

Editorial

La enfermedad pulmonar intersticial bajo el punto de vista clínico

Darío Maldonado

El aumento en el número de pacientes con alteraciones difusas del intersticio pulmonar, el desarrollo de la técnica de lavado broncoalveolar que permite el estudio de los factores celulares y humorales implicados en su patogénesis (1) y una mejor definición de sus patrones histopatológicos (2,3), han renovado el interés por el estudio de este grupo de enfermedades. La mayoría de los trabajos publicados, sin embargo, se ocupan de la fisiopatología o de la histología de la enfermedad intersticial y muy pocos de su estudio clínico, el cual constituye un reto especial por cuanto su diagnóstico diferencial debe considerar más de 100 enfermedades (4) y seleccionar dentro de una gran cantidad de procedimientos, aquellos que con mayor eficiencia y menor riesgo proporcionen la información necesaria para establecer el diagnóstico y prescribir el tratamiento apropiado, evitando la doble tentación del tratamiento empírico o la práctica de un número exagerado de exámenes de laboratorio y procedimientos invasores.

Es evidente que casi todas las enfermedades intersticiales difusas pueden diagnosticarse por medio de la biopsia pulmonar a cielo abierto, pero recurrir a ésta en forma indiscriminada no es una conducta apropiada por cuanto somete al paciente a costos y riesgos que en muchos casos no se justifican porque la información obtenida no siempre lleva a un tratamiento efectivo (5) y priva al paciente y al médico de la oportunidad de llegar al diagnóstico mediante un análisis clínico riguroso y la utilización racional de los diferentes procedimientos diagnósticos a su disposición.

El conocimiento de la patogénesis de la enfermedad intersticial (Figura 1), de su prevalencia

Dr. Darío Maldonado G.: Profesor Titular de Medicina Interna, Universidad Javeriana.

Solicitud de separatas al Dr. Maldonado

en la población estudiada, del cuadro clínico y radiológico, de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de los diferentes procedimientos diagnósticos y de la utilidad de la información obtenida para modificar la evolución de la enfermedad por medio de diferentes esquemas terapéuticos, constituyen las bases teóricas para el enfoque clínico de la enfermedad intersticial. Algunos de los componentes de este proceso han sido discutidos en la literatura médica internacional (6-9).

El trabajo "Enfermedad pulmonar intersticial difusa" (10) publicado en este número de Acta Médica Colombiana, representa una contribución importante al tema, por cuanto define la patología predominante en nuestro medio y la sensibilidad y especificidad de los procedimientos diagnósticos utilizados, sentando las bases para desarrollar un esquema de análisis clínico sistemático cuyos componentes podrán ser validados por estudios posteriores.

Con el ánimo de estimular estos estudios, presentamos un enfoque clínico que partiendo de la clasificación inicial en enfermedad intersticial aguda y crónica y de causa conocida o desconocida, permite programar el estudio y manejo del paciente seleccionando los procedimientos más apropiados para cada caso particular.

La radiografía de tórax, cuyo valor es discutido por algunos, en nuestro concepto puede proporcionar información muy útil para la categorización de la enfermedad intersticial con fines diagnósticos y pronósticos.

Enfermedad intersticial de evolución aguda y causa conocida (Tabla 1)

Su diagnóstico diferencial rápido y preciso puede ser de importancia vital porque puede com-

Tabla 1. Enfermedad intersticial de evolución aguda y causa conocida.

Causa	Patología	Ejemplos
Trauma	Exudación Embolia Hemorragia	Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) Embolia grasa Contusión pulmonar
Infecciones	Exudado inflamatorio	Bacterianas: T.B. miliar Virales: sarampión, herpes VSR, adenovirus, CMV* Micóticas: histoplasmosis, aspergilosis invasiva Parasitarias: (?): <i>Pneumocystis carinii</i> SDRA Abscesos múltiples: drogadictos
"Alergia"	Neumonía	Drogas: penicilamina, nitrofurantoina, oro Hongos: aspergilos Parásitos: <i>Anquilostoma duodenale</i>
Lesión tóxica	Edema Exudado inflamatorio	Drogas citotóxicas: bleomicina ciclofosfamida Gases y vapores tóxicos: cloro, N ₂ O, SO ₂ , etc.
Hemodinámica	Transudado	Falla ventricular izquierda Sobrehidratación: iatrogénica, enfermedad renal. Edema de reexpansión por drenaje de aire o líquido pleural
(*) VSR: virus sincitial respiratorio CMV: citomegalovirus		

prometer la vida del paciente con gran rapidez y frecuentemente es susceptible de tratamiento efectivo. El cuadro clínico y la radiografía del tórax, complementados en casos especiales por el ecocardiograma y la medición de las presiones en la arteria y el capilar pulmonar, permiten el diagnóstico del edema pulmonar de causa hemodinámica o cardiogénica y del SDRA (13-16) por lo cual sólo en casos excepcionales debe recurrirse a procedimientos invasores para su diagnóstico. La descripción del "nódulo acinar" y las "sombras lineares" hecha por Genereux (7) ha contribuido notablemente al diagnóstico de los patrones intersticiales producidos por edema pulmonar hemodinámico o inflamatorio extendiendo las observaciones clásicas de Milne y colaboradores (13-14) revisadas por Aberle y Brown (15).

Teniendo en cuenta las dificultades que presenta el diagnóstico etiológico de la infección pul-

monar, que con frecuencia complica al SDRA, se ha propuesto la toma de muestras transendoscópicas con catéter de doble camisa o el cultivo cuantitativo del lavado broncoalveolar. Una revisión reciente (17) no considera que su valor se haya establecido plenamente en este contexto y sugiere que la selección de antibióticos se siga guiando por el cuadro clínico, el cultivo tradicional de las secreciones bronquiales y la prevalencia y patrones de resistencia a antibióticos de cada institución.

Las infecciones agudas, especialmente de origen viral, pueden ser de muy difícil diagnóstico cuando no se tienen datos epidemiológicos sugestivos de enfermedad viral aguda. El cuadro radiológico, tradicionalmente considerado de tipo intersticial ("neumonitis") o en vidrio esmerilado, puede ser muy variable y eventualmente mostrar consolidación alveolar con muy pocos hallazgos

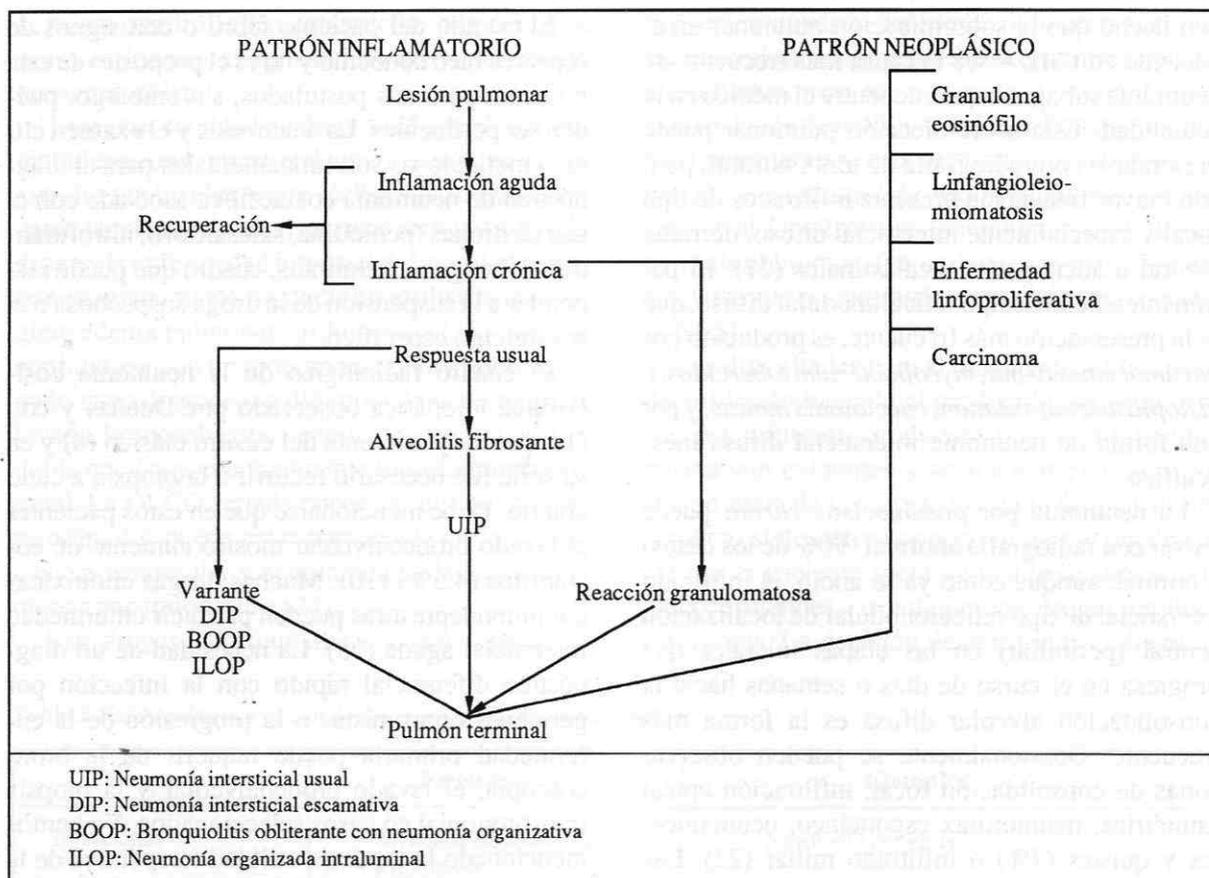


Figura 1. Enfermedad intersticial difusa. Patogénesis.

al examen clínico ("neumonía atípica"). Las infecciones virales, con frecuencia autolimitadas, pueden ser progresivas y requerir tratamiento específico, para lo cual puede ser útil la demostración histológica de lesiones compatibles con el diagnóstico de neumonía por virus (18).

Los pacientes inmunocomprometidos por su enfermedad primaria (linfoma, síndrome de inmunodeficiencia adquirida) o por la medicación que reciben, son especialmente susceptibles a las infecciones respiratorias agudas. Estas generalmente se manifiestan por fiebre, tos, disnea progresiva, hipoxemia e infiltrado pulmonar, que puede ser de tipo consolidación alveolar focal o nodular o, con mayor frecuencia, intersticial (19).

Además de los cultivos habituales de esputo, aspirado traqueal y hemocultivos, las muestras obtenidas por cepillado con catéter de doble cami-

sa o lavado broncoalveolar pueden ser muy útiles. La punción transtorácica y la biopsia transbronquial se utilizan en casos seleccionados y permiten el diagnóstico diferencial de infección oportunista, extensión de la enfermedad primaria con gran frecuencia o de un cuadro no específico de neumonía intersticial crónica. En algunos casos debe recurrirse a la biopsia a cielo abierto, especialmente en presencia de factores de riesgo para la biopsia transbronquial, aunque algunos autores (5), Katzenstein entre otros, no recomiendan la biopsia a cielo abierto en el paciente con déficit inmunológico cuando en una biopsia transbronquial adecuada en el paciente con infiltrado intersticial difuso no se ha sugerido el diagnóstico de infección (20).

Las características epidémicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

han hecho que la sobreinfección pulmonar en el paciente con SIDA sea la causa más frecuente de neumonía subaguda que encuentra el médico en la actualidad. Esta sobreinfección pulmonar puede presentarse con radiografía de tórax normal, pero con mayor frecuencia presenta infiltrados de tipo focal y especialmente intersticial difuso, derrame pleural o adenopatías mediastinales (21). El patrón intersticial de tipo reticulonodular difuso, que es la presentación más frecuente, es producido por *pneumocystis carinii*, *mycobacterium tuberculosis*, *histoplasma capsulatum*, *coccidioides immitis*, y por una forma de neumonía intersticial difusa inespecífica.

La neumonía por *pneumocystis carinii* puede cursar con radiografía anormal (90% de los casos) o normal, aunque como ya se anotó, el infiltrado intersticial de tipo reticulonodular de localización central (perihiliar) en las etapas iniciales que progresa en el curso de días o semanas hacia la consolidación alveolar difusa es la forma más frecuente. Ocasionalmente se pueden observar zonas de consolidación focal, infiltración apical asimétrica, neumotorax espontáneo, neumatoceles y quistes (7%) o infiltrado miliar (22). Las adenopatías y el derrame pleural son excepcionales.

El diagnóstico etiológico de la sobreinfección pulmonar en el paciente con SIDA (23) se hace por medio del examen de esputo espontáneo o inducido (sensibilidad 55%) lavado broncoalveolar (sensibilidad 85%) o biopsia transbronquial (sensibilidad 88% como procedimiento único y 94% combinada con lavado broncoalveolar). En los servicios con experiencia, la práctica de biopsia a cielo abierto en el paciente con SIDA ha desaparecido casi por completo. Una D(A-a)O₂ aumentada, especialmente durante el ejercicio y una capacidad de difusión para el monóxido de carbono disminuidas son características de la neumonía por *Pn. carinii*, información útil para el diagnóstico diferencial en el paciente con radiografía normal o infiltrado intersticial (24) que también se observan en la neumonía por citomegalovirus, en los cuales la DLCO y la D(A-a)O₂ son normales.

El estudio del paciente febril o con signos de sepsis es bien conocido y no es el propósito de esta revisión, pero sus postulados, sin embargo, pueden ser pertinentes. La anamnesis y el examen clínico meticulosos son fundamentales para el diagnóstico de neumonía eosinofílica asociada con el uso de drogas (penicilina, sales de oro, nitrofurantoina), hongos o helmintos, cuadro que puede responder a la suspensión de la droga sospechosa o al tratamiento específico.

El cuadro radiológico de la neumonía eosinofílica idiopática observado por Dueñas y col. (10) fue muy diferente del cuadro clásico (8) y en su serie fue necesario recurrir a la biopsia a cielo abierto. Debe mencionarse que en estos pacientes el lavado broncoalveolar mostró aumento de eosinófilos (4.5%) (10). Muchas drogas citotóxicas o inmunodepresoras pueden producir enfermedad intersticial aguda (25). La necesidad de un diagnóstico diferencial rápido con la infección por gérmenes oportunistas o la progresión de la enfermedad primaria puede requerir de la broncoscopia, el lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial en casos seleccionados. Ya hemos mencionado la modesta utilidad terapéutica de la biopsia a cielo abierto en esta situación.

Enfermedad intersticial de evolución crónica y causa conocida

Este grupo (Tabla 2) incluye muchas entidades específicas, cuyo diagnóstico se puede hacer con un grado muy significativo de certeza clínica, con base en la historia clínica y la revisión personal de las radiografías anteriores, que pueden haber sido informadas como normales, pero con el "retrospectoscopia" pueden mostrar lesiones no muy llamativas inicialmente, pero muy útiles para determinar la naturaleza y evolución de la enfermedad. La historia de neumonía viral o bacteriana, de falla cardíaca congestiva refractaria o recurrente, por lesión miocárdica o valvular o de insuficiencia renal crónica, puede ser suficiente para sospecharla causa de la enfermedad intersticial. La historia de ingestión de aceite mineral como laxante o la aplicación de gotas o ungüentos nasales oleosos puede sugerir el diagnóstico de neumonía lipídica que

se puede confirmar demostrando los propósitos de grasa en los macrófagos del esputo o del lavado broncoalveolar.

Una gran cantidad de drogas (25) puede producir enfermedad intersticial aguda o crónica de desarrollo tan insidioso que fácilmente se puede escapar la relación que existe entre la ingestión de la droga y la enfermedad intersticial. La amiodarona, por ejemplo, puede producir un infiltrado que sugiere edema pulmonar cardiogénico (26) o puede confundirse con un proceso infeccioso sobreagregado cuyo diagnóstico diferencial puede requerir lavado broncoalveolar, cepillado con catéter de doble camisa y eventualmente biopsia transbronquial. La DLCO seriada puede ser útil por cuanto es normal o puede estar aumentada en la insuficiencia ventricular y disminuida en la lesión pulmonar por amiodarona (27).

Las drogas antirreumáticas pueden producir

diferentes cuadros de lesión pulmonar (28): 1) Neumonitis de hipersensibilidad (metotrexate, oro, antiinflamatorios no esteroideos, penicilamina (Tabla 1). 2) Alveolitis crónica y fibrosis pulmonar (penicilamina, oro, metotrexate, AINES (Tabla 2). 3) Síndrome de lesión pulmonar y renal similar al Goodpasture (penicilamina). 4) Bronquiolitis obliterante (penicilamina y oro) y 5) Edema pulmonar no cardiogénico (salicilatos, codeína, AINES).

Las dificultades para el diagnóstico diferencial del infiltrado intersticial producido por estas drogas del infiltrado producido por la enfermedad misma son evidentes y su manejo es difícil por cuanto fuera de la suspensión de la droga y el tratamiento sintomático es poco lo que se puede hacer por el paciente fuera de la administración de glucocorticoides y eventualmente drogas inmunosupresoras. La decisión de confirmar el diagnós-

Tabla 2. *Enfermedad intersticial de evolución crónica y causa conocida.*

Causa	Patología	Ejemplos
Infecciones	Alveolitis organizativa y fibrosante. Granuloma	Neumonía por virus TBC hongos
Exudado hemodinámico crónico	Alveolitis fibrosante	Falla ventricular izquierda persistente Estenosis mitral Uremia
Inhalación crónica	Neumonía lipoídica Neumonía por aspiración	Neumonía lipoídica. Neumonía por aspiración
Exudación	Alveolitis fibrosante	Drogas: nitrofurantoina, citotóxicas, amiodarona, antirreumáticos, etc.
Inhalaciones de polvo inorgánico	Fibrosis Granuloma	Sílice, asbestos, talco, carbón, berilio, etc.
Inhalación de polvo orgánico	Granuloma Fibrosis	Hongos, proteínas exógenas: alveolitis alérgica extrínseca (pulmón de granjero, cuidadores de palomas, etc.)
Tumores	Linfangitis carcinomatosa Diseminación hematogena	Carcinomatosis metastásica Carcinoma bronquiolo-alveolar Linfoma
Radiación	Alveolitis fibrosante	Radioterapia

tico por biopsia transbronquial o a cielo abierto es muy controvertible.

La enfermedad intersticial por inhalación de polvo inorgánico constituye un capítulo aparte de la neumología (28). La historia detallada de exposición ocupacional o ambiental y la radiografía del tórax son suficientes en la gran mayoría de los casos, y complementadas por la determinación del grado de repercusión funcional por medio de pruebas de función pulmonar. En algunas ocasiones debe recurrirse al estudio de muestras obtenidas por lavado broncoalveolar o biopsia transbronquial y excepcionalmente a cielo abierto. Sería imperdonable recurrir a estos métodos invasores por falta de una historia apropiada.

Un gran número de partículas de origen orgánico pueden producir enfermedad intersticial difusa de presentación aguda o crónica, cuadro que entre nosotros se conoce con el término genérico de alveolitis alérgica extrínseca y otros autores denominan neumonía de hipersensibilidad (29). La historia de síntomas sistémicos (fiebre, malestar, mialgias) al exponerse a un antígeno específico, acompañados de tos, generalmente seca, disnea y estertores, imagen en "vidrio esmerilado" de predominio basal en la radiografía del tórax y la demostración de anticuerpos específicos son base suficiente para el diagnóstico de impresión en los casos de evolución aguda o subaguda, diagnóstico que se confirma por la desaparición de los síntomas y los signos al eliminar la exposición. Cuando ésta es insidiosa el diagnóstico puede ser más difícil porque los síntomas son inespecíficos (tos, disnea progresiva, pérdida de peso) y no siempre presentan la alteración funcional esperada de tipo restrictivo pues pueden cursar con alteración de tipo obstructivo.

La radiografía del tórax puede mostrar infiltrado sugestivo de fibrosis intersticial, la gasimetría arterial hipoxemia y disminución de la DLCO. La demostración de aumento en el número de linfocitos en el lavado broncoalveolar (alveolitis linfocitaria) (10) con aumento significativo del número de linfocitos T (40) y aumento de la relación IgG/albúmina, en un contexto clínico apropiado, puede ser muy sugestiva del diagnóstico de alveolitis alérgica extrínseca. La población de linfocitos T

persiste por mucho tiempo, más de 12 meses, aunque haya cesado la exposición al antígeno. En los casos crónicos se observa predominio de linfocitos supresores citotóxicos (T8) sobre los linfocitos ayudadores (T4) (30-31).

La biopsia pulmonar muestra cambios característicos según la etapa de evolución de la enfermedad pero su indicación como procedimientos de rutina es cuestionable. Cómo lo anotan López y Salvaggio (29), la clave para el diagnóstico está en la identificación de un agente etiológico y la demostración de la relación que existe entre la exposición a este antígeno y la producción de los síntomas. Esta demostración puede hacerse en el laboratorio (32) o en el "medio natural" del paciente. Se ha sugerido que el cuadro de opacificación de los espacios aéreos y nódulos pequeños de bordes mal definidos en la tomografía computarizada de alta resolución en un paciente con cuadro clínico apropiado puede ser suficiente para hacer el diagnóstico de alveolitis alérgica extrínseca (33).

La diseminación carcinomatosa intrapulmonar a través de los linfáticos es bastante común. La presencia de células tumorales se acompaña de una reacción demoplásica pronunciada que contribuye a aumentar el espacio intersticial produciendo nódulos parenquimatosos con infiltrado reticular grueso o infiltrados lineares más finos, sin nódulos visibles en la radiografía, que en algunos casos puede ser normal, presumiblemente cuando la diseminación se ha hecho por vía hematogena (2-34).

La tomografía computarizada de alta resolución puede ser suficiente para el diagnóstico, aun en los casos con radiografía normal, mostrando densidades reticulares difusas o localizadas, aumento del número y espesor de las líneas periféricas, engrosamiento en rosario de los septum interlobulillares (que se manifiestan como líneas B de Kerley en la radiografía convencional) y engrosamiento irregular de los haces broncovasculares. La presencia de líneas poligonales bien definidas con engrosamiento irregular, que delimitan el lobulillo secundario es otra imagen característica de metástasis por vía linfática (9). Se ha sostenido que la biopsia de la mucosa bronquial o la biopsia transbronquial son suficientes para el diagnóstico

en la mayoría de los casos, lo cual fue confirmado por la experiencia de Dueñas y cols. (10) y se atribuye a la proximidad de los haces broncovasculares al sitio de la biopsia transbronquial.

La lesión pulmonar secundaria a la radiación tiene dos formas clínicas. La neumonitis por irradiación se inicia pocas semanas después de iniciado el tratamiento y se manifiesta por tos y disnea progresiva, que puede ser muy severa; fiebre, dolor pleurítico y dificultad inspiratoria. La radiografía del tórax puede ser normal inicialmente pero luego evoluciona hacia el infiltrado en vidrio esmerilado y la consolidación alveolar franca que puede presentarse en zonas no irradiadas. En casi todos los casos, la neumonitis progresa hacia la fibrosis en el curso de varios meses. La radiografía del tórax muestra infiltrados lineares gruesos y pérdida de volumen. En algunos casos se plantea el diagnóstico diferencial con la metástasis por vía linfática (que puede hacerse con la TAC de alta resolución) o la infección pulmonar que puede requerir estudios bacteriológicos del lavado broncoalveolar o biopsia transbronquial (35).

Enfermedad intersticial crónica de causa desconocida

Aunque no se conoce su causa, en muchas enfermedades intersticiales crónicas el cuadro histo-

lógico es suficientemente característico como para permitir la definición de síndromes de pronóstico relativamente bien definido (Tabla 3). La clasificación propuesta por Hogg (2) se basa en una concepción patogenética que permite incluir la mayoría de los cuadros descriptivos utilizados por otros autores para hablar de la enfermedad intersticial y eventualmente indica qué elementos pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial clínico.

Cualquier lesión de la pared de los espacios aéreos distales ocasiona exudación de líquidos y proteínas, con más aumento de la tensión superficial y colapso de los conductos y sacos alveolares. Cuando la lesión es severa hay hemorragia y salida de fibrinógeno con formación de membranas hialinas, cuadro que se ha llamado "lesión alveolar difusa" (36) que puede ser muy extensa y evolucionar con rapidez al síndrome de dificultad respiratoria del adulto que ya presenta fibrosis de los conductos alveolares en una o dos semanas, o ser el resultado de lesiones focales recurrentes y lentamente progresivas que terminan en fibrosis difusa idiopática (2).

En algunas ocasiones el exudado inflamatorio llena el espacio alveolar sin limitarse a la superficie de los conductos alveolares y oblitera los espacios aéreos con una masa de tejido inflamatorio, produciendo el cuadro de bronquiolitis obliterante

Tabla 3. *Enfermedad intersticial de evolución crónica y causa desconocida.*

Clasificación histológica
REACCION INFLAMATORIA NO GRANULOMATOSA -Fibrosis difusa idiopática (neumonía intersticial usual, alveolitis criptogénica fibrosante) -Neumonía organizada (bronquiolitis obliterante con neumonía organizada -BOOP-; neumonía intraluminal organizada -ILOP) -Daño alveolar difuso organizado
REACCION INFLAMATORIA GRANULOMATOSA -Sarcoidosis y reacción sarcoidea -Granuloma necrotizante (Wegener) -Alveolitis alérgica extrínseca
INFILTRACION NEOPLASICA (displasia celular) -Granuloma eosinófilo (histiocitos) -Linfangioleiomiomatosis (músculo liso) -Proteinosis alveolar -Enfermedad linfoproliferativa -Carcinomatosis linfangítica

con neumonía organizada (BOOP) (37) que en Europa se llama simplemente neumonía organizada criptogénica (38) para diferenciarla de la neumonía de causa conocida que ha evolucionado hacia la organización, en lugar de resolverse casi completamente como es lo habitual. La neumonía organizada criptogénica se diferencia de la fibrosis difusa idiopática en que responde muy bien a los glucocorticoides. Algunas observaciones sugieren que la pérdida o la preservación de la lámina basal del epitelio determina la evolución hacia la neumonía organizada o hacia la fibrosis difusa (39). En la neumonía intersticial descamativa descrita por Liebow (40) predomina el infiltrado celular que éste creyó se debía a neumocitos descamados y de allí su denominación, pero que en estudios posteriores se demostró estaba compuesto por macrófagos alveolares. En la actualidad se cree que no es una entidad independiente sino una forma temprana de fibrosis difusa idiopática que todavía responde a los glucocorticoides.

Inflamación crónica no granulomatosa

Se considera que la fibrosis difusa idiopática (42) es el resultado final de un proceso que se inicia como una alveolitis dirigida por los linfocitos T y en la cual los macrófagos alveolares y los neutrófilos son responsables de la lesión pulmonar y de la fibrosis, a las cuales contribuyen en menor proporción los eosinófilos, los basófilos y los mastocitos. La arquitectura normal, destruida en el proceso de alveolitis, es reemplazada por tejido conectivo producido por las células mesenquimales del intersticio, estimuladas por factores de crecimiento mesenquimal modulados por los macrófagos alveolares.

Los pacientes con predominio celular en la histopatología de la biopsia a cielo abierto tienen mejor pronóstico que los pacientes con predominio de fibrosis. Como la práctica indiscriminada o repetida de biopsias a cielo abierto no es factible, el conocimiento de marcadores no invasivos del grado de actividad de la enfermedad tendría gran importancia pronóstica y terapéutica. Desafortunadamente, ni los parámetros funcionales ni los marcadores inmunológicos del suero o el lavado

broncoalveolar, o la demostración de un aumento del número de neutrófilos en el lavado broncoalveolar, se han podido relacionar en forma cuantitativa con la actividad determinada por histología. El aumento del número de linfocitos se considera indicativo de una mejor respuesta a los glucocorticoides pero no es un hallazgo frecuente.

Informes recientes (9) sugieren que la TAC de alta resolución puede diferenciar los infiltrados fibróticos subpleurales y en panal de abejas de la enfermedad avanzada e irreversible, de la opacificación alveolar producida por el edema y la infiltración celular que señalan una etapa susceptible de tratamiento, lo cual plantea la posibilidad de identificarlos, en algunos casos al menos, por el patrón en vidrio esmerilado que caracteriza la neumonía descamativa (8-10) y que como ya hemos visto, algunos consideran una etapa inicial de la fibrosis difusa idiopática. No se ha publicado, sin embargo, ningún estudio que establezca una correlación definitiva entre las imágenes radiográficas y el cuadro histológico (41).

La bronquiolitis obliterante con neumonía que responde a los esteroides se caracteriza por la evolución subaguda, la presencia de síntomas sistémicos y de zonas de consolidación alveolar con frecuencia cambiantes (38-39) y un patrón de alteración ventilatoria de tipo restrictivo. Debe diferenciarse de la bronquiolitis obliterante con patrón obstructivo que se observa en pacientes con artritis reumatoidea de evolución espontánea o como consecuencia del tratamiento (28), con el trasplante de médula ósea y corazón o pulmón, la exposición a concentraciones altas de NO₂S₀2 y otros gases y la infección por adenovirus (41). En este grupo, la radiografía muestra hiperinflación pulmonar e infiltrado reticular o reticulonodular fino.

Inflamación crónica granulomatosa

La inflamación granulomatosa se caracteriza por la formación de colecciones pequeñas (1 a 2 mm) de células inflamatorias mononucleares. La célula predominante es un macrófago modificado, que como todos los macrófagos proviene de los monocitos de la sangre. La activación de los macrófagos lleva a la producción de enzimas lisosómicas y

abundantes citoquinas y a la adopción por el macrófago de la apariencia de una célula epitelial. La fusión de varios macrófagos resulta en la formación de una célula gigante multinucleada de tipo Langhans, en la cual los núcleos se agrupan en formas de herradura o del tipo cuerpo extraño en que se agrupan en formas de anillo.

La inflamación granulomatosa se produce cuando el estímulo inflamatorio no puede ser digerido en forma completa por el macrófago y se produce una respuesta inflamatoria celular a este estímulo. La inflamación granulomatosa puede ser producida por infecciones bacterianas (tuberculosis), micóticas (histoplasmosis, paracoccidiosis, etc.), clamidias (psitacosis) y por una variedad de agentes inorgánicos (berilio) u orgánicos (alveolitis alérgica extrínseca) (Tabla 2). La causa de este tipo de reacción casi siempre se puede establecer mediante el uso inteligente de la historia clínica, estudios bacteriológicos, serológicos y, eventualmente, histológicos. "Cuando no se puede establecerla causa y la reacción granulomatosa se acompaña de un síndrome clínico con compromiso de las glándulas salivares, los ojos, los ganglios linfáticos, la piel, los huesos, las articulaciones y las meninges se puede emplear el término sarcoidosis. Cuando la lesión es única en el pulmón algunos prefieren el término reacción sarcomatosa.

La radiografía de tórax puede presentar un cuadro característico con adenomegalias hiliares bilaterales y mediastinales o infiltrado pulmonar reticulonodular lineal. McLoud (8) ha propuesto una modificación del esquema utilizado por la Oficina Internacional del Trabajo (ILO) para el estudio radiográfico de las neumoconiosis que permite su aplicación al diagnóstico radiológico de enfermedades como la sarcoidosis y la alveolitis alérgica extrínseca agregando las categorías "reticulonodular" y en "vidrio esmerilado".

Un aumento del número de linfocitos en el lavado broncoalveolar apoya el diagnóstico de sarcoidosis que muchos autores prefieren confirmar por histología de la biopsia transbronquial o de las adenopatías hiliares, entre otras razones para descartar la tuberculosis en zonas de alta prevalencia o el caso eventual de linfoma (11). La localización

de los granulomas en el espacio broncovascular hace que esta enfermedad sea fácilmente diagnóstica por biopsia transbronquial, circunstancia que por razones desconocidas no se encontró en la serie de Dueñas y cols. (10).

Respuesta neoplásica (displasia)

La proliferación de células neoplásicas benignas, intermedias o francamente malignas en el espacio intersticial, con frecuencia se acompaña de depósitos de tejido conectivo, que constituye una reacción del intersticio a las células neoplásicas, y es, por lo tanto, diferente del proceso neoplásico mismo. Menos frecuentes que los procesos inflamatorios crónicos pueden presentar cuadros característicos aunque no se conozca su etiología.

Granuloma eosinófilo (histiocitosis)

Lichtenstein agrupó el síndrome de Letterer-Siwe, el síndrome de Hand-Schüller-Christian y el granuloma eosinófilo bajo la denominación histiocitosis-X, porque en todos la anomalía básica es la proliferación de histiocitos. El síndrome de Letterer-Siwe es generalmente fatal en la infancia y se caracteriza por infiltración histiocitaria extensa de la piel y el tejido retículo endotelial. El síndrome de Hand-Schüller-Christian es de evolución menos rápida y se caracteriza por la formación de nódulos histiocitarios diseminados, ricos en eosinófilos en la piel, los huesos y las vísceras abdominales.

Se denomina granuloma eosinófilo a la infiltración de los tejidos óseo y pulmonar por nódulos similares a los del síndrome de Hand-Schüller-Christian. Debe recordarse que el término granuloma eosinófilo se refiere a la presencia de eosinófilos acompañando a la proliferación de histiocitos y no a la proliferación independiente de eosinófilos (2). La descripción de esta enfermedad se ha basado en la revisión retrospectiva de casos referidos para estudio histológico de una biopsia pulmonar. Generalmente se presenta en la edad de la vida, afecta ambos sexos, puede ser asintomática o presentarse con tos, disnea y sibilancias; el neumotórax espontáneo es una manifestación fre-

cuenta. El laboratorio clínico es normal y no hay eosinofilia periférica (42).

La radiografía de tórax muestra infiltrado nodular o reticulonodular o infiltrados lineares medianos o gruesos que pueden evolucionar hacia el panal de abejas y predominan en el tercio medio y superior del pulmón. Es característica la ausencia de adenopatías. A diferencia de otras enfermedades intersticiales, las pruebas de función pulmonar pueden presentar un patrón obstructivo y la enfermedad puede seguir un curso lento e inclusive mejorar espontáneamente. Su diagnóstico definitivo se establece por biopsia transbronquial o a cielo abierto (43). La demostración de histiocitos con estructuras tubulares típicas en el citoplasma (células de Langerhans) en el lavado broncoalveolar es patognomónica y puede remplazar la biopsia para algunos autores aunque otros no lo consideran una base suficiente para el diagnóstico de granuloma eosinófilo (2).

Linfangioleiomiomatosis. Es una enfermedad muy poco frecuente que afecta a las mujeres en la edad reproductiva. Se caracteriza por la proliferación de células fusiformes que semejan músculo liso inmaduro en el intersticio pulmonar y en los linfáticos del tórax y el abdomen (2). Son frecuentes el derrame pleural, a menudo de tipo quiloso, y la formación de quistes de panal de abejas de diámetro relativamente grande, muy bien identificables en la TAC de tórax y que con gran frecuencia producen neumotorax espontáneo.

Enfermedad linfoproliferativa. Se puede presentar en una forma nodular (seudolinfoma) o difusa como un infiltrado reticulonodular difuso (neumonía intersticial linfoide), que puede evolucionar al pulmón terminal en panal de abejas (44). Se puede encontrar en el síndrome de Sjögren, la miastenia gravis, la hepatitis crónica activa, la hiperplasia linfoide difusa e inclusive en el SIDA. Se considera una lesión premaligna pues evoluciona hacia el linfoma franco hasta en 50% de los casos (45).

Linfangitis carcinomatosa. La metástasis pulmonar por vía linfática es frecuente en los carcinomas de seno, estómago, páncreas, próstata y pulmón (2). Produce una reacción desmoplásica

que contribuye a la extensión de la alteración intersticial y puede presentarse con radiografía normal, infiltrado linear grueso con nodulaciones más aparentes en la TAC de alta resolución (9) o por infiltrado linear fino, que con frecuencia compromete los tabiques interlobulillares periféricos (líneas B de Kerley). La biopsia transbronquial hace el diagnóstico en la mayoría de los casos.

CONCLUSIONES

La enfermedad intersticial difusa del pulmón constituye un capítulo cada vez más importante, difícil y desconocido de la neumología por la gran variedad de enfermedades que se pueden manifestar por el cuadro clásico de lesión intersticial. Mucho se ha avanzado en el conocimiento de su patogénesis y de su estudio diagnóstico, pero falta mucho por conocer.

El desarrollo de un enfoque sistemático, que utilice al máximo la información epidemiológica, fisiopatológica y clínica disponible para seleccionar los procedimientos diagnósticos más apropiados para cada circunstancia particular, y la descripción y confirmación de los diferentes "marcadores" clínicos, fisiológicos, inmunológicos, radiográficos e histiológicos de la actividad biológica de la enfermedad, con base en los cuales se pueda seleccionar el tratamiento apropiado, constituye un reto para nuestra especialidad, que debe capacitarse para afrontarlo, aunque la información todavía sea incompleta.

"El arte de la medicina todavía se basa en la capacidad para tomar decisiones correctas basadas en información incompleta y en encontrar un balance apropiado entre los principios y objetivos, a menudo enfrentados, que guían la práctica médica" (47).

REFERENCIAS

1. **Reynolds HY.** Bronchoalveolar Lavage: State of the Art. *Am Rev Respir Dis* 1987; **132**: 250-63.
2. **Hogg JC.** Chronic Interstitial Lung Disease of Unknown Cause: A New Gasification Based on Pathogenesis. *AJR* 1991; **156**: 225-33.
3. **Burkhardt A.** Alveolitis and Collapse in the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis. Pulmonary Perspective. *Am Rev Respir Dis* 1989; **140**:513-24.
4. **De Reeme RA, Gracey DR.** Diffuse Interstitial Lung Disease. *Disease a Month* 1983; **29**: 1-56.
5. **Walker WA, Cole FH Jr., Kanderhar A, Mahfood SS, Watson DC.** Does Open Lung Biopsy Affect Treatment in Patients with Diffuse

- Pulmonary Infiltrates? *L Thorac Cardiovasc Surg* 1989; **97**: 530-40.
6. **De Reeme RA.** Diffuse Interstitial Pulmonary Disease from the Perspective of the Clinician. *Chest* 1987; **92**:1.068-73.
 7. **Geneux GP.** Pattern Recognition in Diffuse Lung Disease. A Review of Theory and Practice. *Medical Radiography and Photography* 1985; **61**:2-31.
 8. **McLoud T, Gaensler EA, Carrington CB.** Chronic Diffuse Infiltrative Lung Disease: Newer Approaches. *Clinics Chest Med* 1984; **5**: 329-44.
 9. **Müller NL, Ostrow DH.** High Resolution Computed Tomography of Chronic Interstitial Lung Disease. *Clinics Chest Med* 1991; **12**: 97-114.
 10. Dueñas C, Londoño A, Manzano AC, Ojeda P. Enfermedad pulmonar intersticial difusa. *Cev 'Ogf' Eqpo d* 1991; 16:?
 11. **Turner-Warwick M.** Infiltrative and Interstitial Lung Diseases. General Principles and Diagnostic Approach, en Murray J, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine, WB Saunders Philadelphia 1988; 1.435-49.
 12. **Fulmer JD.** An Introduction to the Interstitial Lung Diseases. *Clinics Chest Med* 1982; **3**:457-73.
 13. **Pistolesi M, Miniati M, Milne ENC, Giuntini C.** The Chest Roentgenogram in Pulmonary Edema. *Clinics Chest Med* 1985; **6**:315-44.
 14. **Varón H, Maldonado D, Acevedo LE, Baptiste de Arroyo S.** Edema pulmonar, tipos clínicos y radiológicos. *Acta Med Colomb* 1982; **7**(s): 422.
 15. **Aberle DR, Brown K.** Radiologic Considerations in the Adults Respiratory Distress Syndrome. *Clinics Chest Med* 1990; **11**:737-54.
 16. **Passmore JM, Goldstein RA.** Acute Recognition and Management of Congestive Heart Failure. *Critical Care Clinics* 1989; **5**:497-532.
 17. **Niedermann MS, Fein AM.** Sepsis Syndrome, the Adult Respiratory Distress Syndrome and Nosocomial Pneumonia, a Common Clinical Sequence. *Clinics Chest Med* 1990; **11**: 633-56.
 18. **Katzenstein ALA, Askin F.** Infection. Unusual Pneumonias in Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. WB Saunders Philadelphia 1982: 203-252.
 19. **Fanta CM, Pennington JE.** Pneumonia in the Immunocompromised Host, en Pennington JE. Respiratory Infections: Diagnosis and Management. Raven Press, New York 1983:171-185.
 20. **Katzenstein ALA, Askin F.** Transbronchial Lung Biopsy, in Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. WB Saunders Philadelphia 1982:403-418.
 21. **Murray JF, Mills J.** Pulmonary Infectious Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection: State of the Art. *Am Rev Respir Dis* 1990; **141**: 1.356-72 y 1.582-98.
 22. **Federle MP.** A Radiologist Looks at AIDS: Imaging Evaluation Based on Symptoms Complexes. State of Art. *Radiology* 1988; **166**: 553-62.
 23. **Clement MJ, Luce JM, Hopewell PC.** Diagnosis of Pulmonary Disease, in Pulmonary Effects of AIDS. *Clinics Chest Med* 1988; **9**: 497-505.
 24. **Stover DE, Meduri GU.** Pulmonary Functions Tests, in Pulmonary Effects of AIDS. *Clinics Chest Med* 1988; **9**:473-79.
 25. **Cooper JAD Jr., White DA, Mathay RA.** Drug Induced Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; **133**: 321-40 y 488-505.
 26. **Kennedy JJ.** Clinical Aspects of Amiodarone Pulmonary Toxicity. *Clinics Chest Med* 1990; **11**:119-29.
 27. **Gleadhill IC, Wise RA, Schönfeld SA y cols.** Serial Lung Function Testing in Patients Treated with Amiodarone. A Prospective Study. *Am J Med* 1989; **86**: 4-10.
 28. **Zitwik RJ, Cooper JA.** Pulmonary Disease Due to Antirheumatic Agents. *Clinics in Chest Med* 1990; **11**:139-50.
 28. **Morgan WKC, Seaton A.** Occupational Lung Disease, 2nd. ed. WB Saunders Philadelphia, 1984.
 29. **López M, Salvaggio JE.** Hipersensibilidad Pneumonitis, in Murray JF, Nadel JA (eds.). Textbook of Respiratory Medicine. WB Saunders Philadelphia 1988:1.606-1.616.
 30. **Leatherman JW, Michael AF, Schwartz BA, Hordal JR.** Lung Cells in Hipersensibilidad Pneumonitis. *Ann Intern Med* 1984; **100**: 390-92.
 31. **Trentin L, Marcel G, Chilosis M, Sci MC et al.** Longitudinal Study of Alveolitis in Hipersensibilidad Pneumonitis Patients: An Immunologic Evaluation. *J Allergy Clin Immunol* 1988; **82**: 577-85.
 32. **Fink JN.** Hipersensibilidad Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; **74**:1-9.
 33. **Silver SF, Müller NL, Miller RR et al.** Computed Tomography in Hipersensibilidad Pneumonitis. *Radiology* 1989; **173**: 441-45.
 34. **Janower ML, Blennerhasset JB.** Lymphangitic Spread of Metastatic Cancer to the Lung: A Radiologic Pathologic Classification. *Radiology* 1971;**101**:267-73.
 35. **Rosiello RA, Merrill WW.** Radiation-Induced Lung Injury. *Clinics Chest Med* 1990; **11**: 65-71.
 36. **Katzenstein ALA, Askin FB.** Diffuse Alveolar Damage, in Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. WB Saunders Philadelphia 1982:9-42
 37. **Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA.** Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *N Engl J Med* 1985; **312**: 152-58.
 38. **Davison AC, Heard BE, MacAllister WAC, Turner-Warwick MEH.** Organizing Pneumonitis. *Q J Med* 1983; **52**: 382-94.
 39. **Sulavik SA.** The Concept of "Organizing Pneumonia". *Chest* 1989; **96**: 967-69.
 40. **Liebow A, Stear A, Billingsley JG.** Desquamative Interstitial Pneumonia. *Am J Pathol* 1965; **39**: 369-404.
 41. **Chesmiak RM, Crystal RG, Kalica AR.** Current Concepts Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Road Map for the Future. NHLBI Workshop Summary. *Am Rev Respir Dis* 1991; **143**: 680-83.
 42. **Hogg JC.** BOOP Is it a Disease? *Pulmonary Perspectives* 1990; **7**:7-8.
 43. **Friedman PJ, Liebow AA, Sokiloff J.** Eosinophilic Granuloma of the Lung: Clinical Aspects of Pulmonary Histiocytosis in the Adults. *Medicine* 1981; **60**: 385-96.
 44. **Prophet D.** Primary Pulmonary Histiocytosis-X. *Clinics Chest Med* 1982; **3**:643-53.
 45. **Liebow AA, Carrington CB.** Diffuse Pulmonary Lymphoreticular Infiltrations Associated with Dysproteinemia. *Med Clin North Am* 1973; **57**: 809-43.
 46. **Vath RR, Alexander CB, Fulmer JD.** The Lymphocitic Infiltrative Lung Diseases. *Clinics Chest Med* 1982; **3**: 619-34.
 47. **Snider GL.** The Do-Not Resuscitate Order: Ethical and Legal Imperative or Medical Decision? State of the Art. *Am Rev Respir Dis* 1991; **143**: 665-74.