no estar disponibles o no ser rentables. Los NGS también facilitan la participación en ensayos clínicos para nuevos tratamientos dirigidos al permitir la detección de mutaciones raras. Los NGS son vitales porque las mutaciones raras pero que pueden ser objeto de tratamiento pueden suponer una gran diferencia en las opciones de tratamiento y en el pronóstico.

El muestreo tumoral o, alternativamente, la biopsia líquida (p. ej., una muestra de sangre en la que se analiza el ADN tumoral circulante mediante secuenciación) para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) u otras pruebas de mutación deben realizarse tanto en el diagnóstico inicial como con la progresión de la enfermedad. Otra cuestión importante con las mutaciones seleccionables es la afectación del sistema nervioso central (SNC). Algunas mutaciones o fusiones, como la enfermedad ALK+, tienen predilección por ocasionar metástasis en el SNC. Además, la penetración en el SNC de los tratamientos dirigidos puede ser subóptima, lo que convierte al SNC en un «santuario» común para la recidiva o la progresión. La figura 73.3 y la tabla 73.3 resumen las contribuciones relativas de las múltiples mutaciones comunes y actualmente antagonizables en el CPCNP y señalan los fármacos dirigidos actualmente disponibles.⁹⁵ La frecuencia de las mutaciones específicas del CPCNP varía significativamente según la población de pacientes; dependiendo de la población, aproximadamente el 50% de los pacientes con CPCNP no escamoso presentan alguna forma de mutación conductora.¹³

VÍA EGFR/HER2

La vía del EGFR es la mejor caracterizada de las principales vías antagonizables que estimulan el carcinoma de pulmón y sirve como excelente ejemplo de una mutación antagonizable con tratamientos altamente eficaces y específicos. Como se indica en la figura 73.4, el EGFR es una tirosina cinasa activada por el receptor, que activa una cascada de señalización que incluye ERK, Akt y c-SRC. La activación constitutiva/continua conduce a la producción inadecuada de ciclina D1 y a la activación continua de señales de proliferación y supervivencia. El EGFR (ERBB1) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano relacionado-2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor-2*; ERBB2), son miembros de la familia ERBB de receptores tirosina cinasa. Como ocurre con la mayoría de los conductores descritos, el EGFR y el HER2 actúan como conductores predominantes de la proliferación y rara vez se encuentran con otras mutaciones conductoras en los nuevos diagnósticos de cáncer de pulmón. El CPCNP impulsado por la mutación del EGFR (*ERBB1*) es también la mutación dirigida más común en el cáncer de pulmón; aparece en el 9-46% de los

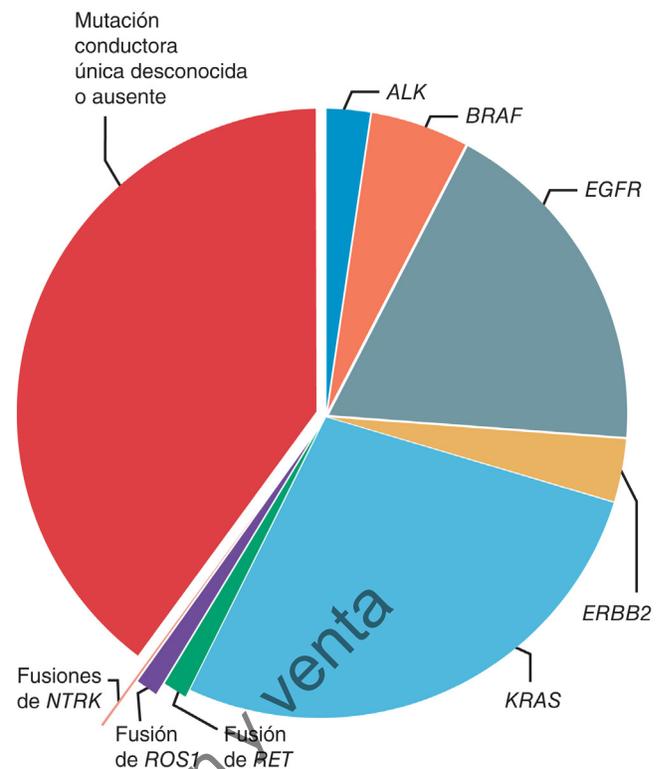


Figura 73.3 Mutaciones/fusiones comunes y antagonizables en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP). Porcentaje relativo de las mutaciones/fusiones más comunes y antagonizables en el CPCNP.¹³⁰ Esto se basa en los datos disponibles del consorcio Genomics Evidence Neoplasia Information Exchanger (GENIE) de la American Association for Cancer Research. Es importante tener en cuenta que la frecuencia mutacional de las diferentes dianas varía mucho en función de las características de la población, como el origen geográfico, las exposiciones ambientales y la exposición al tabaco. Aproximadamente el 50% de los CPCNP no escamosos tienen una mutación conductora conocida, pero esto varía en función de la población de la muestra.¹³

Tabla 73.3 Terapias dirigidas seleccionadas recomendadas por la NCCN para el CPCNP con mutaciones causantes de la enfermedad

Genotipo del conductor	Terapias específicas seleccionadas
Fusiones de ALK	Alectinib Brigatinib Ceritinib Crizotinib Lorlatinib (tratamiento de segunda línea)
BRAF	Inhibidor de BRAF + inhibidor de MEK Dabrafenib Vemurafenib Trametinib Cobimetinib
EGFR	Osimertinib Erlotinib Afatinib Dacomitinib Gefitinib
ERBB2	Ado-trastuzumab emtansina
KRAS	AMG 510 (en investigación)
Fusiones de NTRK	Larotrectinib Entrectinib
RET	Selpercatinib Pralsetinib
Fusiones de ROS1	Crizotinib Entrectinib Ceritinib Lorlatinib (tratamiento de segunda línea)

CPCNP, cáncer de pulmón no microcítico; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

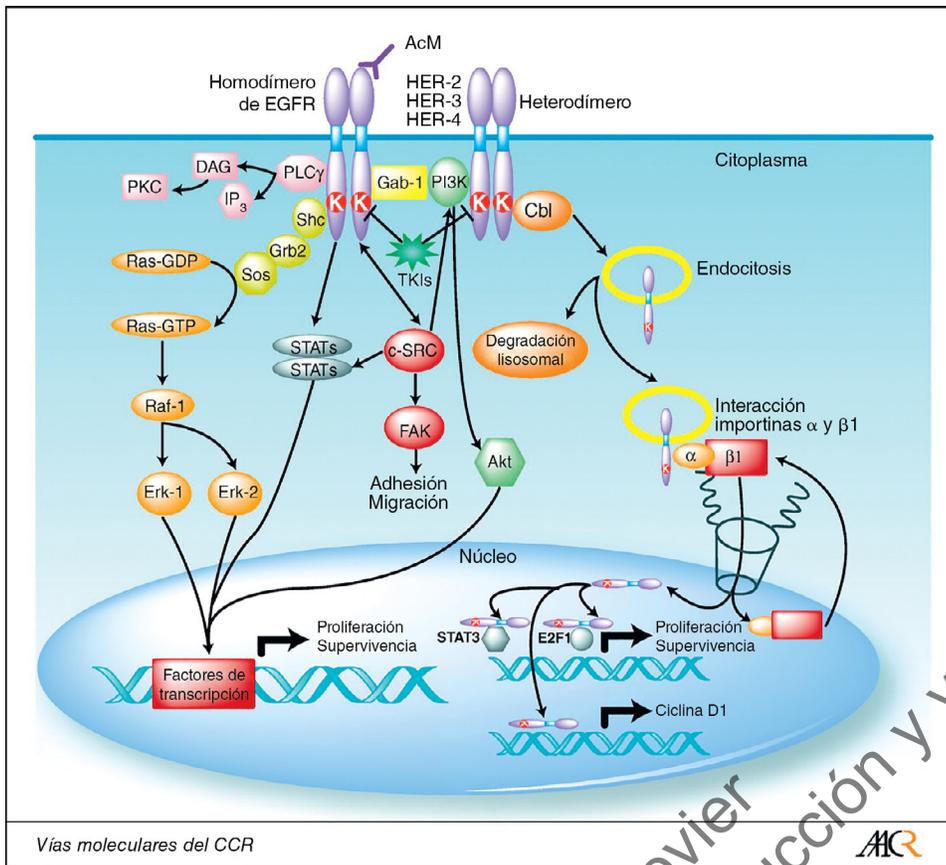


Figura 73.4 Resumen de la señalización de Ras, EGFR y HER2. Obsérvese la señalización convergente entre las vías de señalización de Ras/KRAS, EGFR y HER2, así como las vías distales de ERK y AKT conservadas. (Tomado de Scaltriti M, Baselga J. Epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res.* 2006;12[18]:5268-5272.)

casos dependiendo del origen geográfico y las características del paciente.^{95,96} Existen múltiples mutaciones primarias o alteraciones genéticas que conducen a una activación aberrante de la vía. Las mutaciones más comunes son el EGFR L858R (en el exón 20) y las deleciones del exón 19. Las mutaciones en el gen relacionado *HER2* (*ERBB2*) también conducen a una activación anormal de la vía a través de la activación de PIK3CA y Akt y actúan como impulsores oncogénicos. *HER2* (*ERBB2*) está mutado en aproximadamente el 3% de los pacientes con CPCNP.³ Aunque son más frecuentes en el carcinoma de mama, las amplificaciones de *HER2* (*ERBB2*) también se observan en un subgrupo poco frecuente de adenocarcinomas de pulmón e influyen en las opciones de manejo inicial.

Fármacos dirigidos y consideraciones clínicas

Las alteraciones del EGFR son una de las dianas terapéuticas mejor establecidas en el carcinoma de pulmón con mutaciones. Existen múltiples generaciones de *inhibidores de la tirosina cinasa* (ITK) centrados en la mutación L858R y las deleciones del exón 19, que son las principales mutaciones sensibilizadoras del EGFR-ITK. Las respuestas con otras mutaciones menos comunes pueden variar en función del lugar específico de la mutación y del ITK específico. Los ITK de primera generación frente al EGFR incluyen el erlotinib y el gefitinib. Estos se unen de forma reversible al sitio de unión de la adenosina trifosfato del receptor y evitan su activación. Las toxicidades incluyen las relacionadas con la inhibición del EGFR de tipo nativo, como el síndrome mano-pie (es decir, enrojecimiento, hinchazón, dolor y hormigueo en las palmas de las manos y las plantas de los pies), erupción cutánea, diarrea y molestias digestivas. Los inhibidores de segunda generación, como el afatinib, se unen irreversiblemente al sitio de unión de la adenosina trifosfato; sin embargo, su uso clínico está limitado por su toxicidad significativa y más frecuente. Existen múltiples mecanismos de resistencia para estos medicamentos de primera y segunda

generación, entre los que destaca la mutación T790M (responsable de aproximadamente el 60% de las resistencias en este contexto).⁹⁷ Se cree que esta resistencia es secundaria al impedimento estérico que inhibe la unión de los agentes de primera y segunda generación en el bolsillo de unión del EGFR. Los ITK de tercera generación frente al EGFR tienen características de unión preferentes para el receptor mutado. Esto da lugar a una mejora significativa del perfil de efectos secundarios y de toxicidad, con una mayor eficacia y tolerabilidad clínicas. Los ITK de tercera generación, como el osimertinib, se dirigen a los receptores mutados, incluido el causado por la T790M, y son muy eficaces cuando se ha desarrollado resistencia a los ITK de primera o segunda línea. Datos recientes también han demostrado un rendimiento superior en primera línea. La secuencia óptima de tratamiento sigue sin estar clara, aunque la mejora de la tolerabilidad y la eficacia favorecen a los ITK de tercera generación como tratamiento de primera línea.⁹⁸

Los principales mecanismos de resistencia incluyen mutaciones focales en el *EGFR* (p. ej., T790M y C797S), amplificaciones o alteraciones en los genes que codifican otras vías cruzadas (*PIK3CA*, *KRAS* y amplificación de *MET*) o la conversión en un CPCP. Las biopsias seriadas y los NGS son vitales para descubrir el mecanismo específico de resistencia responsable del crecimiento en un paciente individual y para guiar el tratamiento posterior. En los ensayos clínicos se están probando estrategias para compensar la resistencia, incluido el tratamiento combinado con inhibidores de otras vías, como MET, junto con los inhibidores del EGFR. La conversión en un CPCP es un mecanismo de resistencia con un pronóstico desalentador.

Los agentes dirigidos a la vía relacionada *HER2/ERBB2* incluyen el trastuzumab, que se utiliza principalmente junto con la quimioterapia combinada de primera línea. Otros agentes como el ado-trastuzumab emtansina, un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido, son opciones, aunque las respuestas son menores en el cáncer de pulmón en comparación con los carcinomas de mama.

Pronóstico y resultados

En comparación con el CPCNP con mutaciones no antagonizables, el CPCNP metastásico con mutación del EGFR tiene un pronóstico significativamente mejor y la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica viven más de 18 meses (aunque todavía con una supervivencia limitada a los 5 años).⁹⁹ El uso en primera línea de los inhibidores de tercera generación, con una mediana de supervivencia libre de progresión de aproximadamente 19 meses y tasas de respuesta aproximadamente del 80%, probablemente seguirá mejorando los resultados.

VÍA KRAS

KRAS y sus genes asociados son algunos de los genes más comúnmente mutados en múltiples carcinomas humanos, incluyendo los de pulmón, digestivos y pancreáticos. KRAS es un miembro de la superfamilia RAS (v. fig. 73.4). KRAS actúa como un interruptor molecular con un estado de guanosina trifosfato (activo) y guanosina difosfato (inactivo); normalmente, KRAS permanece predominantemente en el estado inactivo. Las mutaciones de KRAS, que se observan en aproximadamente el 11-30% de los cánceres de pulmón, conducen a un mayor tiempo en el estado activado y a la propagación de la señalización de crecimiento y supervivencia a través de múltiples mecanismos sinérgicos. La señalización de KRAS también mejora el microambiente tumoral; puede remodelar el estroma circundante y conducir a la producción de citocinas que perjudican las respuestas inmunes.¹⁰⁰

La mayoría de las mutaciones en KRAS se encuentran en los codones 12, 13 o 61. En el adenocarcinoma de pulmón, la mutación KRAS más frecuente es la G12C. Se cree que estas mutaciones bloquean la hidrólisis de la guanosina trifosfato o ralentizan o disminuyen la conversión al estado inactivo y, por tanto, cambian la molécula KRAS a una configuración activa que conduce a una proliferación anormal, a la supervivencia y a la modulación del estroma que favorece el crecimiento del tumor y el privilegio inmune comparativo.

Fármacos dirigidos y consideraciones clínicas

KRAS es un objetivo difícil y en evolución en comparación con las otras mutaciones de esta lista. Lamentablemente, no hay ningún fármaco dirigido a KRAS aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU., aunque un nuevo inhibidor, el AMG 510, está siendo evaluado por «vía rápida» y hay varios medicamentos nuevos en fase de ensayo clínico.^{101,102} El AMG 510 es un nuevo inhibidor estérico que se une de forma selectiva e irreversible a la proteína KRAS G12C,¹⁰³ manteniendo el KRAS en estado inactivo. Los datos son todavía preliminares y, en el momento de escribir este artículo, en forma de resumen, pero se observó una frecuencia de control de la enfermedad del 100% (respuesta estable o parcial al tratamiento) en los primeros 23 pacientes con evaluación inicial. La progresión en el SNC es motivo de preocupación y se están realizando ensayos clínicos adicionales.

Pronóstico y resultados

KRAS puede ser un indicador de mal pronóstico para la respuesta a la quimioterapia, aunque los datos de los ensayos clínicos retrospectivos son contradictorios. Datos recientes parecen indicar que el estado de KRAS es menos informativo que el estado del marcador PD-L1 para predecir la respuesta a la inmunoterapia.¹⁰⁴

FUSIONES GENÉTICAS ALK/ROS1/NTRK

El gen de la *cinasa del linfoma anaplásico* (ALK) codifica un receptor tirosina cinasa. Se expresa en gran medida en el desarrollo del sistema nervioso, con una expresión limitada en la

mayoría de los tejidos adultos normales.¹⁰⁵ En el carcinoma, el gen ALK se acopla con un reordenamiento genético asociado, como el EML4 (más común en el CPCNP), y estas fusiones asociadas conducen a un aumento de la expresión (a través del promotor asociado a la fusión) y a una activación mayor o constitutiva (a través de los dominios de la proteína asociada). Estas fusiones de ALK son las mutaciones conductoras en aproximadamente el 3-7% de los CPCNP.¹⁰⁶ Cabe destacar que el patrón de activación distal puede depender del socio de fusión. En el cáncer de pulmón, con la clásica fusión ALK-EML4, se produce un aumento de la proliferación y de la señalización de supervivencia a través de múltiples vías, como las vías ERK, PI3K, AKT, JAK-STAT, RAS y MEK.

Fármacos dirigidos y consideraciones clínicas

El crizotinib, un ITK diseñado originalmente para antagonizar MET, fue el primer tratamiento dirigido aprobado frente a ALK y muestra excelentes tasas de respuesta inicial hasta del 74% y una supervivencia libre de progresión (es decir, el tiempo después de un tratamiento determinado en el que el crecimiento del cáncer se mantiene al menos en un tamaño estable) hasta de 11 meses. En la actualidad se dispone de inhibidores de ALK de segunda y tercera generación más potentes y se prefieren en primera línea para las fusiones de ALK. Los resultados con el inhibidor de ALK de segunda generación alectinib son excelentes, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 34 meses cuando se administra como tratamiento de primera línea.¹⁰⁷ Desgraciadamente, a pesar de las excelentes frecuencias de respuesta inicial, el tumor sigue reapareciendo, aunque la mediana de supervivencia con la elección y el momento adecuados del tratamiento, la llamada *secuenciación del tratamiento*, tras el diagnóstico de la enfermedad metastásica puede superar los 7 años. Los mecanismos de resistencia en los tumores con mutación de ALK se relacionan con mayor frecuencia con mutaciones de resistencia secundaria en la porción ALK ITK de la fusión. Los patrones de resistencia y la susceptibilidad a los agentes de segunda y tercera generación varían en función de los sitios de mutación. Al igual que en el caso de las mutaciones del EGFR, una vez que el tumor progresa, la repetición de la biopsia del tumor y los NGS son vitales para guiar el tratamiento. Con los NGS, se puede administrar el tratamiento adecuado en el momento oportuno para tratar a un paciente a pesar de las mutaciones que generan resistencia a los fármacos anteriores. Los medicamentos dirigidos tienen diferentes mutaciones de resistencia y la administración de estos fármacos en el orden adecuado (es decir, la secuenciación del tratamiento) permite obtener respuestas a más largo plazo antes de que un tumor sea resistente a todas las terapias disponibles. Dadas las excelentes tasas de respuesta con el tratamiento, identificar e iniciar la terapia incluso cuando los pacientes tienen un mal estado funcional es vital en estas poblaciones poco comunes. Incluso los pacientes postrados en cama con un estado funcional deficiente pueden tener una mejora espectacular con el tratamiento si su mal estado funcional se debe a su carcinoma.

El *oncogén c-ros* (ROS1) codifica la proteína ROS1, un receptor de tirosina cinasa con una homología/similitud significativa con ALK. Las fusiones de ROS1 representan el 1-2% de las mutaciones conductoras del CPCNP.³ Como conductor oncogénico similar a ALK, se encuentra como una proteína de fusión fusionada con múltiples variantes genéticas potenciales, con una mayor diversidad de variantes de fusión que la encontrada con ALK.^{108,109} Al igual que en el caso de ALK, existen múltiples generaciones de ITK disponibles para los casos ROS1+, y crizotinib es una opción viable de primera línea. El tratamiento inicial suele ser crizotinib, con una frecuencia de respuesta global inicial (es decir, el porcentaje de pacientes cuyo tumor se reduce en respuesta al tratamiento) superior al 70% y una mediana de

supervivencia global de 51 meses para la enfermedad metastásica, según el ensayo PROFILE.¹⁰⁸ Esto contrasta fuertemente con el mal pronóstico del CPCNP tradicional. Las metástasis en el SNC son un tema común en la enfermedad ALK y ROS1+ y siguen siendo un problema para el pronóstico a largo plazo.

Las fusiones génicas que conducen a una activación génica aberrante son un tema conservado en el CPCNP y otros carcinomas. Son poco frecuentes, pero tienen una gran influencia en las opciones de tratamiento. El ejemplo más reciente es el descubrimiento de las fusiones *NTRK* en el CPCNP. Estas mutaciones son muy raras y representan solo el 0,1-1% de los CPCNP, pero estos pacientes presentan excelentes respuestas al tratamiento dirigido con dos agentes dirigidos recientemente aprobados, entrectinib y larotrectinib. Estas aprobaciones de la FDA siguen una tendencia en la que las aprobaciones de terapias dirigidas son cada vez más *agnósticas a la enfermedad*, lo que significa que se dirigen a una mutación específica independientemente del tipo de tumor. Esto demuestra un tema común para algunos conductores oncogénicos en los que la señalización mutacional y no la histología del cáncer regula la enfermedad y el pronóstico de los pacientes.

BRAF

Las mutaciones de *BRAF* (más comúnmente V600E) están presentes en aproximadamente el 1-3,5% de los CPCNP.¹¹⁰ *BRAF* es una proteína cinasa intracelular (no un receptor) de la familia Raf cuya activación conduce a la activación de la *proteína cinasa activada por mitógenos* (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) y MEK con la participación de la familia Akt y ERK. La mutación más común que se puede abordar actualmente es la mutación V600E, que se encuentra en algunos CPCP, así como en muchos melanomas (~50%). Esta mutación permite la transducción de señales de *BRAF* como monómero y aumenta drásticamente su actividad cinasa en varios cientos de veces. Estos cambios conducen a una activación constitutiva y a una señalización de proliferación y supervivencia descendente que impulsa la progresión del tumor.¹¹⁰ Esta mutación V600E es una mutación sensibilizadora para el tratamiento con la inhibición combinada de *BRAF* y MEK o la inhibición de *BRAF* sola. A nivel clínico se prefiere el tratamiento combinado con un inhibidor de MEK, como trametinib, y un inhibidor de *BRAF* como dabrafenib. Esta combinación previene la resistencia temprana mediante cambios en la señalización de MAPK. Este bloqueo de MEK también reduce los riesgos de formación inadvertida de carcinoma epidermoide cutáneo a partir de mutaciones RAS sinérgicas en la piel y la señalización MAPK paradójica inducida por el inhibidor de *BRAF* en la piel.¹¹¹ Los resultados clínicos con el tratamiento dirigido administrado como tratamiento de primera línea fueron excelentes, con una frecuencia de control clínico superior al 70% (enfermedad estable más respuesta global) y una duración mediana de la respuesta de aproximadamente 10 meses.¹¹²

MET/PIK3CA

La resistencia puede estar mediada por múltiples vías vitales de transducción de señales que están presentes de forma independiente o interactúan con las mutaciones antagonizables anteriores. La señalización a través de MET, un receptor de tirosina cinasa, es una de estas vías de resistencia. Cuando se fosforila, MET activa múltiples vías que incluyen PI3K, AKT y RAS. Cabe destacar que el ligando de MET suele ser expresado por las células del estroma y puede estimular la activación de MET de tipo nativo. En el carcinoma de pulmón, la sobreexpresión de MET de tipo nativo se ha descrito como un mecanismo de resistencia para el carcinoma de pulmón con mutación del EGFR.¹¹³ La sobreexpresión de MET puede observarse en el 24-40% de los CPCNP.^{114,115} Se están realizando ensayos clínicos para evaluar la inhibición de

MET junto con los ITK del EGFR para el tratamiento de la resistencia. El inhibidor de MET capmatinib recibió la aprobación acelerada de la FDA para el tratamiento del carcinoma de pulmón con mutación saltatoria del exón 14 MET a partir de los datos del ensayo GEOMETRY, con una tasa de respuesta global del 68% en primera línea y una duración de la respuesta tumoral superior a 12 meses.¹¹⁶ Continúan los ensayos clínicos con otros inhibidores de MET para esta indicación.¹¹⁷

La vía de PIK3CA es otra vía de señalización muy conservada que a menudo presenta mutaciones que coexisten con otros patrones de mutación en el CPCNP. Las mutaciones de PIK3CA están muy representadas en los carcinomas epidermoides, pero su importancia pronóstica total aún no está clara.¹¹⁸ Se está explorando el antagonismo de PIK3CA y AKT en ensayos clínicos en el CPCNP, pero aún queda mucho trabajo por hacer.

Desgraciadamente, el CPCP se ha quedado atrás en el descubrimiento de mutaciones antagonizables. El CPCP sigue estando mejor definido por las alteraciones casi universales de la actividad o expresión de Rb y p53. Sin embargo, hay trabajos en curso relacionados con la subtipificación de las subpoblaciones celulares del CPCP,¹¹⁹ incluyendo múltiples células neuroendocrinas o tipo mesenquimal. Estas células tienen marcadores de diferenciación como NEUROD1, YAP y ASCL1 y pueden tener respuestas diferenciales a diferentes dianas de señalización. Comprender mejor la supervivencia e interacción de estas subpoblaciones celulares para contribuir a la heterogeneidad del tumor puede conducir a nuevos tratamientos dirigidos para el CPCP.

En general, el tratamiento dirigido a las mutaciones, cuando se selecciona adecuadamente, presenta profundas ventajas en cuanto a tolerabilidad y eficacia respecto a la quimioterapia tradicional para los pacientes con CPCNP apropiados y constituye una estrella brillante en el panorama del CPCNP, con la mejora de los resultados y una comprensión cada vez mayor de los complejos fundamentos de señalización de la resistencia al tratamiento dirigido.

¿INMUNOTERAPIA COMO TRATAMIENTO MOLECULAR DIRIGIDO?

El uso de la inmunoncología ha sido revolucionario en el tratamiento del cáncer de pulmón. En particular, los fármacos inmunomoduladores frente a PD-1 y PD-L1 son tratamientos estándar en la mayoría de los carcinomas de pulmón localmente avanzados o metastásicos. Sin embargo, no se consideran tradicionalmente tratamientos dirigidos porque, a diferencia de los mencionados anteriormente, no interfieren en las vías de señalización tumorales intrínsecas ni interrumpen las señales de crecimiento o supervivencia del tumor. En cambio, modulan la función inmune general del paciente y alteran el entorno huésped-tumor para mejorar la respuesta inmune antitumoral. Este tema se trata con más detalle en el capítulo 77, que se centra en los tratamientos del cáncer de pulmón.

RETOS FUTUROS DEL TRATAMIENTO DIRIGIDO EN EL CARCINOMA DE PULMÓN

A pesar de las espectaculares mejoras en la atención, siguen existiendo importantes retos en la mejora del tratamiento dirigido para el carcinoma de pulmón. Los principales retos incluyen la determinación de la aplicación óptima, el reconocimiento de la evolución tumoral y la resistencia, la detección precoz del cáncer de pulmón, el seguimiento del paciente con cáncer de pulmón y la aplicación de este tipo de tratamientos al CPCP. Estos retos están directamente relacionados con la biología molecular del cáncer de pulmón que se ha revisado anteriormente y ofrecen oportunidades para los investigadores del cáncer de pulmón del futuro.

La aplicación sigue siendo un reto en el tratamiento dirigido del carcinoma de pulmón. Debido a la inestabilidad genómica asociada a este tumor, muchas vías de señalización diferentes pueden impulsar la progresión del tumor. Entre ellas se encuentran mutaciones raras pero antagonizables, como *NTRK* o *ROS1*. Se necesita un panel de NGS completo para encontrar mutaciones o fusiones raras. A pesar de las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network, estas pruebas no siempre se realizan en las consultas de oncología de la comunidad debido a consideraciones de coste.⁹³ Sin embargo, las pruebas de panel de NGS deberían ofrecerse a todos los pacientes con CPCNP metastásico.¹²⁰ El análisis de coste-eficacia sugiere que las pruebas de secuenciación masiva amplias pueden ser más rentables que las pruebas más limitadas y el uso de los NGS en la comunidad está creciendo. La divulgación de mutaciones raras pero muy tratables sigue siendo vital.¹²¹ Un ejemplo son las fusiones *NTRK*. Estas son raras ($\approx 1/1.000$ pacientes) y las pruebas pueden requerir tanto la secuenciación del ADN como del ARN mediante paneles de NGS. Por tanto, esta prueba no beneficiará a 999 de cada 1.000 pacientes con cáncer de pulmón, pero puede mejorar profundamente la calidad y cantidad de vida del único paciente con cáncer de pulmón positivo debido a los excelentes tratamientos dirigidos. Los retos de la biopsia y la rebiopsia pueden complicar el proceso de las pruebas porque muchos pacientes pueden no ser buenos candidatos para la rebiopsia necesaria para guiar el tratamiento posterior.¹²² Esto significa que los pacientes pueden recibir un tratamiento subóptimo tras el desarrollo de resistencia. La falta de biopsias también puede limitar la participación en ensayos clínicos para ampliar las opciones terapéuticas del carcinoma de pulmón. La biopsia líquida o plasmática con secuenciación ofrece un potencial para mejorar las opciones, aunque tiene importantes limitaciones de sensibilidad en función de la carga de la enfermedad. Esta tecnología está mejorando rápidamente para afrontar este reto.

La resistencia al tratamiento es el aspecto existencial en el tratamiento del cáncer de pulmón. La misma heterogeneidad intratumoral que permite la evolución del tumor también impulsa la resistencia y la enfermedad recidivante. Comprender mejor los cambios y la comunicación de las subpoblaciones tumorales a nivel de una sola célula puede ser vital para diseñar mejores ensayos clínicos utilizando combinaciones de fármacos para el tratamiento. Sin este conocimiento, el diseño de tratamientos combinados adecuados en estos tumores tan diversos seguirá siendo un reto. Una analogía útil, aunque simplista, puede encontrarse en el uso de tratamientos combinados para la tuberculosis y el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) para minimizar los clones multirresistentes y forzar a los patógenos a realizar cambios genéticos que sean subóptimos para su crecimiento.

La detección precoz del cáncer de pulmón es otro reto en esta población de pacientes con tumores inducidos por mutaciones. Aunque la detección precoz mediante la detección selectiva por tomografía computarizada de tórax de baja dosis es un éxito espectacular en el cáncer de pulmón, no ha podido abordar las importantes poblaciones de fumadores leves o que nunca han fumado, que a menudo se ven afectadas por el cáncer de pulmón inducido por dianas oncogénicas conocidas. La implantación de la detección selectiva del cáncer de pulmón también conlleva riesgos de falsos positivos y un aumento de la morbilidad de la población. La biopsia líquida es mucho menos sensible en el ámbito de la detección precoz.¹²³ Por tanto, muchos pacientes con mutaciones antagonizables debutan con enfermedad metastásica. Esto sigue siendo un reto clínico y científico.

El seguimiento de los pacientes para detectar una recidiva temprana es un problema relacionado, dado el bajo nivel de la enfermedad. Sin embargo, el uso de la biopsia líquida se ha convertido en una modalidad atractiva para controlar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.^{124,125} A medida que la

tecnología y la sensibilidad mejoren, la biopsia líquida puede contribuir a la estratificación del riesgo para la detección y selección por tomografía computarizada,¹²⁶ personalizando así el manejo de los nódulos y reduciendo los riesgos de los falsos positivos.

El CPCP es el carcinoma de pulmón más agresivo y rápidamente mortal. Por sí solo, es la sexta causa de muerte por cáncer, a la par que la leucemia. A diferencia del CPCNP, tiene excelentes respuestas iniciales al tratamiento, pero casi inevitablemente reaparece con enfermedad metastásica resistente al tratamiento. Se han hecho avances con la inmunoterapia, pero el tratamiento dirigido frente a las mutaciones para el CPCP está muy por detrás del tratamiento del CPCNP. El CPCP es famoso por su plasticidad y heterogeneidad celular, con múltiples subpoblaciones celulares coordinadas que favorecen la metástasis y la posterior resistencia a la quimioterapia.¹²⁷⁻¹²⁹ Se necesitan herramientas analíticas de células individuales para comprender cómo funcionan y se comunican los subtipos moleculares en el CPCP con el fin de interrumpir esta comunicación y llevar a la eliminación selectiva de subpoblaciones tumorales vitales.⁶⁰

Agradecimientos

Agradecemos que María Fernanda Senosain, estudiante de posgrado en el laboratorio del Dr. Massion, haya proporcionado la figura 73.2.

Puntos clave

- El cáncer de pulmón se origina en las células epiteliales tras una larga serie de alteraciones metabólicas, epigenéticas y genéticas. Las firmas de las mutaciones, como las causadas por el tabaquismo, están asociadas al proceso de la enfermedad. La célula de origen del cáncer de pulmón sigue siendo objeto de investigación. La mayoría de los carcinógenos dañan el ADN de manera específica para inducir una aberración en la maquinaria de replicación y en el proceso de reparación, causando inestabilidad genómica.
- La secuenciación masiva de los genes conductores antagonizables es el estándar de atención en el manejo y el tratamiento del *carcinoma pulmonar de células no pequeñas* (CPCNP) metastásico. La puesta en marcha y el uso de la secuenciación masiva basada en un amplio panel de CPCNP es rentable y permite encontrar opciones de tratamiento que cambian la vida de muchos pacientes con carcinoma de pulmón.
- Las mutaciones antagonizables en el CPCNP pueden variar en frecuencia según la población, pero pueden tener una repercusión muy importante en las opciones óptimas de tratamiento y en el pronóstico.
- Las mutaciones conductoras dirigen el proceso maligno dando una ventaja selectiva a los clones de células; actualmente se han identificado mutaciones conductoras en muchos receptores y moléculas de señalización intracelular, como *EGFR/HER2*, *KRAS*, fusiones de genes *ALK/ROS1/NTRK* y *BRAF*.
- La repetición de la biopsia líquida o sólida y la secuenciación de los tumores después de la recidiva son vitales en el CPCNP con mutaciones antagonizables para ajustar el tratamiento según los patrones de resistencia específicos.
- El pronóstico de muchas mutaciones antagonizables en el CPCNP es excelente; sin embargo, la resistencia es inevitable y el tratamiento combinado o secuencial es importante para abordar la resistencia.
- El cáncer pulmonar de células pequeñas no tiene mutaciones dirigidas conocidas hasta la fecha, aunque se asocia casi universalmente a mutaciones en *p53* y *Rb*.

Lecturas clave

- Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*. 2016;354:618-622.
- Canon J, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature*. 2019;575(7781):217-223.
- de Bruin EC, McGranahan N, Mitter R, et al. Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution. *Science*. 2014;346:251-256.
- Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012;366:883-892.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-674.
- Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:2109-2121.
- Krysan K, Tran LM, Grimes BS, et al. The immune contexture associates with the genomic landscape in lung adenomatous premalignancy. *Cancer Res*. 2019;79:5022-5033.
- Lin JJ, et al. Five-year survival in EGFR mutant metastatic lung adenocarcinoma treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):556-565.
- Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Curr Mol Med*. 2010;10:369-373.
- Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability—an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11:220-228.
- Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*. 2016;23:27-47.
- Planchard D, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1307-1316.
- Qian J, Zhao S, Zou Y, et al. Genomic underpinnings of tumor behavior in situ and early lung adenocarcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;201(6):697-706.
- Rahman SM, Ji X, Zimmerman LJ, Li M, et al. The airway epithelium undergoes metabolic reprogramming in individuals at high risk for lung cancer. *JCI Insight*. 2016;1.
- Reeves E, James E. Antigen processing and immune regulation in the response to tumours. *Immunology*. 2017;150:16-24.
- Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer*. 2019;19:289-297.
- Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1121-1126.
- Soria JC, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125.
- Teixeira VH, Pipinikas CP, Pennycuik A, et al. Deciphering the genomic, epigenomic, and transcriptomic landscapes of pre-invasive lung cancer lesions. *Nat Med*. 2019;25(3):517-525.

La bibliografía completa está disponible en eBooks+.



Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Bibliografía

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57-70.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-674.
3. Version 7. AACR project GENIE: Powering precision medicine through an International consortium. *Cancer Discov*. 2017;7:818-831.
4. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013;6:pl1.
5. Moorthy B, Chu C, Carlin DJ. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer. *Toxicol Sci*. 2015;145:5-15.
6. Yang P, Ma J, Zhang B, et al. CpG site-specific hypermethylation of p16INK4alpha in peripheral blood lymphocytes of PAH-exposed workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:182-190.
7. Wang GZ, Zhang L, Zhao XC, et al. The Aryl hydrocarbon receptor mediates tobacco-induced PD-L1 expression and is associated with response to immunotherapy. *Nat Commun*. 2019;10:1125.
8. Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*. 2016;23:27-47.
9. DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:19345-19350.
10. Wise DR, Thompson CB. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. *Trends Biochem Sci*. 2010;35:427-433.
11. Rahman SM, Ji X, Zimmerman LJ, et al. The airway epithelium undergoes metabolic reprogramming in individuals at high risk for lung cancer. *JCI Insight*. 2016;1.
12. Sundar IK, Rahman I. Gene expression profiling of epigenetic chromatin modification enzymes and histone marks by cigarette smoke: implications for COPD and lung cancer. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;311:L1245-L1258.
13. Horn L, Cass AS. Current landscape of personalized therapy. *Thorac Surg Clin*. 2020;30:121-125.
14. Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability: an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11:220-228.
15. Vucic EA, Chari R, Thu KL, et al. DNA methylation is globally disrupted and associated with expression changes in chronic obstructive pulmonary disease small airways. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50:912-922.
16. Varella-Garcia M, Chen L, Powell RL, et al. Spectral karyotyping detects chromosome damage in bronchial cells of smokers and patients with cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:505-512.
17. Teixeira VH, Pipinikas CP, Pennycuik A, et al. Deciphering the genomic, epigenomic, and transcriptomic landscapes of pre-invasive lung cancer lesions. *Nat Med*. 2019;25(3):517-525.
18. Spira A, Beane JE, Shah V, et al. Airway epithelial gene expression in the diagnostic evaluation of smokers with suspect lung cancer. *Nat Med*. 2007;13:361-366.
19. Kikuchi T, Hassanein M, Amann JM, et al. In-depth proteomic analysis of non-small cell lung cancer to discover molecular targets and candidate biomarkers. *Mol Cell Proteomics*. 2012;11:916-932.
20. Rahman SM, Gonzalez AL, Li M, et al. Lung cancer diagnosis from proteomic analysis of preinvasive lesions. *Cancer Res*. 2011;71:3009-3017.
21. Rahman SM, Shyr Y, Yildiz PB, et al. Proteomic patterns of preinvasive bronchial lesions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1556-1562.
22. Yanagisawa K, Shyr Y, Xu BJ, et al. Proteomic patterns of tumour subsets in non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 2003;362:433-439.
23. Gustafson AM, Soldi R, Anderlind C, et al. Airway PI3K pathway activation is an early and reversible event in lung cancer development. *Sci Transl Med*. 2010;2(26):ra25.
24. Shen Z. Genomic instability and cancer: an introduction. *J Mol Cell Biol*. 2011;3:1-3.
25. de Bruin EC, McGranahan N, Mitter R, et al. Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution. *Science*. 2014;346:251-256.
26. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500:415-421.
27. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*. 2016;354:618-622.
28. Pleasance ED, Stephens PJ, O'Meara S, et al. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature*. 2010;463:184-190.
29. Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:2109-2121.
30. Bielski CM, Zehir A, Penson AV, et al. Genome doubling shapes the evolution and prognosis of advanced cancers. *Nat Genet*. 2018;50:1189-1195.
31. Zhang J, Fujimoto J, Zhang J, et al. Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. *Science*. 2014;346:256-259.
32. Rozhok AI, DeGregori J. Toward an evolutionary model of cancer: Considering the mechanisms that govern the fate of somatic mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:8914-8921.
33. Olmsted IR, Hassanein M, Kussrow A, et al. Toward Rapid, high sensitivity. Volume-constrained biomarker quantification and validation using Backscattering Interferometry. *Anal Chem*. 2014.
34. Murai J, Huang SY, Das BB, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res*. 2012;72:5588-5599.
35. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med*. 2008;168:1097-1103.
36. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study. *PLoS One*. 2009;4.
37. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med*. 2003;163:1475-1480.
38. Hackett NR, Butler MW, Shaykhet R, et al. RNA-Seq quantification of the human small airway epithelium transcriptome. *BMC Genomics*. 2012;13:82.
39. Hackett NR, Heguy A, Harvey BG, et al. Variability of antioxidant-related gene expression in the airway epithelium of cigarette smokers. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29:331-343.
40. Brody JS, Spira A. State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:535-537.
41. Stathopoulos GT, Sherrill TP, Cheng DS, et al. Epithelial NF-kappaB activation promotes urethane-induced lung carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:18514-18519.
42. Brody JD, Ai WZ, Czerwinski DK, et al. In situ vaccination with a TLR9 agonist induces systemic lymphoma regression: a phase I/II study. *J Clin Oncol*. 2010;28:4324-4332.
43. Lee CH, Wu CL, Shiau AL. Toll-like receptor 4 signaling promotes tumor growth. *J Immunother*. 2010;33:73-82.
44. Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Curr Mol Med*. 2010;10:369-373.
45. Bremnes RM, Al-Shibli K, Donnem T, et al. The role of tumor-infiltrating immune cells and chronic inflammation at the tumor site on cancer development, progression, and prognosis: emphasis on non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:824-833.
46. Allavena P, Germano G, Marchesi F, Mantovani A. Chemokines in cancer related inflammation. *Exp Cell Res*. 2011;317:664-673.
47. Reeves E, James E. Antigen processing and immune regulation in the response to tumours. *Immunology*. 2017;150:16-24.
48. Chen H, Carrot-Zhang J, Zhao Y, et al. Genomic and immune profiling of pre-invasive lung adenocarcinoma. *Nat Commun*. 2019;10:5472.
49. McGranahan N, Rosenthal R, Hiley CT, et al. Allele-specific HLA loss and immune escape in lung cancer evolution. *Cell*. 2017;171:1259-1271 e1211.
50. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015;348:69-74.
51. Ma Q, Ma Y, Dai X, et al. Regeneration of functional alveoli by adult human SOX9(+) airway basal cell transplantation. *Protein Cell*. 2018;9:267-282.
52. Zacharias WJ, Frank DB, Zepp JA, et al. Regeneration of the lung alveolus by an evolutionarily conserved epithelial progenitor. *Nature*. 2018;555:251-255.
53. Kajstura J, Rota M, Hall SR, et al. Evidence for human lung stem cells. *N Engl J Med*. 2011;364:1795-1806.
54. Ho MM, Ng AV, Lam S, Hung JY. Side population in human lung cancer cell lines and tumors is enriched with stem-like cancer cells. *Cancer Res*. 2007;67:4827-4833.
55. Sullivan JP, Spinola M, Dodge M, et al. Aldehyde dehydrogenase activity selects for lung adenocarcinoma stem cells dependent on notch signaling. *Cancer Res*. 2010;70:9937-9948.
56. Meuwissen R, Linn SC, Linnoila RI, Zevenhoven J, Mooi WJ, Berns A. Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model. *Cancer Cell*. 2003;4:181-189.
57. Sutherland KD, Proost N, Brouns I, Adriaensen D, Song JY, Berns A. Cell of origin of small cell lung cancer: inactivation of Trp53 and Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung. *Cancer Cell*. 2011;19:754-764.

58. Park KS, Martelotto LG, Peifer M, et al. A crucial requirement for Hedgehog signaling in small cell lung cancer. *Nat Med*. 2011;17:1504-1508.
59. Song H, Yao E, Lin C, Gacayan R, Chen MH, Chuang PT. Functional characterization of pulmonary neuroendocrine cells in lung development, injury, and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:17531-17536.
60. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer*. 2019;19:289-297.
61. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet*. 2012.
62. Slaughter D, Southwick H, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6:963-968.
63. Hittelman WN, Voravud N, Shin DM, Lee JS, Ro JY, Hong WK. Early genetic changes during upper aerodigestive tract tumorigenesis. *J Cell Biochem Suppl*. 1993;233-236.
64. Leng S, Liu Y, Weissfeld JL, et al. 15q12 variants, sputum gene promoter hypermethylation, and lung cancer risk: a GWAS in smokers. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107.
65. Xi S, Xu H, Shan J, et al. Cigarette smoke mediates epigenetic repression of miR-487b during pulmonary carcinogenesis. *J Clin Invest*. 2013;123:1241-1261.
66. Spira A, Beane J, Shah V, et al. Effects of cigarette smoke on the human airway epithelial cell transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:10143-10148.
67. Steiling K, Kadar AY, Bergerat A, et al. Comparison of proteomic and transcriptomic profiles in the bronchial airway epithelium of current and never smokers. *PLoS One*. 2009;4:e5043.
68. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science*. 1956;124:269-270.
69. Warburg O. The chemical constitution of respiration ferment. *Science*. 1928;68:437-443.
70. Srivastava S, Ghosh S, Kagan J, Mazurchuk R. The PreCancer Atlas (PCA). *Trends Cancer*. 2018;4:513-514.
71. Campbell JD, Mazzilli SA, Reid ME, et al. The case for a pre-cancer genome Atlas (PCGA). *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9:119-124.
72. Merrick DT. Sequencing the events that mediate progression of premalignant lung lesions. *Cancer Res*. 2019;79:4811-4813.
73. Vinayanuwattikun C, Le Calvez-Kelm F, Abedi-Ardekani B, et al. Elucidating genomic characteristics of lung cancer progression from in situ to invasive adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2016;6:31628.
74. Izumchenko E, Chang X, Brait M, et al. Targeted sequencing reveals clonal genetic changes in the progression of early lung neoplasms and paired circulating DNA. *Nat Commun*. 2015;6:8258.
75. Krysan K, Tran LM, Grimes BS, et al. The immune contexture Associates with the genomic landscape in lung Adenomatous premalignancy. *Cancer Res*. 2019;79:5022-5033.
76. Qian J, Zhao S, Zou Y, et al. Genomic underpinnings of tumor behavior in in situ and early lung adenocarcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:697-706.
77. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013;502:333-339.
78. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1976;194:23-28.
79. Williams MJ, Werner B, Barnes CP, Graham TA, Sottoriva A. Identification of neutral tumor evolution across cancer types. *Nat Genet*. 2016;48:238-244.
80. Baca SC, Prandi D, Lawrence MS, et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell*. 2013;153:666-677.
81. Sottoriva A, Kang H, Ma Z, et al. A Big Bang model of human colorectal tumor growth. *Nat Genet*. 2015;47:209-216.
82. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012;366:883-892.
83. Lee AJ, Endesfelder D, Rowan AJ, et al. Chromosomal instability confers intrinsic multidrug resistance. *Cancer Res*. 2011;71:1858-1870.
84. Lavin Y, Kobayashi S, Leader A, et al. Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses. *Cell*. 2017;169:750-765 e717.
85. Guo X, Zhang Y, Zheng L, et al. Global characterization of T cells in non-small-cell lung cancer by single-cell sequencing. *Nat Med*. 2018;24:978-985.
86. Campbell JD, Alexandrov A, Kim J, et al. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nat Genet*. 2016;48:607-616.
87. Devarakonda S, Govindan R. Untangling the evolutionary roots of lung cancer. *Nat Commun*. 2019;10:2979.
88. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009;139:871-890.
89. Laughney AM, Hu J, Campbell NR, et al. Regenerative lineages and immune-mediated pruning in lung cancer metastasis. *Nat Med*. 2020;26:259-269.
90. Williams ED, Gao D, Redfern A, Thompson EW. Controversies around epithelial-mesenchymal plasticity in cancer metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2019;19:716-732.
91. Nagathihalli NS, Massion PP, Gonzalez AL, Lu P, Datta PK. Smoking induces epithelial-to-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer through HDAC-mediated downregulation of E-cadherin. *Mol Cancer Thera*. 2012;11:2362-2372.
92. Yu S, Liu D, Shen B, Shi M, Feng J. Immunotherapy strategy of EGFR mutant lung cancer. *Am J Cancer Res*. 2018;8:2106-2115.
93. Suh JH, Johnson A, Albacker L, et al. Comprehensive genomic profiling facilitates implementation of the National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Lung Cancer Biomarker Testing and identifies patients who may benefit from enrollment in mechanism-driven clinical trials. *Oncologist*. 2016;21(6):684-691.
94. Pennell NA, Arcila ME, Gandara DR, West H. Biomarker testing for patients with advanced non-small cell lung cancer: Real-World issues and Tough choices. *American Society of Clinical Oncology/ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting*. 2019;39:531-542.
95. Zhang Y-L, Yuan J-Q, Wang K-F, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7.
96. Graham RP, Treece AL, Lindeman NI, et al. Worldwide frequency of commonly detected EGFR mutations. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;142:163-167.
97. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor Specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2013;19:2240-2247.
98. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:113-125.
99. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, et al. Five-year survival in EGFR-mutant metastatic lung adenocarcinoma treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2016;11:556-565.
100. Liu P, Wang Y, Li X. Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9:871-879.
101. Lanman BA, Allen JR, Allen JG, et al. Discovery of a Covalent inhibitor of KRAS(G12C) (AMG 510) for the treatment of solid tumors. *J Med Chem*. 2020;63:52-65.
102. Nagasaka M, Li Y, Sukari A, Ou SI, Al-Hallak MN, Azmi AS. KRAS G12C Game of Thrones, which direct KRAS inhibitor will claim the iron throne? *Cancer Treat Rev*. 2020;84:101974.
103. Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature*. 2019;575:217-223.
104. Jeanson A, Tomasini P, Souquet-Bressand M, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in KRAS-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2019;14:1095-1101.
105. Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene*. 1997;14:439-449.
106. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: precision medicine takes on drug resistance. *Cancer Discov*. 2017;7:137-155.
107. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated efficacy and Safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the Global phase III ALEX study. *J Thorac Oncol*. 2019;14:1233-1243.
108. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019;30:1121-1126.
109. Ou SI, Zhu VW. CNS metastasis in ROS1+ NSCLC: an urgent call to action, to understand, and to overcome. *Lung Cancer*. 2019;130:201-207.
110. Leonetti A, Facchinetti F, Rossi G, et al. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): Pickaxing another brick in the wall. *Cancer Treat Rev*. 2018;66:82-94.
111. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 2012;366:207-215.
112. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic

- non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1307-1316.
113. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to Gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science (New York, NY)*. 2007;316:1039-1043.
 114. Feng Y, Thiagarajan PS, Ma PC. MET signaling: novel targeted inhibition and its clinical development in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7:459-467.
 115. Bubendorf L, Dafni U, Schobel M, et al. Prevalence and clinical association of MET gene overexpression and amplification in patients with NSCLC: results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) Lungscape project. *Lung Cancer.* 2017;111:143-149.
 116. Garon EB HR, Seto T, et al. Capmatinib in METex14-mutated (mut) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results from the phase II GEOMETRY mono-1 study, including efficacy in patients (pts) with brain metastases (BM). 2020 American Association for Cancer Research Virtual Annual Meeting I. April 27-28, 2020. Abstract CT082.
 117. Reungwetwattana T, Liang Y, Zhu V, Ou S-HI. The race to target MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: the Why, the How, the Who, the Unknown, and the Inevitable. *Lung Cancer.* 2017;103:27-37.
 118. McGowan M, Hoven AS, Lund-Iversen M, et al. PIK3CA mutations as prognostic factor in squamous cell lung carcinoma. *Lung Cancer.* 2017;103:52-57.
 119. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(5):289-297.
 120. McKenzie AJ, Dilks HH, Jones SF, Burris H. Should next-generation sequencing tests be performed on all cancer patients? *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19:89-93.
 121. McKenzie A, Schlauch D, Sharma Y, et al. Adoption and utilization of NGS-based molecular profiling in community-based oncology practices: insights from Sarah Cannon. *J Clin Oncol.* 2019;37:e18064-e118064.
 122. Chu Q, Agha A, Devost N, Walton RN, Ghosh S, Ho C. Biopsy on progression in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer—a Canadian experience. *Curr Oncol.* 2020;27:27-33.
 123. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science.* 2018;359:926-930.
 124. Horn L, Whisenant JG, Wakelee H, et al. Monitoring therapeutic response and resistance: analysis of circulating tumor DNA in patients with ALK+ lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14:1901-1911.
 125. Guibert N, Jones G, Beeler JF, et al. Targeted sequencing of plasma cell-free DNA to predict response to PD1 inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019;137:1-6.
 126. Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM, et al. Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection. *Nature.* 2020;580:245-251.
 127. Yang D, Denny SK, Greenside PG, et al. Intertumoral heterogeneity in SCLC is influenced by the cell type of origin. *Cancer Discov.* 2018;8:1316-1331.
 128. Shue YT, Lim JS, Sage J. Tumor heterogeneity in small cell lung cancer defined and investigated in pre-clinical mouse models. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7:21-31.
 129. Böttger F, Semenova EA, Song J-Y, et al. Tumor heterogeneity Underlies differential Cisplatin sensitivity in mouse models of small-cell lung cancer. *Cell Rep.* 2019;27:3345-3358. e3344.
 130. Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5268-5272.
 131. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov.* 2012;2:401-404.

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta