

NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX

VOL. 43

ENERO-FEBRERO-MARZO, 1982

NÚM. 1

CONTENIDO

EDITORIAL

- Investigación clínica y patología respiratoria. *Dr. Fernando Cano Valle*. . . 1

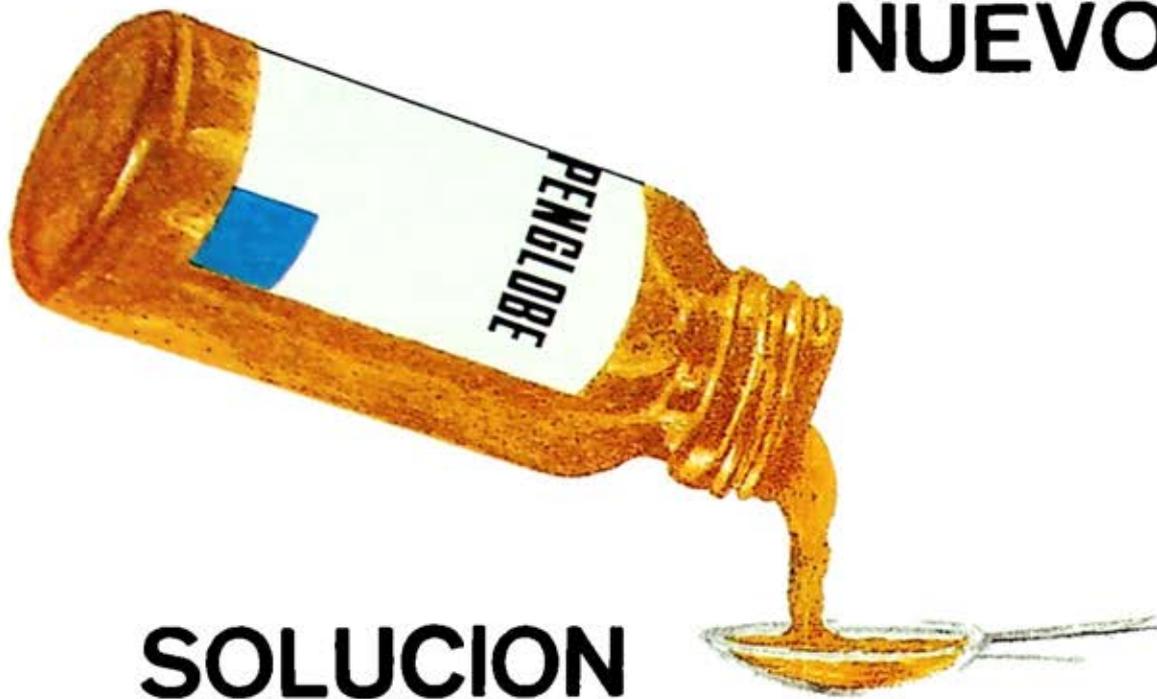
ARTÍCULOS ORIGINALES

- Modelo para simular el aparato respiratorio en la altitud de la ciudad de México. *Dres. Bonfiglio Muñoz Bojalil, Ramón Brena, Ricardo Quintero, Ramón González, Salvador Carrasco y Héctor Trujillo* 7
- Heterogeneidad en la historia natural de la alveolitis alérgica extrínseca. *Dres. M. Selman, R. Chapela, F. Torres Calleja, N. Barquín y L. Terán*. 15
- Contaminación atmosférica y enfermedades del aparato respiratorio. *Dra. Oralia Cordero Arteaga* 25
- Evaluación operacional del tratamiento ambulatorio de la tuberculosis pulmonar. *Dres. Manuel Herrera Contreras, Guillermo Torres, Francisco Méndez Puerto, Armando Villegas Bobadilla y Armando González* 35

COMUNICACIÓN ESPECIAL

- Normas para la investigación biomédica en la República. *Secretaría de Salud y Asistencia* 41
- Informe de labores 1981. Grupo Coordinador Interinstitucional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias 45

NUEVO



SOLUCION

DOS TOMAS AL DIA



PENGLORBE*

PROPIEDADES.- Los niveles séricos máximos se alcanzan entre los 30 minutos y una hora después de administrarse por vía oral. (Magni et. al. 1975).

Penglobe se absorbe casi por completo: 80% de biodisponibilidad. (Bergan et. al. 1975).

INDICACIONES.- Infecciones de las vías respiratorias altas: amigdalitis, otitis media, sinusitis. Vías respiratorias inferiores: bronquitis aguda, bronquitis crónica y neumonía.

Infecciones del tracto urinario: cistitis, pielonefritis, bacteriuria asintomática, prostatitis, gonorrea. Infecciones gastrointestinales.

CONTRAINDICACIONES.- Las alergias comunes a las penicilinas y a las cefalosporinas.

EFFECTOS SECUNDARIOS.- Prácticamente sin efectos secundarios. (Ekström et. al. 1977).

Antes de prescribir consulte la página VIII, Ingreso 15 del
DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES
FARMACEUTICAS P.L.M., Ed. 29.

POSOLOGIA:

Tabletas.- Adultos y niños mayores de 7 años: 1 Tableta dos veces al día.

Solución.- Adultos y niños mayores de 7 años: 1 cucharada con 10 ml dos veces al día.

Niños de 2 a 7 años: 1 cucharadita con 5 ml dos veces al día.

Niños lactantes a 2 años: media cucharadita con 2.5 ml dos veces al día.

Si se quiere calcular la dosis según el peso se debe dar 25 mg por kg repartido en 2 tomas.

Cada 5 ml de la suspensión contiene: 200 mg de bacampicilina.

PRESENTACIONES:

Caja con 6 Tabletas en tira de aluminio.

Frasca para hacer 80 ml de suspensión. La presentación contiene una cucharita calibrada.

*Marca Registrada
Reg. 00370 S.S.A. 349 M Q1

I. MED. - IRE 9417 / J

Este medicamento es de empleo delicado.
Penglobe - bacampicilina
Investigación original de

ASTEA
MEXICO S.A.

INVESTIGACION CLINICA Y PATOLOGIA RESPIRATORIA*

FERNANDO CANO VALLE**

EL CONTEXTO en el que la investigación clínica es entendida por nosotros, incluye aquellos estudios de procesos fisiológicos, bioquímicos, patológicos o de la respuesta a una intervención específica en sujetos sanos o pacientes bajo tratamiento; así mismo, contempla estudios prospectivos controlados de medidas diagnósticas, profilácticas o terapéuticas en grupos de pacientes con el fin de demostrar una respuesta contra una variación biológica individual y estudios en los cuales las consecuencias de una medida específica profiláctica o terapéutica estén dentro de la comunidad.

Por lo tanto, la investigación que involucra a seres humanos puede ser definida como cualquier estudio dirigido al avance en el conocimiento biomédico, el cual no puede ser visto como un elemento de ensayo terapéutico o la práctica de la salud pública aisladamente, ya que incluye intervenciones o valoraciones físicas o psicológicas, generación, almacenamiento o análisis de datos que contienen información biomédica refe-

rente a la identificación de los individuos.

FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Esta suele llevarse a cabo mediante diversos caminos que esbozaré a continuación:

Cursos de especialización. Su objetivo fundamental es preparar especialistas en las distintas ramas de una profesión, al proporcionarles conocimientos amplios en una área determinada y adiestrarlos en el ejercicio práctico de la misma; el médico especialista, una vez cubiertos los créditos, recibe el diploma que presume un esfuerzo durante 4 u 8 semestres. En 1981, se encontraban vigentes en la UNAM 83 programas de especialización. De éstos, la Facultad de Medicina tiene 44, lo que representa el 53% del total de los programas, con 315 sedes en instituciones de salud y con un registro de más de 5,500 alumnos.

Respecto a la Neumología, en las 3 sedes oficiales del Sector Salud y UNAM, se encuentran inscritos actualmente 38 alumnos. La mayoría de los egresados

* Conferencia impartida en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

** Director del Programa Universitario de Investigación Clínica. U.N.A.M.

son certificados por el Consejo Nacional de Neumología y su actividad se realiza en el campo de la asistencia y eventualmente la docencia; en contadas ocasiones inicia labores de investigación bajo la tutela de un investigador, quien lo inicia en esta labor. Fortuitamente, durante la etapa formativa, el profesor o jefe del servicio, lo induce a colaboraciones en proyectos de investigación que si bien incrementan el nivel de conocimientos en algún área de la especialidad mediante un esfuerzo agregado, existe dentro de éste ciertas dosis de "autodidactismo", que deben hacernos pensar que aun antes de esta etapa, el médico debe estar en conocimiento y aplicación de la metodología científica, situación que no sucede con frecuencia, por lo que debe incluirse en los planes y programas de la formación de neumólogos, el contenido al respecto, como requisito para la especialidad.

Cursos de maestría y doctorado. Son los estudios de más alto nivel que ofrece la Universidad, tienen como eje el trabajo de investigación, el cual debe incrementarse en el nivel de especialización, hasta el nivel de doctorado en que la investigación sea original y con un alto grado de creatividad. Este concepto, vertido en la exposición de motivos del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UNAM, establece en esta forma el criterio de que los estudios de posgrado y la investigación, están indisolublemente ligados.

En relación al área biomédica, durante 15 años —de 1966 a 1981—, se graduaron en la Facultad de Medicina —la principal dependencia universitaria, for-

madora de recursos humanos para la salud— 49 maestros y 17 doctores en ciencias médicas, de ellos 4 en el área de la Neumología.

Hacer juicios con base en cifras exclusivamente, es inadecuado, ya que sólo expresan, según nuestro criterio, el producto terminal escaso o no; sin embargo, nos permite obtener el conocimiento de la restringida formación de Maestros y Doctores en Medicina Clínica en la UNAM; situación que ha inducido a la reflexión, análisis y mecanismos académicos de solución para un futuro inmediato por parte de las autoridades universitarias.

Otro elemento que podría tomarse en consideración para consolidar este criterio, es la producción científica mediante el análisis bibliométrico que identifica al científico, grupo de investigadores e institución a la que pertenece, y así, reforzar el diagnóstico sobre esa situación actual de la investigación clínica, y de ahí su relación con la neumología.

Para poder determinar la producción científica de los latinoamericanos en el extranjero, se hizo una revisión por la doctora Ma. Elisa Celis de los volúmenes de Bibliografía Latinoamericana publicadas por el Centro de Investigación Científica y Humanística, correspondientes a los números 1 y 2 de 1980 y 1 de 1981, en donde están compilados 5,790 artículos publicados por latinoamericanos, en cerca de mil quinientas revistas extranjeras; esta cifra es importante en sí, ya que aunque incompleta, debido a que la compilación se hace sólo de una fuente bibliográfica, da una idea bastante aproximada del volumen de la contribu-

ción latinoamericana a la investigación mundial; del total de trabajos 2,387 corresponden al área de la medicina. Es importante señalar, que, a pesar de que la bibliografía latinoamericana es multidisciplinaria, predomina el material de campos tan diversos como la medicina y la agricultura, en cambio, las humanidades están escasamente representadas debido a que los humanistas prefieren sus propios vehículos regionales para realizar sus publicaciones.

Con respecto a la producción de trabajo por los diferentes países latinoamericanos, México se encuentra en medio de la escala, precedido por Brasil y Argentina e inmediatamente después por Chile y Venezuela, con un total de 864 artículos, correspondiendo 246 a investigación clínica.

Con el fin de conocer la producción de investigaciones realizadas por latinoamericanos y publicada dentro de su región, se hizo la revisión de los volúmenes de Periódica del CICH, números 1 al 4 de 1980 y 1 y 2 de 1981, en ellos están compilados 8,973 trabajos de los cuales México publicó 1,947, y de éstos el 38% corresponden a investigación clínica.

Este análisis bibliográfico nos ha permitido identificar los núcleos más activos en investigación clínica, y que son el IMSS, específicamente el Hospital General, el Hospital de Pediatría y el Departamento de Investigación Científica del Centro Médico Nacional, el Centro Médico La Raza y la Unidad de Investigación de Occidente. De las instituciones Descentralizadas, el Instituto Nacional de

la Nutrición y el Instituto Nacional de Cardiología; de la SSA, el Hospital General de México y el Hospital Infantil. Es necesario mencionar que la UNAM es la Institución con mayor número de publicaciones, sin embargo, no así de investigación clínica, en esta área sólo la Facultad de Medicina y el Instituto de Investigaciones Biomédicas la realizan.

Las publicaciones en el campo de la Neumología, representan un precario esfuerzo de los especialistas o investigadores en esta disciplina; en el material revisado encontramos 48 investigaciones en México y 18 publicaciones realizadas en el extranjero.

Así, ante esta situación general, y específica respecto a la neumología, la reflexión ha ido en torno al concepto de que el medio académico que debe caracterizar a las escuelas de medicina y a los hospitales de enseñanza que es donde se forma el neumólogo, debe estar dado por el esfuerzo de ofrecer toda la información necesaria para tratar pacientes propiamente, y enseñar a los estudiantes cómo hacerlo.

Una escuela de medicina debe estructurarse sobre la base de hospitales de enseñanza, en donde el concepto de investigación-enseñanza y asistencia médica, tengan una importancia similar y se beneficie uno de otro.

La mejor atención médica ocurre en los sitios en donde la adecuada enseñanza e investigación se llevan a cabo; la mejor investigación clínica se desarrolla en donde existen una enseñanza y asistencia médica desarrolladas; mantener la eficiencia en las tres áreas y su interacción, es mantener el nivel de excelencia.

Los siguientes pasos a la reflexión, sobre esta problemática, han sido el análisis y establecimiento de mecanismos de vinculación entre las Instituciones de Salud y la Universidad. El 29 de octubre de 1981, el Rector de la Universidad Nacional Autónoma de México, emitió el acuerdo de creación del Programa Universitario de Investigación Clínica, una vez que plantea como necesaria la organización de la Investigación Clínica con una concepción integral de los problemas de la salud entre los que cabe resaltar en orden prioritario: la detección de enfermedades de mayor incidencia y la consecuente estructuración de los diversos niveles de asistencia, así como la integración de otros medios para lograr la salud. Asimismo la Universidad ha conjuntado en sus diversas dependencias académicas, una importante capacidad de investigación en el área de la salud tanto por lo que respecta a sus recursos humanos, como a sus instalaciones y equipo y constituye por ello una parte sustancial de la infraestructura científica y tecnológica de México en esta materia; al reconocer que la Universidad cuenta con una infraestructura adecuada que sumada a las de las instituciones públicas del Sector Salud, puede promoverse importantemente en la formación de personal altamente calificado que el país requiere para realizar tareas de investigación clínica, así como para el estudio y solución de problemas nacionales, en los que aborden temas de estudio con la participación de manera integrada y articulada de investigadores de diferentes disciplinas. El objetivo fundamental del programa es vincular esfuer-

zos universitarios a las necesidades que el país establece como prioritarias en sus planes de desarrollo, con las instituciones que participen en la solución de problemas de salud.

Algunas de las primeras acciones del programa ya han incidido en la neumología, la primera de ellas es la colaboración estrecha en la consolidación de la unidad de investigación de este mismo Instituto, en donde, mediante la decidida participación del cuerpo directivo y de un grupo de investigadores que durante meses han venido trabajando en forma espontánea proyectos de investigación trascendentes, se podrá avanzar en el conocimiento de ciertas enfermedades que producen aumento de la colágena intersticial, como es la fibrosis pulmonar; la relación entre el contenido síntesis de colágena y celularidad en tejidos pulmonares, o el diseño experimental en el animal para identificar la biosíntesis de colágena, contenido de DNA y proteínas totales en fibrosis o enfisema pulmonar.

INVESTIGACIÓN INTERDISCIPLINARIA

El carácter interdisciplinario de esta y otras unidades que en próxima etapa iniciarán actividades, está fundamentado en la cooperación entre varias disciplinas o sectores heterogéneos de una misma ciencia, que llevan a interacciones reales y condicionan un enriquecimiento mutuo; así podrá incrementarse el conocimiento de problemas de salud importantes para nuestra población; dentro de éstas se inscriben los problemas de salud y medio ambiente; a propósito de este

tema, el Subcomité de Salud y Medio Ambiente integrado por el CONACYT, ha elaborado un documento en donde se expresan algunas líneas de investigación que deberían de apoyarse:

- La naturaleza y niveles de los agentes químicos o físicos que se encuentran en el ambiente en las áreas más contaminadas, o en las que planea el desarrollo de industrias, puertos industriales, minería, etcétera.
- Las concentraciones o niveles que estos agentes alcanzan, en los tejidos o líquidos biológicos, de los organismos expuestos a ellos.
- La química, la cinética y el metabolismo de los agentes, en los organismos empleados en estudios de evaluación de riesgos.
- El impacto biológico de la contaminación, utilizando como indicadores del deterioro de la calidad ambiental a organismos centinela adecuados.
- Los efectos indeseables para los ecosistemas y la salud humana que resultan de la exposición a tales agentes.
- Los mecanismos que participan en los procesos de deterioro de los organismos y de la salud humana.
- La sensibilidad de los sistemas de prueba utilizados en la evaluación de riesgos.
- Las interacciones entre los diversos agentes ambientales: químicos, físicos y biológicos.
- La relación entre los efectos biológicos y patológicos observados y los tipos y concentraciones de contami-

nantes ambientales a los que estén expuestos los organismos en estudio.

Estas investigaciones entre otras, deben permitir proponer recomendaciones acordes con la realidad, para resolver los problemas ambientales o para disminuir su impacto y, si la tecnología adecuada para lograrlo no existe, desarrollarla o adaptarla; así mismo deben promover el desarrollo de disciplinas desatendidas hasta el momento, por ejemplo, toxicología ambiental (ecotoxicología, genética toxicológica) epidemiología de enfermedades crónicas, medicina ocupacional, química ambiental, carcinogénesis, teratogénesis; apoyar la realización de nuevos proyectos relacionados con la salud y el medio ambiente con disciplinas fundamentales, como es la Inmunología. El impacto de esta rama de la ciencia en la práctica médica, se ha incrementado considerablemente en los últimos 20 años, en los inicios el enfoque inmunológico se dirigió a la producción de vacunas principalmente a continuación se agregaron los agentes inmunosupresores y el uso más racional de agentes terapéuticos.

La inmunología tiene una particular importancia en la neumología por la especial vulnerabilidad del pulmón a agresiones del medio ambiente como del medio interno, así, el estudio inmunológico en relación al asma, infecciones, alveolitis, se ha extendido hacia la patología oncológica, neumoconiosis y tuberculosis pulmonar, ha profundizado sobre mecanismos de defensa interactuando con otras ciencias como la Bioquímica o Biología Molecular, como es el caso del interferón descubierto en 1957 por Alick

Isaacs y colaboradores, esta proteína con poder antiviral y antitumoral, al cual se le han adicionado recientemente propiedades que confirman que la investigación biomédica básica es un elemento esencial y previo a la clínica. El estudio del interferón humano en el tratamiento de la hepatitis crónica B, prevención de rabia en monos expuestos al virus, en sarcoma osteogénico y otros ensayos terapéuticos que continúan en progreso, señalan que es claro que existen numerosas posibilidades para explotar el potencial clínico del interferón humano; sin embargo, hasta el momento no puede aceptarse tácitamente dentro de los recursos terapéuticos suficientemente sancionados, ya que existen aspectos técnicos aún no resueltos como sería el total conocimiento de la secuencia de aminoácidos y estructura de los interferones humanos o reconocer eficientemente el gene del interferón, su transcripción y traslación a células huésped; salvados, entre otros, estos obstáculos, las infecciones virales respiratorias causantes de alta morbilidad infantil, exacerbaciones en enfermos de enfisema, asma y bronquitis crónica, eventualmente el control de algunos tumores malignos bronquiales y la involucreción pulmonar en enfermedades sistémicas, hematológicas y linfoproliferativas, se verán notablemente alteradas en su evolución natural y susceptibles de control o curación.

Parece claro que un buen número de estas acciones encajan en grupos interdisciplinarios en donde el Instituto Na-

cional de Enfermedades Respiratorias tiene una decisiva participación.

Por último, desearía expresar alguna inquietud y tratar de transferirla a ustedes en relación a este tema de la investigación clínica y el neumólogo, como elemento activo.

Así como la Universidad ha reconocido la necesidad de estructurar la medicina de primer nivel asistencial que atiende las enfermedades más comunes, para lo cual se necesita del médico general de mayor competencia, también en la estructura de salud en el país es indispensable la formación de investigadores clínicos compenetrados de la conveniencia de realizar en forma agregada a la investigación, docencia y servicio en todos los niveles de la atención médica; es decir, romper esa separación entre la salud pública y la atención médica individual, mediante un incremento de investigación en áreas socioeconómicas, promoviendo la enseñanza en los tres niveles asistenciales de disciplinas fundamentales, entre ellas, Bioestadística Aplicada a la Salud, Epidemiología, Sociología, Administración Médica y Educación para la Salud.

El propósito es conformar una masa crítica de investigadores con compromiso social y concordancia que dirijan sus esfuerzos a la solución de las enfermedades respiratorias de gran significancia por su morbilidad y mortalidad. De ser así, nuestra participación como neumólogos y como clínicos tendrá mayor trascendencia.

MODELO PARA SIMULAR EL APARATO RESPIRATORIO EN LA ALTITUD DE LA CIUDAD DE MEXICO

BONFIGLIO MUÑOZ-BOJALIL,* RAMÓN BRENA,** RICARDO QUINTERO,** RAMÓN GONZÁLEZ,* SALVADOR CARRASCO* Y HÉCTOR TRUJILLO**

RESUMEN

Se exponen las características principales del modelo por computadora para simular el aparato respiratorio desarrollado por Dickinson, denominado genéricamente MacPuf.

Se explica por qué se trabaja con tres compartimientos y no con más, puesto que existen modelos que aceptan 25 compartimientos, pero los hacen muy lentos y de escasa a nula aplicación en enseñanza. Los tres compartimientos son ya bien conocidos: de a) unidad alvéolo-arterial "ideal", b) alvéolos ventilados sin perfusión y c) alvéolos perfundidos sin ventilación.

El modelo plantea el control neurogénico y toma en cuenta otro control más, el tisular.

La primera situación que se resolvió fue la de pasar al español las salidas. La segunda fue la de modificar las salidas gráficas para dar opción a que cupiesen todas las posibilidades. Se agregó otra

subrutina para disponer de los factores que se pueden cambiar desde el teclado, que son 30 en total.

En la actualidad se están modificando los parámetros para adaptar el programa al nivel de la ciudad de México, que se encuentra a 2,240 metros de altura (altitud media), con una presión barométrica de 584 Torr.

En adelante, se denominará al programa como MexPuf.

INTRODUCCIÓN

M AC PUF es el nombre de un modelo implementado en computadora para simular el sistema respiratorio en casi todos sus aspectos, esto es, ventilación, intercambio gaseoso en los pulmones, circulación de la sangre, tejidos, y varias cosas más y fue desarrollado originalmente por Christopher J. Dickinson, de la Universidad de MacMaster.¹

Este no es el único modelo en computadora de la respiración, o al menos de ciertas partes de ella. Los aspectos de respuesta ventilatoria a la presión parcial de CO₂ ya habían sido simulados en 1954,² en computadora analógica.

* División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Iztapalapa.

** División de Ciencias Básicas e Ingeniería. Universidad Autónoma Metropolitana.

Después, Kelman, West y otros implementaron modelos bastante exactos sobre intercambio gaseoso y ventilación pulmonares.^{3, 4} Sin embargo, hasta muy recientemente no se habían hecho intentos para unificar los distintos modelos parciales.

Un modelo que unifique varios parciales no es igual a la simple suma de éstos. En todo organismo viviente, la modificación de las condiciones en una de sus partes repercute en las demás de una manera sumamente compleja ya que la propagación de la perturbación se realiza muchas veces a través de varios caminos, ocasiona a su paso la generación de nuevos disturbios que interaccionan con el primero, presentándose una complicada retroinformación. Y esto es el supuesto de un solo disturbio original, si inciden varias combinadamente, tendremos la riqueza de acciones y reacciones que caracterizan a los seres vivos.

Por esto, sólo un modelo que integrara todos los principales elementos que intervienen en el intercambio gaseoso, tendría posibilidades de simularlo de manera realista.

El MacPuf fue diseñado con propósitos de enseñanza, investigación y práctica clínica. En enseñanza, el realismo en la simulación es indispensable para que el estudiante se sienta —y se encuentre— lo más cerca posible a un paciente real. En investigación, un modelo global completo, tiene la invaluable cualidad de que los resultados predichos por éste pueden ser cotejados con datos reales de personas reales.

Un modelo formado por varios submodelos interconectados es tan inexacto como la más inexacta de sus partes. Por esta razón, en el diseño del MacPuf se

buscó una cierta homogeneidad en la exactitud de los submodelos y la máxima simplicidad dentro de una exactitud razonable.

Por ejemplo, para los pulmones se podía haber usado el modelo de Kelman,⁵ de 25 compartimientos, que se basa en la distribución de frecuencia de los alvéolos con cada relación ventilación-perfusión, y que es de gran exactitud. Pero, por una parte, consume incomparablemente más tiempo de computadora —descartándose para propósitos de enseñanza— y, por otra, carece de sentido cuando el cálculo de intercambios gaseosos en tejidos es bastante menos exacto. En cambio, se utilizó el sencillo modelo de 3 compartimientos, con un compartimiento de intercambio ideal y dos parasitarios, uno de ellos en el lado del aire (espacio muerto) y el otro, en el lado de la sangre (admisión venosa), ya que este modelo ha probado ser suficientemente exacto para los propósitos que se tiene dentro de los recursos de computación disponibles.

DESCRIPCIÓN DEL MODELO

Con el MacPuf se describen los fenómenos transitorios o de adaptación, así como estados estables. Funciona razonablemente tanto dentro de pequeñas variaciones en el rango fisiológico, así como en condiciones extremas tales como asfixia, paro cardíaco, etc. Permite simular gran cantidad de experimentos y pruebas clínicas como ejercicio muscular, recolección de aire espirado en bolsa, etc.

El MacPuf maneja en total 120 parámetros con significado fisiológico; los 30 primeros se controlan sólo desde el tecla-

do. Los 90 restantes responden a los cambios en los anteriores, por lo que podemos visualizar un sistema con 30 entradas y 90 salidas (sin contar con las variables de control).

El modelo incluye una parte referente a ventilación, con un compartimiento alveolar ideal y además el espacio muerto. La ventilación es controlada, por una parte, por la respuesta nerviosa a la PO_2 y PCO_2 a partir de los registros de los quimiorreceptores; por otra parte, por el giro neurogénico central o intrínseco; en la ventilación resultante también intervienen las condiciones mecánicas en los pulmones, tales como la distensibilidad, etcétera.

Los primeros modelos de la respiración implementados en computadora fueron hechos en computadoras analógicas. Al pasar a la computadora digital, aún se tenía el paso anterior en mente y los modelos que se hicieron trataban de reducir al mínimo el intervalo de iteración, condición indispensable para tener cierta exactitud en la solución numérica de ecuaciones diferenciales. Esta idea llevaba a intervalos de iteración del orden de las centésimas de segundo (tiempo simulado) pues se obtenía la respuesta del sistema "punto a punto".

El MacPuf introdujo otra forma de ver la cosa. Su intervalo de iteración es de 10 segundos (cambiable). Con un intervalo de este orden de magnitud es imposible pensar en una simulación "punto a punto", pues en esos diez segundos pueden ocurrir varias respiraciones completas; de hecho, el modelo considera como valor normal de la frecuencia respiratoria 12.8 ciclos por minuto (cambiable), de donde resulta que en una sola itera-

ción se dan más de cuatro respiraciones completas.

Cada iteración, es una vuelta completa al programa principal, calculándose en este recorrido todos los valores correspondientes a un instante determinado. En muchos de los parámetros se "mezcla" el nuevo valor calculado con el valor anterior por medio de una función de "amortiguamiento" que suaviza los cambios bruscos aproximando en cierta forma el comportamiento dinámico de las ecuaciones diferenciales. Esta función de amortiguamiento, por otra parte, ayuda en gran medida a la estabilidad del modelo.

Es más, la exactitud de los transitorios no afecta los estados estables alcanzados; en efecto, los estados estables son determinados por los 30 parámetros que sólo se varían desde el teclado, o sea que dados los valores de estos 30 parámetros, independientemente de cual haya sido el estado anterior, los valores del resto de los parámetros se aproximarán asintóticamente a dicho estado estable determinado.

El circuito sanguíneo cuenta con un compartimiento arterial, otro, tisular, donde se consideran los metabolismos aeróbico y anaeróbico, incluyendo un umbral para "disparar" este último; otro compartimiento, venoso, donde se aplica un retraso que resume los efectos retardados en todo el organismo y otro compartimiento, capilar pulmonar; además, un flujo de admisión venosa. También se cuenta con circulación cerebral.

El MacPuf simula una frecuencia de respiración distinta a la de su ciclo de iteración tomando en cada ciclo la fracción o múltiplo de las cantidades de gas

plana y una pequeña variación en los contenidos, p. ej., como resultado de una admisión venosa acarrea una variación grande en las presiones parciales.

La SR. MINIT inicializa los parámetros y es en primera instancia donde se pueden modificar valores para adaptarlos a las condiciones locales. La SR.

DEATH y SYMPT buscan síntomas y condiciones letales.

Dentro de las SR auxiliares, varias se dedican a experimentos especiales: BAGER permite hacer experimentos con bolsa tales como: coleccionar el aire espirado y analizarlo, respirar de la bolsa, poner absorbedor de CO₂, y varias cosas más.

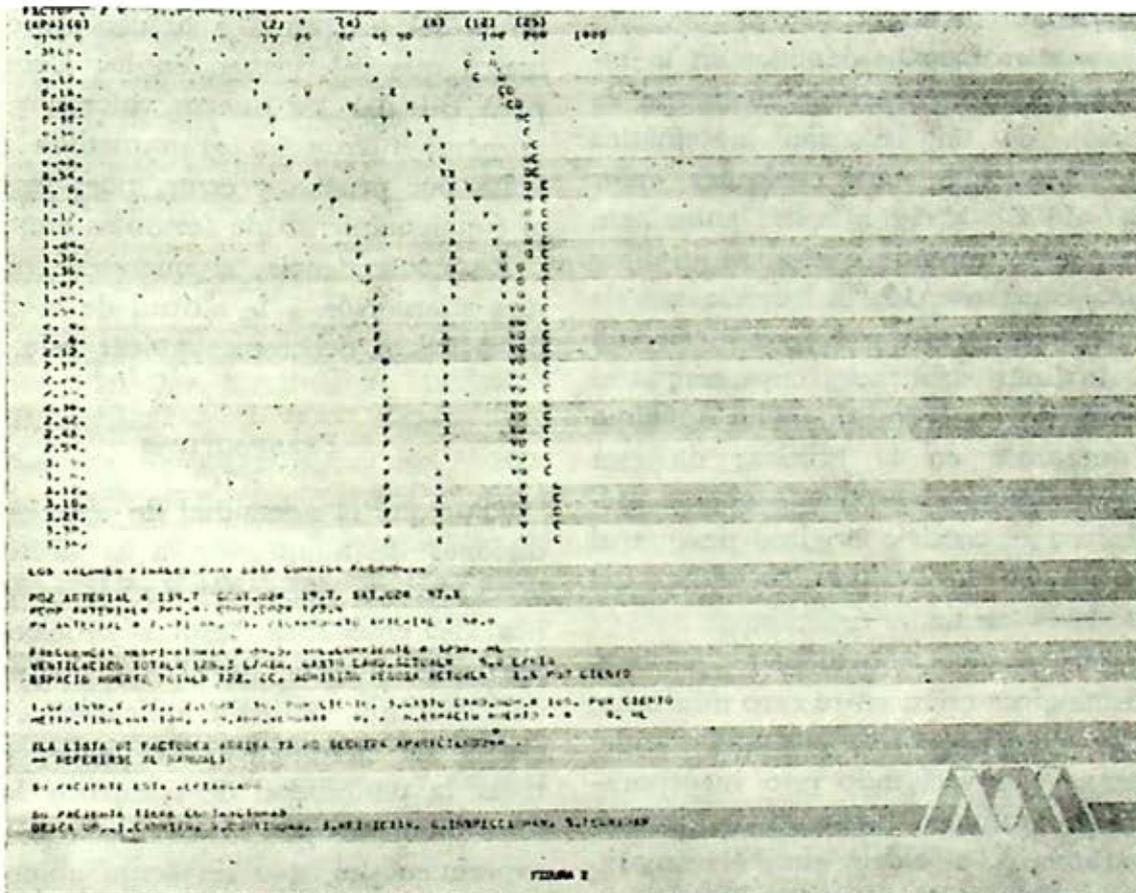


FIG. 2. Salida gráfica del programa, versión en español. Al "sujeto" se le da a inhalar una mezcla gaseosa con 30% de CO₂. Al comparar con la figura 1, se pueden apreciar los valores iniciales, así como los cambios que sufren la ventilación (V), la frecuencia respiratoria (F), la PaCO₂ (c), la PaO₂ (O) y el bicarbonato (X). Además, el programa envía mensajes de "urgencia" tales como los que aparecen en los dos renglones previos al final de la figura.

CONST calcula parámetros intermedios y valores constantes en una corrida. La SR DELAY introduce un retraso en el lado venoso que agrupa todos los efectos retardados en la circulación sanguínea.

CLIN1 ofrece varios pacientes preestablecidos para experimentar con ellos; CLIN2 permite insertar resultados de pruebas de función y crear sujetos arbitrarios.

CAMBIOS REALIZADOS AL PROGRAMA

El trabajo de adaptación y desarrollo del modelo de Dickinson en las condiciones de la ciudad de México tiene múltiples aspectos. En primer lugar realizamos la traducción de letreros y comentarios al español; sólo de esta manera se podría aplicar el propósito del MacPuf para enseñanza.

También realizamos cambios en la salida gráfica del MacPuf, mediante la aplicación de una función matemática $x/(X + k_1)$, que para cualquier valor positivo de x nos da un valor entre cero y uno. Se comprende que al multiplicar por una constante, k_2 , la función nos da un valor entre cero y K_2 , es decir, un intervalo finito arbitrario, cuya amplitud se fijará de acuerdo al ancho máximo que queramos en la gráfica; de este modo se elimina el problema que se presentaba en el modelo original de que al crecer mucho los valores se salían del rango de la escala.

Por otra parte, como todos los parámetros fisiológicos están entre cero e infinito, todos se pueden graficar por más grandes que sean; aprovechando esto incorporamos al programa la facilidad de graficar un parámetro a elegir por el usuario entre los 120 que maneja el modelo.

Otra ventaja más de este tipo de escala es que se observan bien las variaciones en la parte cercana al cero.

Se puede variar la presión barométrica (factor 13) y así alcanzar la presión de la ciudad de México; sin embargo, en el modelo sólo se considera la adaptación del orden de horas, a lo más, ante cambios bruscos de presión. Los fenómenos de adaptación en lapsos mayores, ta-

les como los cambios de concentración de hemoglobina o 2' 3' DPG, o muchos otros parámetros, se alteran en los lugares de cierta altitud y esto no se prevé en el programa. En la subrutina MINIT se suministran los valores de inicialización de parámetros. Este es el siguiente nivel donde se puede introducir cambios con base en datos experimentales; pero a lo largo del programa aparecen varios números que intervienen en los algoritmos para calcular los nuevos valores, y estos números fueron en gran medida calculados por prueba y error, pues modulan el funcionamiento de fórmulas empíricas.

En consecuencia, si queremos obtener una adaptación a la altitud de la ciudad de México, deberemos atacar este nivel.

PERSPECTIVAS

¿Por qué la necesidad de obtener condiciones de adaptación a la altitud de la ciudad de México? En las aplicaciones de enseñanza resulta suficiente la aproximación que dá el modelo original de Dickinson, pero en aplicaciones clínicas y de investigación es indispensable tener la posibilidad de comparar los valores predichos por MacPuf con los datos experimentales, que se piensa obtener en la ciudad de México. Esto, en función de las perspectivas de trabajo que hoy se visualizan.

a) Enseñanza

Se piensa utilizar el MacPuf como auxiliar en la enseñanza, tanto en ingeniería biomédica como en medicina, pues permite al alumno hacer con el sujeto experimentos hasta letales, sin que se ten-

ga que hacer otra cosa para reparar esta "muerte" que pedir otro sujeto inicial.

b) *Investigación*

Dentro de la investigación tenemos la posibilidad de desarrollar o probar distintos modelos parciales; p.ej., de la circulación en las arterias, o el intercambio gaseoso en los tejidos, etc. insertando dichos modelos parciales en el sitio apropiado y observando el funcionamiento global, con lo cual se obtiene la única prueba verdaderamente realista y verificable en los hechos.

c) *Aplicaciones clínicas*

En cuanto a las aplicaciones clínicas, sin pretender ser exhaustivos, proponemos las siguientes:

Validación de diagnósticos. En el modelo se insertan las características de la enfermedad y los datos del paciente (el MacPuf ofrece varios pacientes preestablecidos) y se verifica si coinciden los comportamientos.

Simulación de medidas terapéuticas. Introduciendo los datos del estado de un determinado paciente, se pueden ensayar en el modelo varias opciones terapéuticas y ver cuál es la respuesta, contando así con un criterio objetivo adicional para decidir las medidas a tomar, y reduciendo en mucho los riesgos en la elección.

Medición indirecta de parámetros internos del paciente. Un problema tecnológicamente difícil de resolver es el de la medición no invasiva de parámetros tales como PO_2 , PCO_2 y pH. Se puede "dar la vuelta" al problema valiéndose de una aplicación en tiempo real de un MacPuf modificado. Se tomarían registros exter-

nos (no invasivos) de algunos parámetros con los transductores apropiados y por medio de convertidores A/D se suministran como datos de entrada a la computadora empleada. Con base en estos valores se determinan los parámetros internos de interés. Nótese que no se trata de simples operaciones aritméticas o fórmulas que relacionen los parámetros medidos con los calculados, pues los estados anteriores también intervienen, por lo menos cuando los efectos transitorios son de consideración.

En este tipo de aplicaciones resaltan algunas cualidades del MacPuf principalmente el intervalo grande de iteración que economiza mucho tiempo de computación, lo cual es importante, sobre todo si se toma en cuenta que en tiempo real lo natural es utilizar una máquina pequeña.

Es en estos sentidos por donde pensamos proyectar esta investigación, que apenas está en sus inicios.

Con el paso del tiempo, a este programa le llamaremos MexPuf.

REFERENCIAS

1. Dickinson, C J: A computer model of human respiration. University Press. Baltimore, Maryland, USA, 1977.
2. Grodins F S, Gray J S, Schroeder K R, Norins, A L y Jones R W: Respiratory responses to CO_2 inhalation. A theoretical study of non-linear biological regulator. *J Appl Physiol*, 7: 282-308, 1954.
3. Kelman G R: A new lung model: An investigation with the aid of a digital computer. *Comput Biomed Res*, 3: 241-248, 1970.
4. West J B: Ventilation-perfusion inequality and overall gas exchange in computer models of the lung. *Resp Physiol*, 7: 88-110, 1969.
5. Kelman G R: Calculation of certain indices of cardiopulmonary function using a digital computer. *Resp Physiol*, 1: 335-343, 1966.

DUNNICK NR, IHDE DC, JOHNSTON-
EARLY A: *Abdominal CT in the evaluation of small cell carcinoma of the lung.* AJR, 133: 1085, 1979.

Se realizó tomografía computada abdominal superior a 45 enfermos con carcinoma pulmonar de células pequeñas probado por biopsia, no tratado. Se encontró evidencia de metástasis en 16 (36%); el sitio más frecuente fue el hígado (27%), la sensibilidad fue de 88% y la especificidad de 94%, al compararse con resultados de biopsia. Se encontraron metástasis retroperitoneales en siete (16%).

EL EDITOR.

HETEROGENEIDAD EN LA HISTORIA NATURAL DE LA ALVEOLITIS ALÉRGICA EXTRÍNSECA

M. SELMAN,* R. CHAPELA,* F. TORRES CALLEJA,* N. BARQUÍN*
Y L. TERÁN**

RESUMEN

La alveolitis alérgica extrínseca, enfermedad pulmonar difusa provocada por la inhalación de partículas orgánicas, se caracteriza por una inflamación de predominio mononuclear que compromete bronquiolo, alvéolo e intersticio. En general se considera que las formas agudas y subagudas son relativamente benignas y que basta con evitar la exposición al antígeno y usar corticosteroides por períodos relativamente cortos para que el paciente cure. Sin embargo, el análisis

de 50 casos a los que hemos seguido por tiempos prolongados en estos últimos 4 años sugiere que esta observación no es exacta. El 20% de los pacientes evolucionó hacia la fibrosis pulmonar difusa; un 35% mejoró clínicamente, pero quedó con lesiones residuales funcionales y/o radiológicas y sólo el 45% de ellos fue dado de alta por curación. En este trabajo presentamos 3 casos que evolucionaron de maneras diferentes y se proponen algunos mecanismos que pudieran explicar este fenómeno.

INTRODUCCIÓN

La alveolitis alérgica extrínseca (AAE) es una enfermedad pulmonar bilateral y difusa provocada por la inhalación de partículas orgánicas y que compromete bronquiolo, alvéolo e intersticio.^{1,2}

Diferentes estudios realizados en humanos y animales experimentales han demostrado que la inflamación del pa-

rénquima, característica de esta enfermedad se debe fundamentalmente a una respuesta inmune alterada en la que participan la formación local de complejos inmunes y la presencia de linfocitos T sensibilizados en contra del antígeno.³⁻⁷

Hasta hace algunos años la AAE se consideraba una entidad nosológica relativamente inocente y la idea generalizada en relación al pronóstico era que evitando la exposición al antígeno y usando corticoides por períodos relativamente cortos, el enfermo curaba. Sin embargo,

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, D. F. (Programa Universitario de Investigación Clínica, UNAM).

** Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D. F.

el análisis de 50 casos a los cuales hemos seguido por tiempo prolongado en estos últimos cuatro años, muestra una imagen totalmente diferente.³² Aproximadamente el 20% evoluciona de manera irreversible a la fibrosis pulmonar difusa, a pesar de las medidas terapéuticas utilizadas y los hallazgos histológicos en las etapas terminales son prácticamente indistinguibles de los de la fibrosis pulmonar idiopática.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1. Masculino de 17 años de edad con el antecedente de poseer palomas y pericos australianos desde un año antes de su ingreso. Su sintomatología se inició 4 meses antes de la primera consulta en el INER y se caracterizó por disnea de esfuerzo progresiva hasta hacerse de reposo, tos con expectoración mucosa y compromiso del estado general

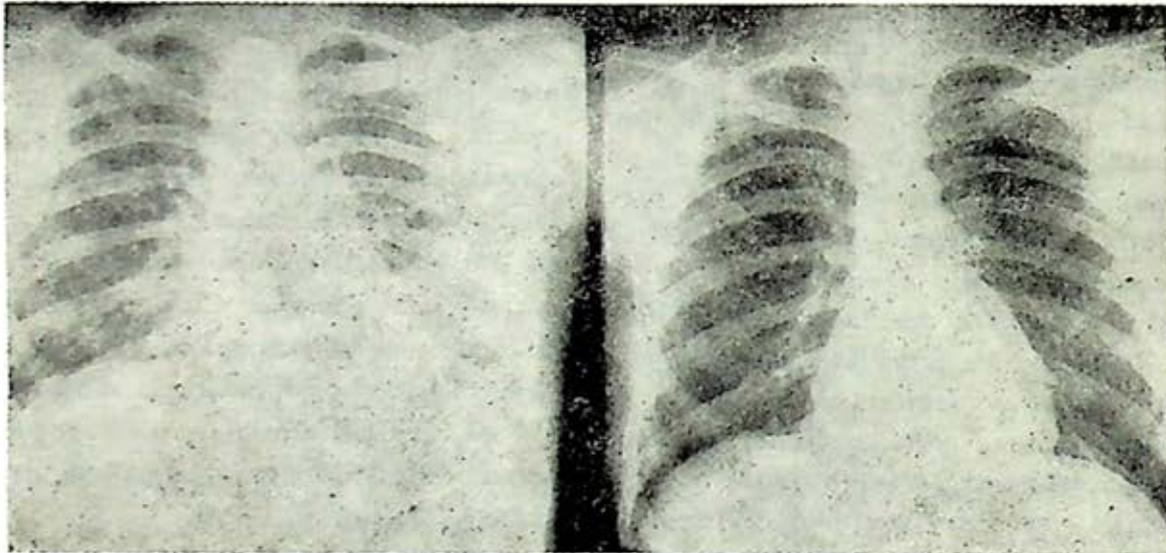


FIG. 1. *Caso 1.* Ver presentación de casos.

Alrededor del 35% de los pacientes mejoran clínica y funcionalmente, pero quedan con lesiones residuales de diverso grado, que son más aparentes en el estudio de la mecánica ventilatoria.

Solamente en un 45% de los casos, los estudios de control a los dos años no muestran ningún dato de anormalidad. En el presente trabajo se muestran tres casos que ilustran la heterogeneidad de este padecimiento y adicionalmente se proponen mecanismos que pudieran explicar este fenómeno.

con adinamia, hiporexia y baja de peso no cuantificada. Ingresó el 27 de noviembre de 1979, con signos clínicos de insuficiencia respiratoria grave confirmada por gasometría arterial que mostró una PaO_2 de 40 mm. de Hg e hipocapnia. En la radiografía de tórax se observaron imágenes reticulonodulares del predominio nodular y micronodular y datos moderados de hipertensión arterial pulmonar (Fig. 1, izq.).

No pudieron realizarse pruebas funcionales respiratorias en su ingreso dadas

las condiciones clínicas del paciente. Los únicos hallazgos anormales de laboratorio fueron aumento de los niveles séricos de IgG e IgE, factor reumatoide positivo, antiestreptolisinas elevadas y presencia de anticuerpos séricos precipitantes contra antígeno aviarjo.

Desde el ingreso al Instituto y aún antes de hacer el diagnóstico y decidir el esquema terapéutico, el paciente comenzó a mejorar de manera notoria. Inició tratamiento con esteroides el 17-XII-79 y las pruebas funcionales respiratorias realizadas 10 días después (Tabla 1, caso 1) mostraron alteraciones funcionales de tipo restrictivo con vías aéreas normales; hipoxemia moderada que empeoraba con el ejercicio, cortocircuitos y au-

mento del espacio muerto. La evolución clínica fue muy satisfactoria y se dio de alta asintomático en febrero de 1980. Su último control radiológico (Fig. 1, derecha) y las pruebas funcionales respiratorias realizadas el 29-I-82 (Tabla 1, caso 1), son normales.

Caso 2. Paciente masculino de 25 años con el antecedente de cuidar palomas por 4 meses antes del inicio de su sintomatología, la que consistió fundamentalmente en disnea progresiva de esfuerzo, tos con expectoración mucosa, astenia, hiporexia y baja de peso no cuantificada. La exploración física en su ingreso reveló la presencia de estertores crepitantes y subcrepitantes basales bilaterales con

TABLA 1

	<i>Caso 1</i>		<i>Caso 2</i>		<i>Caso 3</i>	
	27-XII-79	29-I-82	11-VIII-78	27-XI-81	3-XI-77	30-III-81
Capacidad pulmonar total	67%	92%	67%	82%	—	64%
Capacidad vital	56%	90%	48%	63%	71%	61%
Distensibilidad P. específica	48%	111%	46%	60%	—	62%
Presión de Retracción elástica	115%	102%	128%	133%	—	215%
Conductancia específica	151%	120%	87%	76%	—	123%
VF 50	111%	107%	58%	78%	38%	23%
Espacio muerto funcional/AC	45%	35%	47%	48%	50%	51%
PaO ₂ reposo	57 mmHg	70 mmHg	50 mmHg	72 mmHg	60 mmHg	53 mmHg
PaO ₂ ejercicio	50 "	75 "	44 "	58 "	54 "	50 "
PaCO ₂ reposo	27 "	30 "	32 "	27 "	27 "	34 "
PaO ₂ +O ₂ 100%	242 "	343 "	315 "	356 "	306 "	269 "

Las mediciones fueron realizadas en la ciudad de México (presión atmosférica 584 mmHg).

Los valores expresados en porcentaje, se refieren a la relación entre el valor obtenido y el valor teórico normal, siendo lo normal en nuestra población 100 ± 10%.

disminución de la movilidad torácica, reforzamiento del segundo tono pulmonar y ligera cianosis distal. Resto de exploración sin datos de importancia para su padecimiento. La radiografía de tórax mostró imágenes reticulonodulares bilaterales apicales y basales de predominio basal y signos compatibles con hipertensión arterial pulmonar (Fig. 2, izq.).

ra 2 (derecha) y en la tabla 1, caso 2, 27-XI-81, el paciente quedó con lesiones residuales.

Caso 3: Femenina de 25 años de edad; ingresa en octubre de 1977, con el antecedente de contacto directo con palomas desde 7 meses antes de iniciar su padecimiento, el que se caracterizó por disnea

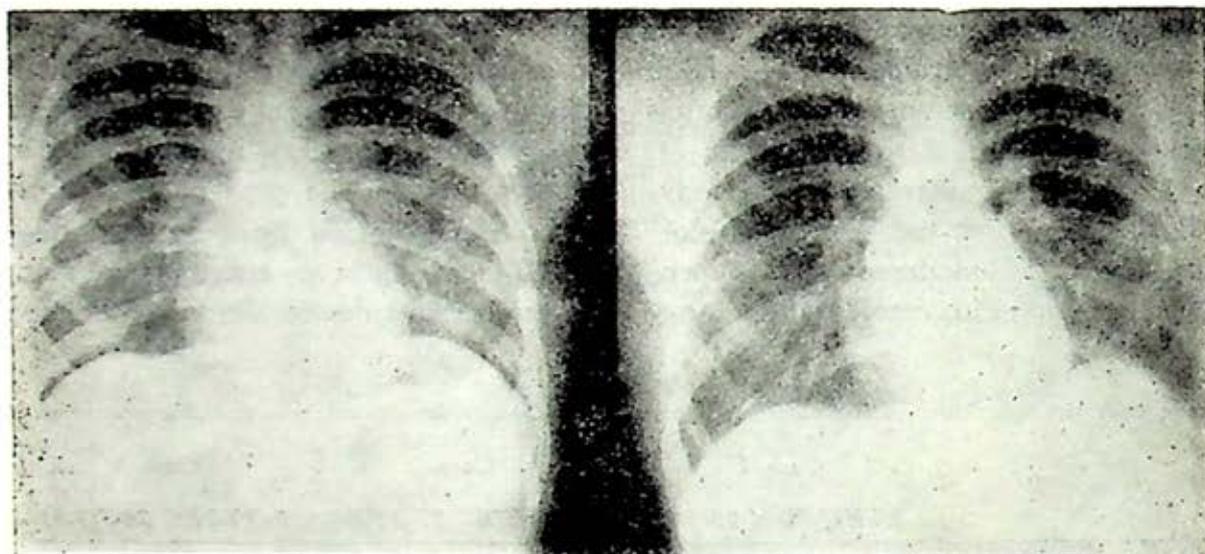


FIG. 2. *Caso 2.* Ver presentación de casos.

Las pruebas funcionales respiratorias mostraron en la mecánica ventilatoria una alteración mixta de predominio restrictivo (Tabla 1, caso 2, 1-VIII-78). En intercambio gaseoso se apreció hipoxemia moderada que aumentaba con el ejercicio, incremento del espacio muerto y cortocircuitos. En sus exámenes de laboratorio destacaron hipergammaglobulinemia a expensas de IgG y presencia de anticuerpos específicos contra antígeno aviario. Desde el inicio del tratamiento pudo apreciarse una notable mejoría clínica y tres meses después el paciente estaba asintomático y asignológico; sin embargo, como puede apreciarse en la figu-

de esfuerzo progresiva hasta hacerse de pequeños esfuerzos, tos seca, baja de peso de 3 kg. en dos meses y febrícula vespertina. En la exploración de tórax se encontró la presencia de estertores crepitantes basales bilaterales. El resto de la exploración no demostró alteraciones relevantes. En la radiografía de tórax se observan imágenes micronodulares bilaterales fundamentalmente en los 2/3 inferiores de ambos campos pulmonares, con tendencia a confluir en la región paracardíaca izquierda (Fig. 3, izq.).

Las pruebas funcionales respiratorias mostraron (Tabla 1, caso 3, 3-XI-77, una disminución moderada de la capacidad

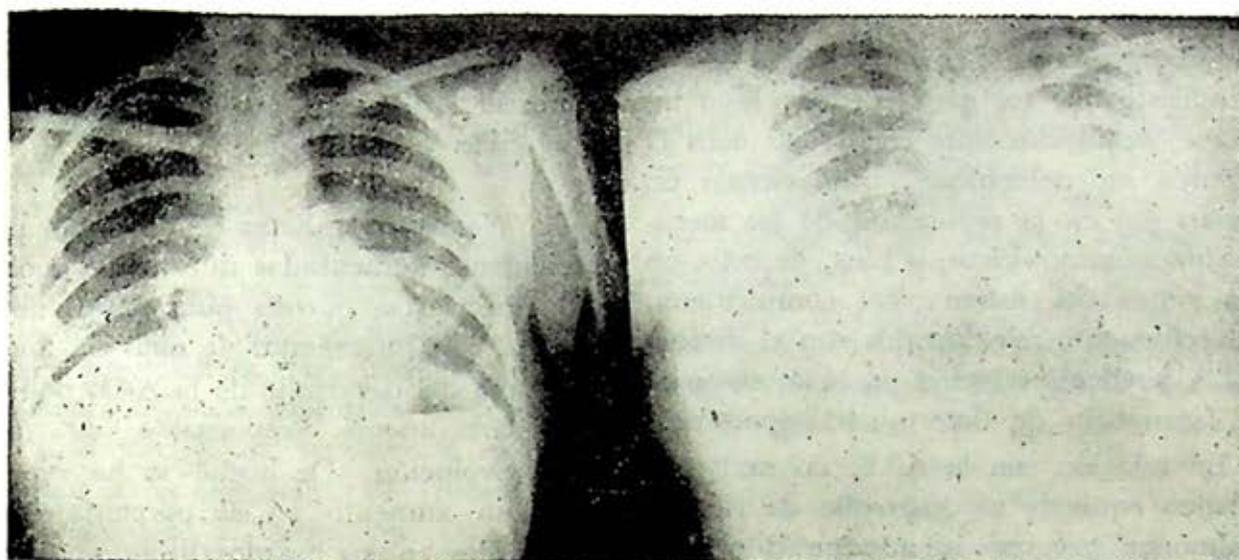


FIG. 3. Caso 3. Ver presentación de casos.

vital, con alteración importante en el flujo de las vías aéreas periféricas. Hipoxemia ligera que se exacerbaba con el ejercicio, cortocircuitos y distribución irregular del aire inspirado. En los estudios de laboratorio destacaron la presencia de anticuerpos séricos precipitantes contra antígeno aviario, elevación de la IgG y factor reumatoide positivo. Quince días después de la biopsia pulmonar a cielo abierto, inicia tratamiento con prednisona 1 mg. por kg. por día. A pesar del tratamiento instituido y el alejamiento del antígeno, la paciente empeoró progresivamente tanto desde el punto de vista clínico como radiológico (Fig. 3, derecha) y las pruebas funcionales respiratorias realizadas el 30-III-81 (tabla 1, caso 3) confirmaron el deterioro funcional.

DISCUSIÓN

El análisis de múltiples estudios de investigación realizados en patología humana y modelos experimentales, permiten proponer algunos mecanismos que

posiblemente estén involucrados en la pérdida del control de una respuesta biológica apropiada ante un agresor.

I. Predisposición genética

A) Sistema HLA. El estudio fenotípico del sistema de histocompatibilidad principal es una de las formas en las que en la actualidad se analiza la participación genética en la predisposición a desarrollar cierto tipo de enfermedad, ya sea con una asociación positiva (gen facilitador) como en el caso de la espondilitis anquilosante (HLA B27)⁸ o asociación negativa (gen protector) como se ha descrito en la diabetes juvenil (HLA B7).⁹ Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la asociación enfermedad-sistema HLA,^{10,11} como por ejemplo el que la estructura del antígeno HLA puede ser idéntico o muy parecida a la del antígeno agresor o proveer un sitio de receptor membranal para éste. En algunos casos, los antígenos HLA pueden

presentar reacción cruzada con algunos anticuerpos específicos. También se ha propuesto que los genes de respuesta inmune localizados muy cerca del locus D pueden ser defectuosos, produciendo un desarreglo en la regulación de los mecanismos inmunológicos, o bien, defectos en los genes del sistema del complemento estrechamente relacionados con el sistema HLA pueden traducirse en el aumento de la frecuencia de determinado fenotipo.

En relación con la AAE, un mal pronóstico equivale al desarrollo de fibrosis pulmonar progresiva; aunque diferentes observaciones sugieren que factores genéticos pueden contribuir a la susceptibilidad y/o curso clínico de algunos tipos de fibrosis, los resultados en relación con el sistema HLA son contradictorios y de ninguna manera concluyentes.¹²⁻¹⁴

II. Factores adquiridos y/o multifactoriales

A. Presencia de determinadas poblaciones celulares facilitadoras de la fibrogenesis.

1. En la literatura han surgido datos que sugieren que enfermedades de este tipo pueden ser predispuestas por la presencia de subpoblaciones de linfocitos T que reconocen como extraña a la colágena.¹⁵ Recientemente se ha descrito una asociación estadísticamente significativa entre artritis reumatoide-HLA DW4 y linfocitos anticolágenos tipo II.¹⁶ Un estudio realizado por nuestro grupo demuestra que este mismo fenómeno sucede en algunos casos de lesión pulmonar experimental.¹⁷ De esta manera podría inferirse que la presencia de linfoci-

tos T anticolágena en el parénquima pulmonar de algunos pacientes con AAE, ejercería un efecto facilitador hacia la progresión y la fibrosis.

2. *Neutrófilos.* Estas células están notablemente aumentadas durante la evolución de ciertas fibrosis pulmonares difusas.^{18, 19} El incremento de ellas en alguna etapa del desarrollo de la AAE podría ser parcialmente responsable de una mala evolución. De hecho se ha reportado un aumento en el porcentaje de neutrófilos en los lavados bronquioalveolares de pacientes con AAE. Tres características de su potencial inflamatorio son particularmente atractivas para el análisis de su participación en estos procesos: 1) Produce una proteasa neutra que destruye entre otras moléculas a fibronectina,²⁰ una glucoproteína de superficie celular fundamental para las relaciones célula-célula y célula-matriz.²¹ Una alteración en esta glucoproteína puede ser responsable de la notable desorganización observada en esta enfermedad y eventualmente de la secreción de colágena en sitios equivocados; 2) produce colagenasa principalmente afín por colágena tipo III (15:1 en comparación con colágena I),²² lo cual podría explicar en parte el desorden característico de esta proteína en los procesos fibrosantes, especialmente en el sentido de una disminución selectiva de colágena tipo III; 3) libera radicales libres de O₂,²³ situación que no parece modificarse con el uso de corticoides. A esto puede deberse, cuando menos parcialmente, la autoperpetuación del fenómeno inflamatorio aun en ausencia del antígeno.

3. *Fibroblasto*. El fibroblasto del intersticio alveolar es una célula que desempeña un papel crítico en el mantenimiento de la estructura y función del parénquima. Estudios realizados *in vitro* demuestran que bajo condiciones microambientales estables, controla rígidamente la cantidad y tipo de colágena secretora,²⁴ situación que se modifica dramáticamente cuando se altera el medio.²⁵ La disminución de sustancias que estimulan a la adenilciclasa²⁶ (prostaglandinas del tipo E, adrenérgicos), el aumento o eliminación inapropiada de aquellas que estimulan a la guanilciclasa (prostaglandinas F₂alfa, acetilcolina) o la aparición de componentes inflamatorios²⁶ o séricos, se podrían traducir en una excesiva producción de colágena o en un cambio del tipo de colágena sintetizada que parecen ser las características bioquímicas de las enfermedades fibrosantes. No es remoto que esta situación hipotética ocurra *in vivo*, dado que por lo menos un 20% de los pacientes con AAE cursan con bronquio y bronquioloespasmo y algunas de las sustancias bioactivas que parecen inhibir la síntesis de colágena son las que regulan el tono del músculo liso.

B. *Presencia insospechada o consciente del antígeno.*

Se ha observado que la inhalación sostenida del antígeno lleva a una forma crónica de AAE,^{1, 27} caracterizada por fibrosis progresiva. Si no se ha identificado al antígeno, las probabilidades de que el paciente siga inhalándolo en forma prolongada es obviamente alta. Ocurrirá lo mismo si el antígeno ha sido

identificado, pero el paciente no quiere o no puede evitar la exposición (no se deshace de sus palomas o no puede dejar de trabajar con bagazo).

C. *Suma de un segundo agresor no identificado.*

Diversas líneas de investigación experimental sugieren que añadir un segundo agresor en un tiempo apropiado empeora notablemente las alteraciones pulmonares generadas por el primero.²⁸ Nosotros hemos observado que la inyección de una dosis única de 5 mg. de Paraquat por kg. de peso i.p. en ratas, es seguida de mínimos cambios pulmonares. Si se añade simultáneamente inhalación de O₂ a 70-75% se produce inflamación multifocal y grave dilatación de espacios aéreos distales, con cambios en el contenido de colágena.²⁹

Aunque en humanos y animales experimentales existen pruebas de que en algunos casos fue necesaria la presencia de un segundo agresor para que el antígeno produjera la enfermedad,^{30, 31} no se tienen datos que confirmen que un segundo agresor perpetúe la alveolitis y produzca fibrosis.

D. *Uso de corticoesteroides en dosis o tiempo insuficiente.*

Los pacientes con AAE deben ser tratados con prednisona o su equivalente a razón de 1 mg. por kg. de peso por día. La disminución y posterior suspensión del medicamento debe estar condicionado a la respuesta clínica, radiológica y fundamentalmente de las pruebas funcionales respiratorias. Hemos observado que el

tiempo mínimo de tratamiento oscila entre 3 y 6 meses. El uso de corticoesteroides en cantidades menores o por períodos cortos produce una mejoría inicial que suele ser engañosa, ya que no se logra el control total del fenómeno inflamatorio en este tiempo y se corre el riesgo de que el conflicto inmunopatológico local vuelva a activarse.

¿Cuál o cuáles de los factores mencionados influyen en la modificación de la respuesta pulmonar de manera tal que algunas alveolitis evolucionan implacablemente hacia la fibrosis? ¿En qué momento y en respuesta a qué señales se traspasa el umbral de la regeneración —regresión a la normalidad— y se inicia la reparación —substitución de parénquima por tejido conectivo—?

Con base en nuestros conocimientos actuales no somos capaces de contestar a estas preguntas. Para definir con seguridad la participación de los múltiples fenómenos genéticos, ambientales y adquiridos del huésped que interaccionan de una manera muy compleja originando respuestas tisulares disímiles, será necesario conocer profundamente la secuencia dinámica de los eventos morfológicos, inmunológicos y bioquímicos que ocurren en el microambiente durante la evolución de la enfermedad.

REFERENCIAS

- García Procel E, Selman M: Alveolitis alérgica extrínseca. *Rev Neumol Cir Tórax, (Méx)*, 36 (2): 109, 1975.
- Turner-Warwick, M: Extrinsic allergic bronchioalveolitis. Current topics in immunology series: immunology of the lung. Edward Arnold Ltd., London, 1978, p 165.
- Schatz M, Patterson R and Fink J: Immunopathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*, 60 (1): 27, 1977.
- Salvaggio J, Phamphak P, Stanford R, Bice D and Claman H: Experimental production of granulomatous pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*, 56: 364, 1975.
- Warren C P W and Tse K: Extrinsic allergic alveolitis owing to hypersensitivity to chickens — significance of sputum precipitins. *Am Rev Resp Dis*, 109: 672, 1974.
- Salvaggio J, Karr R: Hypersensitivity pneumonitis: state of the art. *Chest*, 75 (2) (suppl): 270, 1979.
- Fulmer J D, Crystal R: Interstitial lung disease. Semmions D H ed. Current Pulmonary, Boston: Houghton Mifflin, 1979, p 1.
- Brewerton T A, Cafrey N, Hart F D, Danes D C O, Nicholls A, Sturrock R D: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Lancet*, 1: 904, 1973.
- Cudworth A G, Festenstein H: HLA genetic heterogeneity in diabetes mellitus. *British Med Bull*, 34 (3): 285, 1978.
- Mc Devitt H C: Regulation of the immune response by the major histocompatibility system. *N Engl J Med*, 303 (26): 1514, 1980.
- Mc Michael A, Mc Devitt H O: The association between the HLA system and disease. *Prog Med Genet*, 2: 39, 1977.
- Fulmer J, Sposovska M, Von Gal E, Crystal R, Mittal K: Distribution of HLA antigens in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Resp Dis*, 118: 141, 1978.
- Javaheri S, Lederer D, Pella J, Mark G, Levine B: Idiopathic pulmonary fibrosis in monozygotic twins. *Chest*, 78 (4): 591, 1980.
- Evans C, Lewisohn H, Evans J: Frequency of HLA antigens in asbestos workers with and without pulmonary fibrosis. *Br Med J*, 1: 603, 1977.
- Kravis T C, Ahmed A, Brown T E, Fulmer J, Crystal R: Pathogenic mechanisms in pulmonary fibrosis: collagen-induced migration inhibition factor production and cytotoxicity mediated by lymphocytes. *J Clin Invest*, 58: 1223, 1976.
- Solinger A M, Bhatnagar R, Stobo J D: Cellular, molecular and genetic characteristics of T cell reactivity to collagen in man. *Proc Natl Acad Sci USA*, 78 (6): 3877, 1981.
- Carvajal R, González R, Vargas F, Selman M: Cell-mediated immunity against connective tissue in experimental pulmonary fibrosis. *Lung*, 160 (3): 131-140, 1982.
- Hunninghake C W, Gadek J E, Kawahara O, Ferrans V J, Crystal R G: In-

- inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol*, 97: 149, 1979.
19. Hunninghake G, Kawanami O, Ferrans V, Young R, Roberts W, Crystal R: Characterization of the inflammatory and immune effector cells in the lung parenchyma of patients with interstitial lung disease. *Am Rev Resp Dis*, 123: 407, 1981.
 20. Mc Donald J, Baum B, Rosenberg D, Kelman J, Brin S, Crystal R: Destruction of a major extracellular adhesive glycoprotein (fibronectin) of human fibroblasts by neutral proteases from polymorphonuclear leukocyte granules. *Lab Invest*, 40 (3): 350, 1979.
 21. Mc Donagh I: Fibronectin. *Arch Pathol Lab Med*, 105: 393, 1981.
 22. Mainardi C, Hastr D, Seyer J, Kang A: Specific cleavage of human type III collagen by human polymorphonuclear leukocyte elastase. *J Biol Chem*, 255 (24): 12006, 1980.
 23. Johnston R, Lehmeier I: Elaboration of toxic oxygen by-products by neutrophils in a model of immune complex disease. *J Clin Invest*, 57: 836, 1976.
 24. Breul S, Bradley K, Hance A, Shafer M, Berg R, Crystal R: Control of collagen production by human diploid lung fibroblast. *J Biol Chem*, 255 (11): 5250, 1980.
 25. Narayanan A S, Page R C: Serum modulates collagen-types in human gingiva fibroblast. *Febs Letter*, 80: 221, 1977.
 26. Baum B, Moss J, Breul S, Crystal R: Association in normal human fibroblasts of elevated levels of adenosine 3'5'-monophosphate with a selective decrease in collagen production. *J Biol Chem*, 253: 3391, 1978.
 27. Morgan W M K: Extrinsic allergic alveolitis. *Am Allergy*, 33 (3): 155, 1974.
 28. Haschek W M, Witshi H: Pulmonary fibrosis — A possible mechanism. *Toxic Appl Pharmacol*, 51: 475, 1979.
 29. Selman M, Montaña M, Montfort I, Pérez-Tamayo R: En busca de un modelo experimental de fibrosis pulmonar. *Patología*. En prensa.
 30. Allen D H, Basten A, Williams G V, Woolcock A: Familial hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med*, 59: 505, 1975.
 31. Moore V L, Hensley G T, Fink J N: An animal model of hypersensitivity pneumonitis in the rabbit. *J Clin Invest*, 56: 937, 1975.
 32. Selman M, Chapela R: Nuevas perspectivas en el pronóstico de la alveolitis alérgica extrínseca. (En preparación).

SHARPE IK, AHMAD M, BRAUN W: *Familial Spontaneous Pneumothorax and HLA Antigens*. Chest, 78: 264, 180.

Se estudiaron 23 miembros de una familia en la cual seis tenían neumotórax de repetición, buscando marcadores físicos, químicos y genéticos de la enfermedad. El estudio sugirió una relación entre el halotipo HLA A₂, B₄₀, el fenotipo M₁ M₂ de alfa₁ antitripsina, y la presencia de neumotórax espontáneo. Estos estudios se pueden emplear en los miembros de una familia para identificar aquellos en riesgo de padecer la enfermedad.

EL EDITOR.

CONTAMINACION ATMOSFERICA Y ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO

ORALIA CORDERO ARTEAGA*

DURANTE LAS últimas décadas, la contaminación atmosférica ha sido centro de atención en reuniones científicas internacionales, por los múltiples daños que desencadena en la humanidad y fundamentalmente porque de no haber cambios, en el comportamiento general de las poblaciones, traerá mayor deterioro ambiental y nuevos problemas en el hombre, que acabarán con su destrucción.

El progreso de la humanidad, impulsado por las necesidades de subsistencia, ha sido la base del desarrollo y la evolución y desde siempre, se ha cimentado en la explotación de los recursos naturales. El hombre ha creado infinidad de actividades cada vez más sofisticadas y ha desarrollado la tecnología, para la obtención de productos que cubran nuevas necesidades. El medio ambiente en el que vivimos, es el resultado de la civilización¹ y de esa explotación, que con frecuencia se realiza de manera irracional, tomando como única meta, el satisfacer requerimientos inmediatos, a veces individuales, o que sólo benefician a pequeños grupos de población, sin reparar en

el futuro de nuevas generaciones, que se enfrentarán a serios problemas por carencia de aire, agua y alimentos.

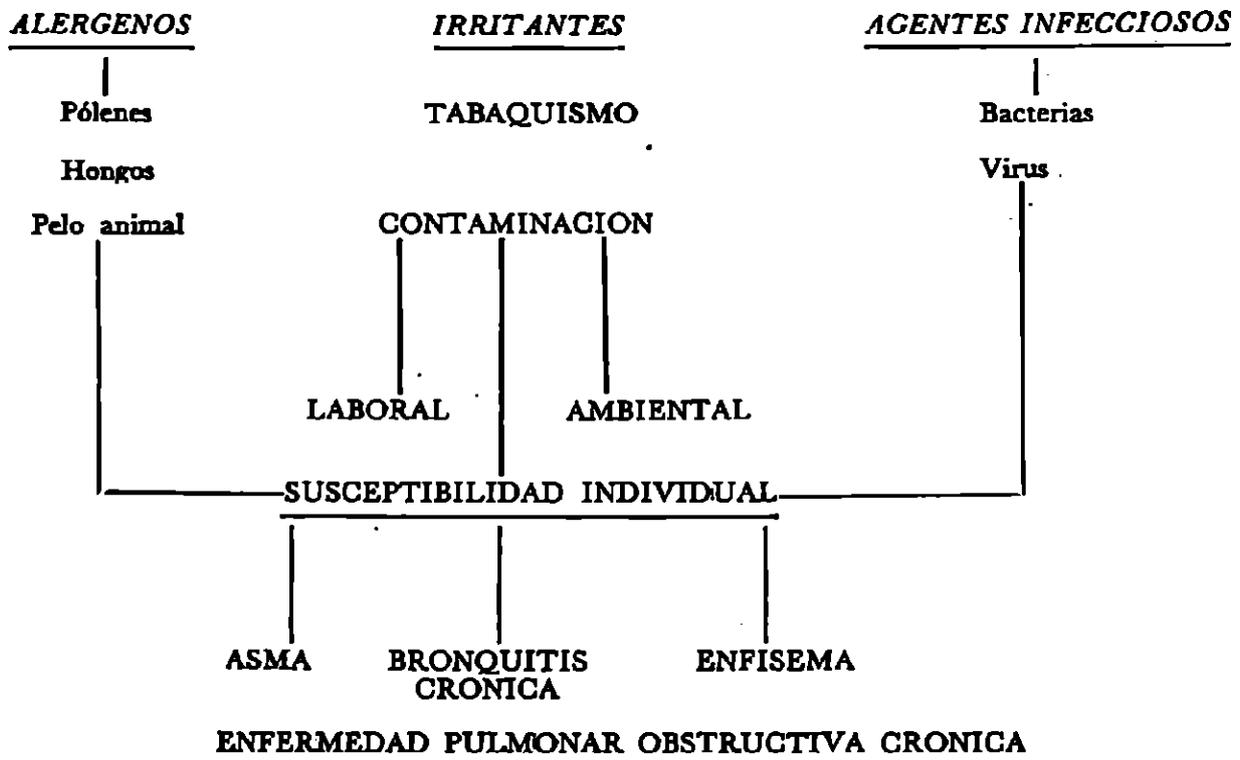
La industrialización y el progreso, han venido a dañar seriamente, la ecología de nuestro país,² la contaminación atmosférica es parte de los resultados, por la importante explosión demográfica y el creciente aumento de necesidades, que ya representan problema serio como, la alimentación, habitación y transporte; este último propiciado por la carencia de servicios públicos, ha ocasionado el aumento en el número de automóviles, que agravan la circulación y por ende, la contaminación del ambiente. Por otra parte, el incremento en el hábito tabáquico, considerado como la fuente principal de contaminantes, crea un verdadero problema para el gobierno y las instituciones de salud, al enfrentar los beneficios económicos de la industria del tabaco, contra los daños a la salud, tan graves como el cáncer, el enfisema y el infarto del miocardio, que resultan mortales para el individuo.^{3, 4}

Los contaminantes por inhalación, alteran el funcionamiento del aparato respiratorio y se ha demostrado que dañan las células y provocan enfermedades que

* Médico neumólogo, IMSS. Coordinador de Clinopatología del Aparato Respiratorio en la Escuela Superior de Medicina del IPN.

llegan a ser incurables, como es el grupo de padecimientos respiratorios, conocido como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, integrado por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. Dado que la incidencia de estos padecimientos, en los últimos 10 años, ha aumentado importantemente y forman el grupo en donde se registran los índices más elevados de

En el cuadro 1, vemos que las enfermedades del aparato respiratorio, pueden ser provocadas, por alérgenos, irritantes o agentes infecciosos, los cuales de acuerdo con la susceptibilidad del individuo, pueden producir asma, bronquitis crónica y/o enfisema.⁷ Vamos a referirnos en esta ocasión, al grupo de los irritantes, en el cual encontramos en primer lugar al tabaquismo, como causa



CUADRO 1. Enfermedades respiratorias no específicas. Modificado de Burrows. UICT, diciembre, 1978.

ausentismo laboral y de mortalidad,^{1, 5, 6} es tan importante dar a conocer su origen, para tomar medidas de prevención.

Los padecimientos del aparato respiratorio, en su gran mayoría, son provocados por la inhalación del agente etiológico, que es variable en su naturaleza y en la respuesta que desencadena en el organismo.⁷

primordial de afecciones respiratorias. En segundo lugar a los contaminantes del ambiente, que son resultado de la utilización de combustibles fósiles, productos de desecho de la industria fabril y de los motores de combustión interna.^{1, 8} La contaminación laboral, implica un área limitada, a una industria determinada, donde se colocan las enfermedades ocu-

pacionales, que forman un capítulo aparte de la patología respiratoria.

La acción de los contaminantes sobre la salud, se ha determinado por experimentación en animales,⁹⁻¹¹ por exposición experimental en humanos y por estudios epidemiológicos en poblaciones humanas.¹² Su efecto es variable, dependiente de concentración, tiempo de exposición, propiedades físico-químicas y asociación con otros contaminantes y pueden provocar: 1. Trastornos sistémicos de aparición inmediata (CO). 2. Manifestaciones sistémicas de acción prolongada (plomo y asbesto) y 3. Efectos por daño localizado al aparato respiratorio, como es el caso del dióxido de azufre y de los contaminantes fotoquímicos. Hay grandes variantes, en lo que respecta a concentraciones críticas, seguramente porque varía la susceptibilidad, de un grupo a otro de población.

Factores como sexo, edad y raza, influyen porque en parte están relacionados con el hábito tabáquico. En general, el riesgo aumenta con la edad y para las personas que tienen afecciones cardíacas o pulmonares y es precisamente

entre ellas en quienes se presenta la mayor mortalidad, en exposiciones agudas.

En la literatura se han registrado, episodios de contaminación aguda, en diferentes ciudades y fechas y como se refiere en el cuadro 2. En 1950, se presentó uno de ellos en el Estado de Veracruz. En estos episodios, la elevación brusca ha sido propiciada por factores atmosféricos.

CUADRO 2
EPISODIOS DE CONTAMINACION
AGUDA

<i>Lugar</i>	<i>Fecha</i>
Costa oriental de Prusia	1924-1927
Valle de Mosa, Bélgica	1930
Donora, Penn., EUA	1948
Poza Rica, Ver., México	1950
Londres, Inglaterra	1952
Nueva York, EUA	1953
Londres, Inglaterra	1962
Nueva York, EUA	1962
Kotterdam, Holanda	1962
Hamburgo, Alemania	1962
Detroit, EUA	
Yokohama y Osaka, Japón, etc.	

El cuadro 3, muestra los niveles de contaminantes en los que apareció daño a la salud, durante episodios agudos. Hay variantes de concentración de un lugar

CUADRO 3
NIVELES DE CONTAMINANTES EN LOS QUE APARECE
DAÑO A LA SALUD

(Episodios agudos)		
<i>Autor</i>	<i>Polvo*</i>	<i>SO₂*</i>
Scott	2,000 mg/m ³	1,145 mg/m ³
Martin	1,000 "	715 "
Lawrter	750 "	715 "
Brasser	1,200 "	1,100 "
Air Quality Criteria, USA	2,000 "	1,500 "
Watanabe	1,000 "	285 "
Greenburg	6 coh units	2,640 "
M. Carrol y Bradley	6 coh units	2,060 "

* Promedio en 24 horas.

a otro; Scott refiere que en Londres, hubo 4,000 muertes atribuibles a la exposición, a los 2,000 mg/m³, de polvo y a los 1,145 mg/m³, de dióxido de azufre, mientras Lawrter en otro sitio, encontró 750 y 715 mg/m³, respectivamente.¹³

Estas eventualidades, pueden evitarse mediante la determinación de los niveles de contaminación y por la detección de los fenómenos físicos que las favorecen; de cualquier forma los efectos por contaminación crónica, son mucho más importantes.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PRINCIPALES CONTAMINANTES

El dióxido de azufre, es el contaminante que más se relaciona, con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero de su asociación con partículas, estas últimas son más agresivas, tanto que las elevaciones del gas por sí solas, no resultan tan perjudiciales. Se acepta actualmente, que el efecto nocivo del dióxido de azufre, se potencializa con factores ambientales como la humedad y que son más susceptibles a su exposición, los fumadores y los enfermos de bronquitis, enfisema y asma bronquial, entre los cuales se han registrado los índices más altos de morbimortalidad.

El dióxido de azufre (SO₂), puede asociarse, a un aerosol de partículas, formado por hollín, ceniza, óxidos metálicos de Fe, Zn. y silicatos. Se origina de la combustión de fósiles; carbón, petróleo crudo y aceites pesados. A concentraciones de 10-25 ppm., provoca manifestaciones de irritación sobre las mucosas y broncoconstricción, que aumenta la resistencia al flujo aéreo.

Entre los oxidantes fotoquímicos, encontramos el ozono (O₃) y el dióxido de nitrógeno (NO₂), son resultado de reacciones químicas atmosféricas, entre hidrocarburos y óxidos de nitrógeno (N₂O), que emiten los motores de gasolina y que reaccionan con la luz solar. No se han determinado los niveles críticos de concentración, se han observado variantes entre 0.5 ppm. y 0.75 ppm. para el ozono y de 0.06 ppm. para el dióxido de nitrógeno.

En este grupo, se han identificado, otros contaminantes como el nitrato de peroxiacil y la acroleína, pero es el ozono el componente principal y más peligroso del *smog*, es muy tóxico y a concentraciones elevadas, puede producir edema agudo pulmonar y daño al parénquima hepático en animales de experimentación.

El dióxido de nitrógeno (NO₂), tiene efectos semejantes al ozono, es menor su toxicidad aguda y las lesiones que produce se localizan en la unión bronquiolo-alveolar.

El monóxido de carbono (CO), es el contaminante más común y más abundante. Su fuente de origen está principalmente en la combustión de motores, pero también la industria y los incendios forestales, contribuyen en un 25 a 30 por ciento de la contaminación, así como, la utilización de querosina, gas o carbón de leña, pueden producir concentraciones peligrosas en lugares cerrados. En el caso de motores, la emisión de gases depende de su tamaño, la velocidad, el tipo de combustible, la temperatura ambiente y de otros factores atmosféricos. Es mayor en sitios poco ventilados, en luga-

res de mucho tránsito y en estacionamientos cerrados. Dentro del hogar, llega a ser causa frecuente de intoxicaciones mortales.

Las concentraciones de monóxido de carbono, por arriba de 50 ppm., representan riesgo elevado,¹ en relación al tiempo de exposición, principalmente porque no se detecta a bajas concentraciones, ya que es inodoro e incoloro.

En la calle, pueden registrarse de 9-15 ppm., con picos de 30 ppm. en horas críticas y de 50-150 ppm., en estacionamientos cerrados, con picos hasta de 400 ppm.¹ Estas elevaciones se acentúan aun más, con los problemas de tránsito y los embotellamientos que aumentan el consumo de gasolina y la contaminación.

Por lo que respecta al humo del tabaco, resulta el contaminante, más peligroso y aunque podría pensarse, que es el factor más susceptible de modificación, aumenta día a día, por el creciente número de fumadores, que involucra hombres y mujeres desde temprana edad. En mayo de 1976, una encuesta realizada en un Departamento francés, en 29,138 adolescentes, se encontró 30.3 por ciento de fumadores, en los dos sexos. El porcentaje varió con la edad, de 16.8 por ciento a los 14 años, a 41.3 por ciento a los 18 años.^{14, 15} En México, no hay estadísticas a este respecto, pero seguramente hay semejanza, ya que el fumador habitualmente, inicia sus primeras experiencias a los 12 o 14 años.

Se ha demostrado que el hábito tabáquico, aumenta la frecuencia de sintomatología respiratoria, de bronquitis crónica, enfisema y cáncer pulmonar; es

causa de mala salud, de deficiente desarrollo del niño, durante la gestación y de alteraciones que afectan todos los órganos de la economía.^{1, 6}

En el humo del tabaco, se encuentran, más de 1,200 componentes, en forma de partículas,^{1, 6} entre ellos: 1. La nicotina, responsable de la dependencia que forma el hábito y que actúa sobre el sistema nervioso con doble efecto, excitante e inhibidor,⁶ 2. Sustancias cancerígenas, en el alquitrán del humo del cigarrillo, capaces de producir cáncer en la piel o pulmón, de animales de experimentación y 3. Sustancias irritantes que modifican el calibre de las vías aéreas, los mecanismos de defensa del aparato respiratorio y producen hipersecreción de moco, que en conjunto, integran el sustrato anatómico de la bronquitis crónica. Además hay que considerar el monóxido de carbono, que forma del 1 al 5 por ciento del humo del tabaco y que bajo circunstancias especiales de contaminación general, acentúa la concentración de este gas y la acción de otros gases y partículas.

El riesgo del tabaquismo, no sólo existe para el fumador, el que no fuma, también inhala el aire contaminado, de tal forma, que en lugares cerrados, sitios de reuniones, el tabaquismo es general, con o sin cigarro. El sitio del daño de los contaminantes,¹⁶ tiene ligeras variantes, en el cuadro 4, vemos que el complejo dióxido de azufre-partículas, actúa sobre la mucosa traqueobronquial irritándola y puede detectarse por su sabor y olor. Causa elevada frecuencia de sintomatología bronquial porque favorece las afecciones respiratorias agudas y crónicas.

CUADRO 4
LOCALIZACION Y TIPO DE LESIONES QUE PRODUCEN
LOS PRINCIPALES CONTAMINANTES

	SO ₂ partículas	O ₃	NO ₂	Otros	CO	Humo de tabaco
Irritación de mucosa traqueal	x					x
Irritación de mucosa bronquial	x					x
Pérdida de cilios y ↓ actividad	x					x
Hiperplasia de C. calciformes	x					x
Ulceración, hiperplasia y metaplasia del epitelio	x					x
Retención y ↑ de secreciones	x					x
Broncoespasmo	x					x
Daño bronquiolo-alveolar		x	x	x		x
Epitelio		x	x	x		x
Intersticio		x	x	x		x
Endotelio capilar		x	x	x		x
Mitocondrias y macrófagos		x	x	x		x
Hemoglobina					x	x
↑ eritropoyesis					x	x
Aterosclerosis					x	x
Aceleración de trombogénesis					x	x

El complejo dióxido de azufre/partículas, produce irritación en la mucosa y cambios de tipo inflamatorio. La actividad defensiva de los cilios se deprime, por disminución de la movilidad o destrucción de los mismos. Hay hiperplasia de células calciformes y aumento en la producción de moco que obstruye la luz bronquial al asociarse al broncoespasmo. Puede haber ulceración, hiperplasia y metaplasia escamosa del epitelio.

En las exposiciones agudas, se registran conjuntivitis y quemaduras de córnea, faringitis y rupturas vasculares a nivel de alvéolo, con edema agudo pulmonar.

Las lesiones en el caso de los oxidantes se localizan en la unión bronquiolo-alveolar,¹⁷ con participación del epitelio, intersticio y endotelio capilar, sitios en donde se deposita tejido colágeno. Se refieren en las exposiciones al ozono, sensación de opresión torácica, disnea y tos, así

como edema pulmonar discreto. Los oxidantes dañan las mitocondrias, los macrófagos alveolares y los neumocitos I, que son substituidos por neumocitos II; estos cambios son responsables de las infecciones frecuentes, por alteración de los mecanismos de defensa y es probable que algo tengan que ver, con el síndrome de bloqueo alveolocapilar, en algunas fibrosis.

El monóxido de carbono tiene como característica especial, que es 210 veces más afin que el oxígeno, por la hemoglobina, a la que se une para formar carboxihemoglobina (COHb), creando problema de hipoxia tisular sistémica por déficit en el transporte. Sus principales manifestaciones son, por falta de oxígeno en el sistema nervioso central y van, desde trastornos sensoriales mínimos, cefalea, náusea y compromiso de la agilidad mental, hasta el coma, por lesión celular múltiple en sistema nervioso, hí-

gado, miocardio y músculo esquelético. El monóxido de carbono, modifica la permeabilidad del endotelio vascular, mecanismo al que se atribuye el aumento de la aterosclerosis.¹

Finalmente, el humo del tabaco, desencadena todos los daños y las alteraciones del resto de los contaminantes juntos. En tráquea y bronquios gruesos, las sustancias irritantes inflaman la mucosa, hipertrofian las glándulas secretoras de moco y provocan cambios en el epitelio. Se agrega obliteración bronquiolar, sobredistensión de alvéolos y ruptura de los tabiques. El efecto del tabaco, también deprime los mecanismos defensivos respiratorios, favorece las infecciones y el engrosamiento de paredes alveolares, intersticio y endotelio capilar.^{1, 18}

Agrega su parte el monóxido de carbono, al desplazar al oxígeno y fijarse a la hemoglobina. La hipoxia resultante, estimula la eritropoyesis, la hemoconcentración, la trombogénesis y la aterosclerosis.

De todo lo expuesto se desprende, que la bronquitis crónica, es la resultante común, de la exposición a contaminantes diversos de la atmósfera y que el tabaquismo es, con mucho, el más importante de todos, lo que se ha demostrado por estudio de poblaciones urbanas y rurales, en fumadores y no fumadores y en animales de experimentación.

Existen factores genéticos, que sin duda juegan papel importante en las enfermedades del aparato respiratorio, principalmente en el asma, el enfisema panlobulillar y probablemente en un gran número de enfermedades de etiología desconocida, como los padecimientos difusos y el cáncer.

La bronquitis crónica es el exponente principal y la etapa inicial de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Tiene una gran diversidad de facetas clínicas,^{4, 8} de acuerdo con el estadio de evolución y los daños anatómicos, como se ilustra en forma general en el cuadro 5.

CUADRO 5

EVOLUCION DE BRONQUITIS CRONICA

1. Formas iniciales	Asintomáticas	
	Tos	
2. Formas intermedias	Expectoración mucosa	Estertores
	Infecciones	Fiebre
	Expectoración purulenta	Broncoespasmo
3. Formas avanzadas	Disnea	Cianosis
	Insuficiencia respiratoria	Facies pletórica
	Cor pulmonale crónico	H. A. P.
	I. C. D.	Congestión venosa y visceral

1. El criterio para catalogar un caso, como inicial, puede ser clínico si se basa en la presencia habitual, de tos matinal con expectoración mucosa; pero esto puede variar, si se utiliza criterio funcional. Se ha demostrado, que en individuos normales, fumadores o no fumadores, se detectan, obstrucción de vías aéreas y disminución de la velocidad del flujo medio espiratorio antes de presentar síntomas, a semejanza de la que sucede en sujetos expuestos a contaminación por dióxido de azufre, con alteraciones en la función pulmonar.¹⁶ Sería importante, poder precisar en forma precoz, estas alteraciones funcionales, porque permitirían detectar los casos de mayor riesgo. En general, el individuo no le concede importancia alguna, a los síntomas iniciales de estas formas que son reversibles.

2. Las formas intermedias se caracterizan, por períodos de exacerbación cada vez más frecuentes, por infecciones secundarias que acentúan el daño anatómico. La tos es pertinaz, por accesos y la expectoración purulenta abundante; se inicia la dificultad respiratoria, aparece fiebre, broncoespasmo, cianosis y aumentan los estertores presentes desde el inicio. Las pruebas funcionales, evidencian la obstrucción, con alteraciones de la relación ventilación/perfusión, que llevan a la insuficiencia respiratoria oxigenadora y eliminadora de bióxido de carbono por hipoventilación. Se desencadenan problemas de vasoconstricción refleja, por la hipoxia, que al mismo tiempo ocasiona hipertrofia de la íntima de los capilares, factores que empeoran la función pulmonar y producen hipertensión

pulmonar arterial. Insensible y rápidamente, el enfermo llega a la etapa avanzada, el estrechamiento de las vías aéreas, el daño bronquiolo-alveolar y el trauma constante de la tos, acaban por romper los tabiques alveolares para dar lugar al enfisema. En esta etapa, la repercusión sobre corazón derecho, es la regla y la insuficiencia cardíaca congestiva, lo habitual al más ligero descuido del paciente.

Otras complicaciones pueden surgir, en estos enfermos lábiles a las infecciones y a los cambios de temperatura: las bronquiectasias, las neumonías, y el absceso pulmonar, son causa frecuente de supuración, que acorta los períodos de calma clínica y la vida del enfermo.

COMENTARIO

Los efectos nocivos de los contaminantes atmosféricos, no dejan duda de su participación etiopatogénica, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, como la prevalencia de esta enfermedad, es mayor en zonas urbanas, en donde se registran también índices elevados de hábito tabáquico, no ha sido posible precisar, en qué proporción, son responsables los contaminantes no tabáquicos.

El humo del tabaco es hasta ahora, el más dañino de los contaminantes, es la causa principal de la bronquitis crónica y el enfisema. El incremento en el número de fumadores, se relaciona con el aumento del cáncer y la enfermedad de las coronarias, como causa de elevada morbimortalidad entre ellos.²⁰

La situación actual, por problemas de salud ligados con el tabaquismo, es alar-

mante y justifica la difusión de algunos conceptos del 3er. Informe del Royal College of Physicians de Londres:¹²

"El tabaco causa actualmente, tantas muertes, como las grandes epidemias del pasado, a pesar de lo cual las medidas para combatirlo, se mantienen a nivel inadecuado."

"La inversión gubernamental en campañas antitabaco, de 1975-76, fue de un millón de libras esterlinas, contra 80 millones gastados en la promoción de su venta."

"El fumador reduce su vida, en un promedio de cinco y medio minutos, por cada cigarrillo, lapso no mucho menor del que invierte en fumarlo."

"El tabaquismo es causa de mala salud, de ausentismo laboral, calculado, en cerca de 50 millones de días trabajo, perdidos anualmente por esta causa en Gran Bretaña. 21,400 muertes en hombres y 3,750 en mujeres, entre los 35 y 64 años, se atribuyeron al cigarrillo."

En el Resumen de la IV Conferencia Mundial sobre el Hábito de Fumar y la Salud, se relatan algunos progresos de campaña antitabaquismo, como el haber puesto en práctica las "Leyes Escandinavas sobre el hábito de fumar", la elaboración de un sistema de avisos sobre salud y otras actividades en Suecia y la prohibición de la publicidad del tabaco en Noruega, Finlandia y 13 países más que manifiestan: se requiere acción a todo nivel, político y legislativo, educacional, comunitario y aun individual en lo que respecta a la cesación del hábito de fumar.

"El mensaje de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), son las reco-

mendaciones sobre la lucha antitabáquica aplicables a la función consultiva de la O.M.S., a los gobiernos en general (no sólo a sus departamentos de salud), a las organizaciones oficiales y a la información de todas las poblaciones del mundo, cuyas vidas pueden verse afectadas por este problema.

1. El comité recomienda que el abstenerse de fumar se considere, como la forma normal del comportamiento social y que se fomente todo tipo de actividades, que puedan desarrollar esa actitud.

2. Debería prohibirse todo tipo de propaganda en favor del tabaco.

3. Conviene desaconsejar, el fomento de la exportación del tabaco y sus productos. El cultivo y manufactura del tabaco deben reducirse progresivamente.

4. Los gobiernos deben reconocer, los graves peligros a que están expuestos los fumadores, sobre todo en ciertos trabajos industriales, en donde se debe eliminar, promulgando disposiciones legislativas en caso necesario.

5. Deben establecerse límites máximos, para los productos de la combustión de los cigarrillos (alquitrán, nicotina y monóxido de carbono), que deberán disminuir progresivamente a la mayor brevedad. Todos los paquetes de tabaco, deben llevar una advertencia sanitaria e información sobre los niveles de emisión".

REFERENCIAS

1. Guenter Welch: Enfermedades obstructivas. En: Pulmón. Editorial Médica Panamericana, S. A. Argentina, 1972, p 481.
2. Sevilla, M L: El hombre y su ambiente. II Conferencia Nacional de Salud. Escuela Superior de Medicina del IPN. Villahermosa, Tab, mayo 1981.
3. Daube, M: Resumen de la IV Conferencia Mundial sobre el hábito de fumar y

- la salud. Boletín de la UICT, vol 54, No 2, junio 1979.
4. Kuthy P J y cols: Enfermedades respiratorias por contaminación del aire. *Neumol Cir Tórax (México)*, 28: 395-403, 1967.
 5. Valdez S O: Simposio sobre problemas médicos originados por el tabaquismo. *Neumol Cir Tórax (México)*, 32 (1): 1971.
 6. Tabaco y salud. Resumen de las conclusiones del Tercer Informe del "Royal College of Physicians" de Londres. Boletín de la UICT, vol 25, octubre 1977.
 7. Burrows, B: Enfoques para la prevención y el manejo de enfermedades respiratorias no específicas. Boletín de la UICT, vol 53, No 4, diciembre 1978.
 8. Holland W H: Prevención de la bronquitis crónica. Boletín de la UICT, vol 52, octubre 1977.
 9. Holland R H y col: The effect of cigarette smoke on the respiratory system of the rabbit. A final report. *Cancer*, 16: 612-615, 1963.
 10. Lucha contra el tabaquismo epidémico. Informe del Comité de Expertos de la OMS, sobre lucha antitabáquica. Boletín de la UICT, vol 54, No 2, junio 1979.
 11. Rockey E E y col: The effect of cigarette smoke condensate on the bronchial mucosa of dogs. *Cancer*, 15: 1100-1116, 1962.
 12. Rivero O, Cano U F, Rohde F: Simposio sobre Complejo Bronquitis Enfisema. *Neumol Cir Tórax (México)*, 36: 345-361, 1975.
 13. Ordóñez B R: Contaminación atmosférica. *Neumol Cir Tórax (México)*, 34: 257-271, 1973.
 14. Ashley, M J: Programas antibacaco. Boletín de la UICT, vol 54, No 1, marzo 1979.
 15. Burghard G y col: Tabaquismo y síntomas respiratorios entre los adolescentes de un departamento francés. Boletín de la UICT, vol 54, No 1, marzo 1979.
 16. Van der Leude R: Effects of air pollution on the human airways. XXIIIrd Conference of International Union Against Tuberculosis, vol LI, No 1, tome 2, p 399, 1976.
 17. Rivero O: Contaminación atmosférica. Daños a la salud. "Daños neumológicos". *Neumol Cir Tórax (México)*, 36: 73-77, 1975.
 18. Pryor W A: Free radicals in biology. *Academic Press (London)*, 1: 159, 1976.
 19. Wald N J: El hábito de fumar y su relación con el cáncer del pulmón y las enfermedades de las coronarias. Boletín de la UICT, vol 56, No 4, diciembre 1978.
 20. Van der Leude R: Chronic and acute effects of air pollution on the human airways. XXIIIrd Conference of the International Union Against Tuberculosis, vol LI, No. 1. tome 2. 1976 p. 411.

EVALUACION OPERACIONAL DEL TRATAMIENTO AMBULATORIO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

MANUEL HERRERA CONTRERAS,* GUILLERMO TORRES,** FRANCISCO MÉNDEZ
PUERTO,*** ARMANDO VILLEGAS BOBADILLA**** y ARMANDO
GONZÁLEZ*****

INTRODUCCIÓN

EN EL Programa de Control de la Tuberculosis el tratamiento ambulatorio de los enfermos es una operación técnico-administrativa constituida por varios pasos que es necesario enunciar y analizar, ya que su éxito depende del buen desarrollo de cada uno de ellos y de su realización de conjunto. Nunca podrá resolverse la terapéutica de este padecimiento con la sola extensión de una receta médica.

El obtener que todos los casos diagnosticados ingresen e inicien su tratamiento es el primer paso y el mantener a los enfermos en control regular en la

toma de los medicamentos, sin abandonos, es el segundo. Ambos pasos expresan la eficiencia y calidad de la organización de los servicios de salud. El tercer paso se dá por la calidad de las drogas y de los esquemas terapéuticos que se usen y expresa la eficacia de la terapéutica medicamentosa, que en la actualidad está científicamente demostrada. El éxito de este tercer paso se traduce en la curación de los enfermos.

MATERIAL

En esta comunicación exponemos el resultado del trabajo rutinario que realizan con los recursos que disponen los centros de salud de los Servicios Coordinados de Salubridad en 24 Estados y 52 centros de salud de la Dirección General de Salud Pública y dos hospitales del Distrito Federal, como parte del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis.

Analizaremos los resultados del control del tratamiento ambulatorio primario de la cohorte de enfermos diagnosticados en

* Jefe de la Sección de Control de la Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio, Dirección General de Salud Pública en el Distrito Federal.

** Asesor del Programa de Tuberculosis, Dirección General de Servicios Coordinados de Salud Pública en los Estados.

*** Supervisor, Dir. Gral. de Salud Pública en el Distrito Federal.

**** Supervisor, Dir. Gral. de Salud Pública en el Distrito Federal.

***** Supervisor, Dir. Gral. del Control de la Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio.

CUADRO 1
ESQUEMAS PARA TRATAMIENTO
AMBULATORIO PRIMARIO
SUPERVISADO

(Adulto de 60 a 70 kg. de peso)

1 9 8 1

<i>Fase intensiva</i> (dos meses)	<i>Fase de sostén</i> (hasta completar doce meses)
HAIN 300 mg. diariamente en una toma.	HAIN 800 mg. dos veces a la semana en una toma.
Estreptomina 1 gr. diariamente intramuscular.	Estreptomina 1 gr. intramuscular dos veces a la semana.
Etambutol 1200 mg. diariamente en una toma.	

Secretaría de Salubridad y Asistencia. Dirección General de Control de la Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio.

CUADRO 2
ESQUEMAS PARA TRATAMIENTO
AMBULATORIO PRIMARIO
AUTOADMINISTRADO

(Adulto de 60 a 70 kg. de peso)

1 9 8 1

<i>Fase intensiva</i> (dos meses)	<i>Fase de sostén</i> (hasta completar doce meses)
Estreptomina 1 gr. diariamente intramuscular.	HAIN 300 mg. diariamente en una toma.
HAIN 300 mg. diariamente en una toma.	Etambutol 1,200 mg. diariamente en una toma.
Etambutol 1,200 mg. diariamente en una toma.	

Secretaría de Salubridad y Asistencia. Dirección General de Control de la Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio.

1979 en la provincia, en donde el 52% lo tomó en forma supervisada en los centros de salud y el 48% autoadministrándose en su domicilio.

Del Distrito Federal veremos los resultados de cohortes acumuladas de enfermos diagnosticados de 1976 a 1979 en donde el 67% como promedio tomó su tratamiento primario supervisado en los centros de salud y el resto autoadminis-

CUADRO 3
ESQUEMAS PARA RETRATAMIENTO
AMBULATORIO

(Adulto de 60 a 70 kg. de peso)

1 9 8 1

ESQUEMA A	ESQUEMA B
<i>Fase intensiva</i>	
(Seis meses)	(Tres meses)
Rifampicina 600 mg. diariamente en una toma.	Rifampicina 600 mg. diariamente en una toma.
Protionamida 750 mg. diariamente en tres tomas.	Protionamida 750 mg. diariamente en tres tomas.
Etambutol 1,200 mg. diariamente en una toma.	Cicloserina 500 mg. diariamente en dos tomas.
<i>Fase de sostén</i>	
(Tres meses)	(Nueve meses)
Rifampicina 600 mg. tres veces a la semana en una toma.	Rifampicina 600 mg. tres veces a la semana en una toma.
Etambutol 2,400 mg. tres veces a la semana en una toma.	Protionamida 750 mg. tres veces a la semana en tres tomas.

Secretaría de Salubridad y Asistencia. Dirección General de Control de la Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio.

trado. Además se observan cohortes de casos que recibieron retratamiento sólo en forma supervisada.

Esquemas terapéuticos usados

Tratamiento ambulatorio primario supervisado. Cuadro 1. Tratamiento ambulatorio primario autoadministrado. Cuadro 2. Retratamiento ambulatorio. Cuadro 3.

Resultados del control del tratamiento

Tratamiento ambulatorio primario en centros de salud de 24 Estados y 52 centros de salud y dos hospitales del Distrito Federal de la Secretaría de Salubridad y Asistencia. Cuadro 4.

Retratamiento ambulatorio supervisado en centros de salud del Distrito Federal. SSA. Cuadro 5.

DISCUSIÓN

El resultado del control ambulatorio del tratamiento primario cuadro número 4, expresa con claridad la operación técnica administrativa constituida por los tres pasos apuntados al principio de este trabajo.

En los Servicios Coordinados de Salud Pública de 24 Estados, se pudo evaluar el 83% de los enfermos diagnosticados a diferencia de la Dirección General de Salud Pública en el Distrito Federal en el que se evaluaron el 100% de los enfermos. Esto se explica por la natural dificultad que presentan los centros de salud rurales para tener una documentación de calidad óptima.

El ingreso al tratamiento en una proporción semejante, el 84% en ambas áreas de trabajo, se explica porque el

CUADRO 4

RESULTADOS DEL CONTROL AMBULATORIO DEL TRATAMIENTO PRIMARIO

Área de trabajo		Servicios coordinados de salud pública 24 Estados 1979	Dirección General de Salud Pública en el Distrito Federal 1976-1979	Total
ENFERMOS DIAGNOSTICADOS		4198	1824	6022
ENFERMOS EVALUADOS		3488 (83%)	1824 (100%)	5312 (88.2%)
INGRESARON A TRATAMIENTO		2921 (84%)	1539 (84.3%)	4460 (84%)
TERMINARON TRATAMIENTO	Curados	1406 (48.1%)	836 (54.4%)	2242 (50.3%)
	Fracasos	218 (7.4%)	118 (7.5%)	336 (7.5%)
NO TERMINARON TRATAMIENTO	Abandonos	702 (24.0%)	266 (17.3%)	968 (21.7%)
	Traslados	191 (6.5%)	267 (17.4%)	458 (10.3%)
	Defunciones	170 (5.8%)	52 (3.4%)	222 (5%)
	Bacteriología ignorada	234 (8.0%)	0	234 (5.2%)
EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS		87%	88%	87%

Secretaría de Salubridad y Asistencia. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis.

CUADRO 5

RESULTADOS DEL CONTROL AMBULATORIO DEL RETRATAMIENTO
DE 1977 A 1979

<i>Esquemas terapéuticos</i>		<i>Protionamida Rifampicina Etambutol</i>	<i>Protionamida Rifampicina Cicloserina</i>	<i>Total</i>
CASOS QUE INGRESARON AL TRATAMIENTO		150	130	280
TERMINARON TRATAMIENTO	Curados	111 (74%)	97 (74.6%)	208 (74.3%)
	Fracasos	11 (7.3%)	13 (10%)	24 (8.6%)
NO TERMINARON TRATAMIENTO	Abandonos	17 (11.3%)	6 (4.6%)	23 (8.2%)
	Traslados	4 (2.7%)	6 (4.6%)	10 (3.6%)
	Defunciones	5 (3.3%)	3 (2.3%)	8 (2.8%)
	Intolerancia	2 (1.3%)	5 (3.8%)	7 (2.5%)
EFICACIA DE LOS ESQUEMAS TERAPEUTICOS		93%	91%	90%

Secretaría de Salubridad y Asistencia, Dirección General de Salud Pública en el Distrito Federal, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis.

"tosedor" al dejar su expectoración para la baciloscopia, proporciona un domicilio falso y al no volver a recoger el resultado y practicarse la visita domiciliaria no se localiza.

Hay mayor eficiencia en el control del tratamiento en los servicios de salud del Distrito Federal, ya que el 54% de los enfermos que ingresan se curaron, a diferencia del 48% de curaciones en los Servicios Coordinados de Salud Pública en la provincia; esta cifra la explica el 24% de abandonos, por ciento un poco mayor que en el Distrito Federal, y el 8% de pacientes en que no se pudieron evaluar sus condiciones de salud al finalizar su terapéutica por ignorarse los resultados baciloscópicos.

Pensamos que la eficiencia de los servicios de salud del Distrito Federal está influida por el alto porcentaje, 17%, de traslados, acción que seguirá incrementándose por la incorporación al Programa de Control de Tuberculosis de otros

hospitales, v.gr.: Instituto Nacional de Enfermedades Pulmonares y el Hospital General de Ticomán, Distrito Federal.

El tercer paso en el control del tratamiento se dio por el uso de esquemas terapéuticos eficaces que produjeron un promedio de 87% de curaciones. Lo consideramos como buen resultado aunque susceptible de elevarse, en la medida que mejore al máximo la regularidad en la asistencia y toma de las drogas de los enfermos en control.

En el resultado del control ambulatorio del retratamiento en los centros de salud de la Dirección General de Salud Pública en el Distrito Federal, cuadro número 5, la eficiencia de los servicios fue excelente, ya que el 74% de los enfermos ingresados curaron y la proporción de abandonos en comparación con el tratamiento primario fue de 13 puntos menos. La intolerancia clínica a estos medicamentos que obligó a suspender el tratamiento, fue apenas del 2.5%. muy

por debajo de las cifras apuntadas por algunos autores.

La eficacia de los esquemas terapéuticos usados en el retratamiento es de 90%, muy buena.

CONCLUSIONES

La curación del enfermo tuberculoso es básica para el control del padecimiento, ya que al eliminar la fuente infectante se corta la cadena de transmisión.

El éxito terapéutico depende de una buena organización que trabajando coordinadamente apoye al enfermo en cada uno de los pasos del control de su tratamiento hasta su conclusión.

La extensión de una receta médica con un buen esquema terapéutico no es suficiente para tener éxito en el control de padecimiento.

Los esquemas terapéuticos normados por la Dirección General de Control de la Tuberculosis han demostrado su eficacia en estudios controlados internacionalmente y en México, como se ha visto.

Es inaceptable en el tratamiento primario de enfermos vírgenes a este tipo de tratamiento o en el retratamiento de casos que hayan fracasado con él, usar otras combinaciones y medicamentos que, sin mejorar los resultados, impiden un apoyo coordinado entre los médicos privados y las diversas instituciones oficiales de salud y de éstas entre sí. Este criterio no es válido para los enfermos problema multitratados o que tienen suficientes recursos económicos.

Llama la atención en los datos que hemos visto, que siendo los mismos centros de salud, se tengan muy buenos resultados en el control del retratamiento y sólo buenos resultados en el control del tratamiento primario. Se infiere que la causa está en el enfermo, que al fracasar con el tratamiento primario se convence de la seriedad del padecimiento y acata con formalidad las indicaciones del médico. Creemos que esto obliga a que los médicos tratantes den una mayor importancia a la educación y motivación de sus pacientes.

JUNG R, WIGHT J, NUSSER R, ET AL:
Comparison of Three Methods of Respiratory Care following Upper Abdominal Surgery. Chest, 78: 31, 1980.

En 126 enfermos recién operados del abdomen superior, se emplearon métodos para prevenir atelectasia postoperatoria: "espirometría por incentivo", respiración con presión positiva intermitente y respiración contra resistencia (inflar un guante quirúrgico); la mayor parte habían sido operados de colicistectomía. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de atelectasia, en los tres grupos que fueron emparejados por edad, sexo, hábito tabáquico, antecedentes de patología pulmonar y duración de la cirugía. Hubo mayor frecuencia de atelectasia en individuos mayores de 50 años. En este estudio, la espirometría por incentivo no ofreció ventajas sobre los otros procedimientos.

EL EDITOR.

NORMAS PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA EN LA REPUBLICA

SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA

DIARIO OFICIAL

Martes 26 de enero de 1982

Acuerdo mediante el cual se comunica que es obligación de los directores de los establecimientos en donde se efectúen investigaciones biomédicas, constituir una comisión de investigación propia de los mismos, de cuyas funciones será responsable el titular respectivo.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.—Consejo de Salubridad General.

MARIO CALLES LÓPEZ NEGRETE, Presidente del Consejo de Salubridad General, con fundamento en lo que establecen los Artículos 5o., 6o., 7o. y 10 del Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos, 7o. y 12 del Reglamento Interior del Consejo de Salubridad General; y

CONSIDERANDO

Que es deber del Estado promover y estimular todas las actividades que contribuyan al mejoramiento de la salud pública en el país.

Que la investigación biomédica es indispensable para el avance de la medicina en todas sus ramas.

Que el desarrollo de la investigación biomédica requiere el establecimiento de normas para regular la aplicación de los procedimientos relativos.

Que en el caso particular de la investigación que involucre sujetos humanos es preciso sujetarse a principios éticos universalmente aceptados.

Que es necesario supervisar la correcta utilización de los fondos destinados a la investigación biomédica para obtener su máximo aprovechamiento.

Que sin por ello restringir la libertad de los investigadores, conviene tener en cuenta la conveniencia de que la investigación biomédica se oriente hacia los problemas nacionales de salud pública, por lo que ha tenido a bien expedir el siguiente

ACUERDO

Artículo 1o. Es obligación de los directores de los establecimientos en donde se efectúa investigación biomédica, constituir una Comisión de Investigación pro-

pia de los mismos, de cuyas funciones será responsable el titular respectivo.

El titular del establecimiento deberá notificar la instalación de la comisión y su reglamento, así como el desarrollo de sus labores, a las autoridades superiores responsables de la investigación en las instituciones que cuenten con establecimientos en donde se lleve a cabo investigación biomédica. Las mencionadas autoridades deberán a su vez remitir la información correspondiente al Consejo de Salubridad General.

Artículo 2o. Las Comisiones de Investigación de los Establecimientos estarán constituidas por un mínimo de tres científicos, de preferencia miembros del personal del establecimiento correspondiente, nombrados por su director. Uno de los miembros de la Comisión presidirá a ésta y será responsable ante el director del establecimiento, de las actividades de la Comisión. El director del establecimiento estará facultado para remover a los miembros de la comisión por causa justificada.

Artículo 4o. Las finalidades principales de estas Comisiones serán: promover, regular y supervisar la investigación y auxiliar a los investigadores para la mejor realización de sus estudios.

Artículo 5o. Son atribuciones de las Comisiones de Investigación:

— Revisar los protocolos de investigación que se elaboren en el establecimiento, cuidando que contengan la información necesaria.

— Solicitar la opinión de expertos sobre los fines de la investigación y los medios para llevarla a cabo.

— Requerir que los investigadores proporcionen por escrito la información adicional que se juzgue necesaria para poder emitir una opinión.

— Proponer las modificaciones y adiciones al estudio que se juzguen pertinentes.

— Dictaminar sobre la conveniencia de que el estudio sea o no realizado y hacer entrega de dicho dictamen al director del establecimiento. Cuando un miembro de la Comisión someta a juicio un proyecto de investigación, quedará relevado de su función y podrá ser reemplazado temporalmente a criterio del director.

— Revisar los informes periódicos de los investigadores y emitir las opiniones que se estimen pertinentes al respecto.

Artículo 6o. Todo establecimiento en que se desarrolle investigación en humanos, debe contar con una Comisión de Ética de cuya integración y cumplimiento de sus funciones será responsable el director del establecimiento. Este funcionario deberá informar a las autoridades correspondientes sobre la instalación de la Comisión, las cuales a su vez remitirán la información respectiva al Consejo de Salubridad General.

Artículo 7o. Las Comisiones de Ética de los establecimientos estarán formadas por un mínimo de tres profesionales de

reconocida moralidad, de preferencia con antecedentes de haber participado en investigaciones clínicas, nombrados por su director. Es recomendable que cuando menos uno de los miembros no pertenezca al establecimiento. El director del establecimiento estará facultado para remover a los miembros de la Comisión por causa justificada.

Artículo 8o. Los integrantes de la Comisión deberán ser renovados a intervalos no mayores de seis años y podrán proponer al director del establecimiento los candidatos para sucederlos.

Artículo 9o. Las Comisiones de Etica tendrán la obligación de revisar los protocolos que se someten a su consideración y de emitir un dictamen sobre todo lo concerniente a los aspectos éticos de la investigación, para lo cual deberán asesorarse de quienes consideren conveniente y recabar cuanta información adicional les parezca necesaria.

Artículo 10. Para emitir un dictamen, las Comisiones de Etica deberán tener como base de juicio las normas éticas de obligación universal para la investigación en humanos, adoptadas por la Secretaría de Salubridad y Asistencia, e indicadas en el Título Noveno, artículo 188 al 195 del Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos y en las normas relativas a la ética de la investigación biomédica en humanos fijadas por la propia Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Artículo 11. El director del establecimiento, con base en el dictamen de la Comisión de Investigación y en su caso,

de la Comisión de Etica, decidirá si se autoriza la investigación propuesta. A igualdad de circunstancias, esta decisión deberá favorecer a las investigaciones orientadas a la solución de los problemas nacionales de salud pública. El director del establecimiento cuidará del buen uso que se haga de los resultados de la investigación y de su difusión escrita.

Artículo 12. El director del establecimiento deberá vigilar la correcta aplicación de los fondos destinados a la investigación.

Artículo 13. En caso de la experimentación con animales, el director del establecimiento deberá cuidar que se sigan las normas generalmente aceptadas para proteger a los animales y que figuren en la Ley de Protección a los animales para el Distrito Federal expedida por el Ejecutivo Federal en 1980.

Artículo 14. El director del establecimiento deberá informar periódicamente a las autoridades correspondientes, acerca del inicio y desarrollo de las investigaciones que se lleven a cabo en el propio establecimiento.

Artículo 15. El Consejo de Salubridad General emitirá las disposiciones complementarias del presente Acuerdo, sobre áreas o modalidades de la investigación en las que considere que es necesario. Entre estas disposiciones estarán las de Bioseguridad, en las que se tomarán en cuenta: Ingeniería Genética; Investigación con Gérmenes Patógenos e Investigaciones de Radioisótopos.

Artículo 16. Las instituciones de salud del sector público podrán expedir su

propio reglamento interior sobre la investigación biomédica, ajustándose a las normas generales contenidas en el presente Acuerdo.

Asimismo, las instituciones que conforme a sus Leyes Constitutivas gocen de Autonomía, procurarán, de acuerdo a sus legislaciones internas, que en las investigaciones biomédicas que realicen, se observan las normas establecidas en este Acuerdo.

TRANSITORIOS

Unico. Este acuerdo entrará en vigor al día siguiente de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

Dado en la Ciudad de México, Distrito Federal, a los veintitrés días del mes de diciembre de mil novecientos ochenta y uno.—El Presidente del Consejo de Salubridad General, *Mario Calles López Negrete*.—Rúbrica.

GRUPO COORDINADOR INTERINSTITUCIONAL DE TUBERCULOSIS Y ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO

INFORME DE LABORES, 1981

DURANTE EL año de 1981 el Grupo Coordinador Interinstitucional de Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio integrado con los representantes de las siguientes instituciones: Secretaría de Salubridad y Asistencia, Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Departamento del Distrito Federal, Secretaría de la Defensa Nacional, Secretaría de Marina, Secretaría de Educación Pública, Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, Petróleos Mexicanos, Ferrocarriles Nacionales de México, Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia, Comité Nacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio, Sociedad Mexicana de Salud Pública, Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax y Oficina Sanitaria Panamericana, continuó llevando a cabo actividades tendientes a uniformar las acciones antituberculosas en todo el país.

El motivo de este informe es recopilar las acciones más relevantes que se realizaron durante el año.

1. Se llevaron a cabo 11 sesiones de enero a noviembre, el último martes de cada mes, cuyas actas obran en el archivo del grupo.

2. Fue elaborado y aprobado el informe de 1980 y enviado a las autoridades superiores institucionales, por el doctor Federico Chávez Peón en su carácter de vicepresidente del grupo.

3. Se presentó la evaluación de las actividades antituberculosas del primer semestre de 1980 de las siguientes instituciones: Secretaría de la Defensa Nacional, Ferrocarriles Nacionales de México y Petróleos Mexicanos.

4. Fue repartido el documento Plan de Actividades para 1981 de la Dirección General de Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

5. Se presentó al doctor Alvaro Yáñez, asesor en tuberculosis y enfermedades respiratorias de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

6. Se repartió a cada miembro del grupo un ejemplar del folleto que editó la Dirección General de Control de la

Tuberculosis del curso que el doctor Victorino Farga impartió sobre "Quimioterapia de la Tuberculosis".

7. Se elaboraron y aprobaron los documentos "Definición de Términos y Conceptos" y "Vacunación con BCG" dos cuales fueron enviados a los directores médicos de las instituciones, para su conocimiento, difusión y aplicación por el doctor Federico Chávez Peón en su carácter de vicepresidente del grupo.

8. Fue nombrada una comisión para organizar la conmemoración del centenario del descubrimiento del bacilo de la tuberculosis, por los doctores Carlos R. Pacheco, Gonzalo Cano, Javier Castillo Nava, Patricio Hevia Rivas, Horacio Rubio Monteverde, José Carrillo Coromina y el ingeniero Pedro Palazuelos.

9. La Unión Internacional Contra la Tuberculosis solicitó proposiciones de una o varias personas mexicanas o extranjeras que hayan trabajado o estén trabajando en tuberculosis de manera relevante, para que reciban la medalla del Centenario del Descubrimiento del Bacilo de Koch y un lema alusivo a tuberculosis. La comisión propuso a las siguientes personas: doctor Karl Styblo, doctor Wallace Fox, doctor Dennis A. Mitchison, doctor Pedro Iturbe, doctor Justo López Bonilla, doctor Gilmario Teixeira, doctor Ismael Cosío Villegas y doctor Carlos R. Pacheco, El lema aceptado fue: "La Tuberculosis se Previene y se Cura: Participa".

10. La Secretaría de Salubridad y Asistencia, el Instituto Mexicano del Seguro Social, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del

Estado, la Secretaría de la Defensa Nacional y Petróleos Mexicanos iniciaron la notificación de enfermos mediante el "Registro Nacional de Casos de Tuberculosis".

11. Se presentó la evaluación de las actividades antituberculosas realizadas durante 1980 de las siguientes instituciones: Secretaría de Salubridad y Asistencia, Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y Secretaría de Marina.

12. La Secretaría de Salubridad y Asistencia, el Instituto Mexicano del Seguro Social y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, presentaron la evaluación del primer semestre de 1981, comparándolo con lo realizado en 1980.

13. Se repartieron otros documentos importantes sobre BCG: "Present Status of Knowledge on Immunity in Tuberculosis", "Políticas de Vacunación con BCG" y "Vacunación cantra la Tuberculosis" editadas por la OMS, y un trabajo del doctor Silveira, intitulado "El Error de Chingleput".

14. La comisión para conmemorar el centenario del descubrimiento del bacilo de Koch, propuso la organización de una serie de eventos que se llevarán a cabo el año próximo y son:

— Congreso sobre "Tuberculosis" organizado por la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

— La Academia Nacional de Medicina celebrará una sesión para conmemorar el centenario.

- Las escuelas de medicina del país dedicarán una semana a la enseñanza de "Tuberculosis".
- Se editará un folleto sobre "Tuberculosis", para los estudiantes de medicina.
- Se solicitará a las sociedades y asociaciones médicas que dediquen una sesión científica sobre "Tuberculosis".
- Se impartirán cursos sobre "Tuberculosis" a pre y postgrado a estudiantes de medicina.
- Se solicitará a todas las instituciones de salud que dediquen una sesión científica sobre "Tuberculosis".
- Se hará publicidad por radio, televisión y periódico, respecto al descubrimiento del bacilo.

BERGER PE, KUHN JP y KUHN LR:
*Computed tomography and the occult
tracheobronchial foreign body.* Radiol-
ogy, 134: 133, 1980.

Cuatro niños con cuerpos extraños ocultos en el árbol traqueobronquial fueron sometidos a tomografía computada, para valorar si el procedimiento es superior a la radiografía simple o a la xeroradiografía, como parecen sugerirlo datos *in vitro*. El cuerpo extraño se localizó en tres enfermos. El procedimiento no se recomienda como de rutina; debe reservarse sólo para los casos más difíciles.

EL EDITOR.

NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX

VOL. 43

ABRIL-MAYO-JUNIO, 1982

NÚM. 2

CONTENIDO

EDITORIAL

- Envejecimiento, un viejo tema de actualidad científica. *Dr. Héctor M. Ponce de León* 49

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Efectos del cadmio sobre la célula bronquiolar no ciliada (Célula de Clara). *Dres. Teresa I. Fortoul, Roberto Barrios y Alvaro Osornio* 57
- Utilidad de la broncoscopia flexible en el diagnóstico etiológico de la neumonía. *Dres. Manuel Díaz Rodríguez y Luis Emilio Manatou Ayala*. 67
- Fibrosis quística del páncreas o mucoviscidosis. *Dres. Angel Gárdida Chavarria, José Pérez N., Oswaldo Arana M., Rafael Tapia C., y QFB. Gloria Reyes C.* 75

COMUNICACIÓN ESPECIAL

- Congreso Internacional del Centenario del Descubrimiento del Bacilo de la Tuberculosis. XXI Reunión Nacional de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. México, 28-30 julio de 1982. *Reseña y Conclusiones* 81

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- Hiperreactividad bronquial. *Dres. Homer A. Boushey, Michael J. Holtzman, James R. Sheller y Jay A. Nadel* (Primera parte) 85
(State of the Art. Publicado en *Am. Rev. Resp. Dis.* 121: 389-413, 1980).
(Traducción de Silvia Katia Hidalgo Hinojosa).

ENVEJECIMIENTO, UN VIEJO TEMA DE ACTUALIDAD CIENTÍFICA

HÉCTOR M. PONCE DE LEÓN*

Desde que el hombre existe, se ofrece como espectáculo a sí mismo. De hecho, desde hace algunas decenas de siglos no hace otra cosa que autocontemplarse. Y ello no obstante, apenas si empieza a adquirir una visión científica de su propia significación en la física del mundo.

TEILHARD DE CHARDIN

LA REVISIÓN bibliográfica en los últimos años, muestra la importancia que los investigadores dan al tema: Envejecimiento y Vejez en los seres humanos y, el gran campo de investigación que plantea en todas las ramas de la ciencia. Interés no solamente desde un punto de vista morfológico, celular, bioquímico o genético, sino inclusive conceptual.

Cada vez es más evidente que la edad cronológica de los seres vivos y, en particular de los humanos no puede ser la única pauta que permite identificar el proceso de envejecimiento. Parafraseando el dicho popular "La edad es un estado de ánimo y no la suma de años vividos"; desde el punto de vista científico, podría aceptarse que el envejecimiento es el resultado del cese de algunas funciones, la pérdida de actividades específicas

a nivel celular y la falta de regeneración por causas aún no claramente conocidas y, no la longevidad.¹⁻³

La esperanza de vida y los límites de la vejez en la especie humana, han cambiado en relación a la época y sus circunstancias. Desde el punto de vista antropológico, el estudio de asentamientos humanos del paleolítico a nuestra fecha, muestra que la vejez era alcanzada en edades más tempranas que en la actualidad, no solamente por la esperanza de vida de una población que en términos generales, podría aceptarse ha aumentado en el último siglo de 50 a 76 años; sino, inclusive en los hallazgos referidos, se demuestra que los cambios operados en los restos fósiles sufrieron efectos de envejecimiento "prematuros", si comparamos con las edades alcanzadas y la expectativa mayor de 60 años de un individuo de la era moderna.

* Editor.

Es decir, se era un anciano a los 60 años, aseveración que en la actualidad puede ponerse en duda. La nueva interpretación conceptual de la vejez, tiende a basarse en la identificación de todos los cambios posibles como consecuencia del envejecimiento; proceso éste, variable en cada individuo o en grupos de individuos de acuerdo a su ambiente y circunstancias internas y no exclusivamente en la edad cronológica.

Cada vez es más aceptado en el medio médico el concepto de que la longevidad no implica obligadamente cambios de envejecimiento por el simple hecho de los años de vida transcurridos; al menos, no existe una sincronía precisa, desde este punto de vista, entre edad y envejecimiento. Numerosos individuos mayores de 80 años mantienen eficientes sus sistemas y funciones; por el contrario, individuos entre 40 y 50 años pueden mostrar ya verdaderos cambios de envejecimiento o enfermedades comunes al proceso. ¿Es predominante para ejercer estos cambios, independientemente de la edad, la interrelación entre los factores externos y la capacidad de adaptación o defensa del medio interno? ¿Desde el punto de vista médico y científico es, el aspecto morfológico externo de un individuo, lo que refleja el envejecimiento real?

Los recientes estudios no sólo muestran una curiosidad científica; por el contrario, son ya una respuesta a nuevas necesidades que plantea la sociedad actual en los campos de la sociología, psicología, normas laborales y tipos de atención médica. Se hace necesario resolver la problemática de la cada vez más numerosa e importante población con individuos

mayores de 60 años capaces de reintegrarse en la productividad de la que van siendo segregados;³⁻⁵ es en el campo de la medicina en donde se abren las mayores expectativas de estudio, para conocer con mejor precisión el estado fisiológico normal en geriatría; se descubren nuevos padecimientos o modificaciones en la evolución y manifestación de otros ya conocidos, que sólo son posibles de desarrollo en una larga supervivencia o en individuos susceptibles por procesos de envejecimiento.^{6, 7} Inclusive, el panorama patológico de los países puede ser diferenciado en mucho, por el porcentaje de sus poblaciones que rebasa los 60 años de vida.

Dentro de las hipótesis más revolucionarias sobre envejecimiento se mencionan el factor genético, la competencia inmunológica, los efectos de la dieta y del medio ambiente.⁸⁻¹² Sin aceptarse como premisa, al menos en lo relacionado con el medio ambiente, que sea en los países con mayor desarrollo, en los que existen los individuos que han alcanzado las mayores edades de supervivencia dentro de la especie. Los hombres más viejos sanos (?), se reportan en Perú, Brasil, Africa, Repúblicas del Sureste de la URSS y México.

Dentro de nuestra especialidad, el aparato cardiorrespiratorio se sospecha como uno de los mayormente afectados por los fenómenos del envejecimiento, tanto por degeneración propia de sus estructuras como por la repercusión en otros aparatos y sistemas.¹³⁻¹⁷ El mejor conocimiento de la respuesta inmune a este nivel, la cada vez mejor identificada acción agresiva del medio ambiente y el efecto de nuevos contaminantes, establecen un reto a la investigación científica que hace 2·déca-

das no era aún sospechado.¹⁸⁻¹⁹ Para muchos, el proceso de envejecimiento tiene una relación directa con factores externos, por la contaminación ambiental y hábitos tóxicos específicos como el tabaquismo. Los autores ingleses, excluyendo las entidades patológicas de enfisema y bronquitis, consideran el efecto del tabaco como un determinante de aceleración en el envejecimiento de las estructuras anatómicas de las vías aéreas, el macrófago alveolar y los neumocitos I y II; creando alteraciones en los individuos fumadores jóvenes que sólo pueden ser observadas como un proceso natural de envejecimiento, en no fumadores que alcanzan el doble de edad. Pero esta hipótesis no puede ser la única, por lo que otros, atribuyen a los factores internos y particularmente a los procesos de inmunidad que determinan el equilibrio de adaptación y defensa como la causa de cambios degenerativos y enfermedades de etiología aún desconocida pero, sugestivas de envejecimiento.²⁰⁻²⁵ Los viejos conceptos, y las nuevas aportaciones en relación a la genética, dan soporte a una hipótesis dualista sobre longevidad y envejecimiento, tratando de demostrar que en una especie determinada éstos, son dependientes en mayor grado de la regulación genética y de un sistema inmune intacto y competente para el mantenimiento de la integridad interna y su protección del medio ambiente.

De todos es sabido que a cualquier edad la reproducción y muerte de las células es un fenómeno constante de regeneración. La pregunta fundamental sobre envejecimiento: ¿Por qué y cuáles causas se determina la falta de informa-

ción para seguirse regenerando y mantener activa su función?

El interés prioritario, desde el punto de vista científico es poder establecer mejores criterios para diferenciar los cambios propios del proceso de envejecimiento de los provocados por lesión en los longevos, distintos al simple encanecimiento, la calvicie y las arrugas de la cara.²⁶⁻³⁰

Nos ha parecido importante comentar con mayor detalle en esta Editorial el Capítulo referente a envejecimiento e inmunidad de Yunis J. Edmond en el Libro *Mechanisms of Immunopathology* de Stanley Cohen y colaboradores, 1979.

ENVEJECIMIENTO E INMUNIDAD

“Estudios realizados en ratones y en grupos limitados de humanos, demuestran que el desarrollo de enfermedades asociadas con la edad y los factores causales del envejecimiento, se encuentran íntimamente relacionados con los procesos inmunológicos que a su vez son influenciados por caracteres de la herencia. Es posible identificar tres mecanismos inmunológicos distintos de mayor importancia en la etiología y patogénesis del envejecimiento:

1. La involución del timo y la disfunción de las células mediadoras de inmunidad.
2. El efecto de las infecciones virales y la capacidad de resistencia a las mismas y a su replicación y,
3. La suposición de la existencia de un sistema genéticamente programado para el control inmunológico, que involucraría *genes* probablemente específicos, responsables del reconocimiento inmune.

Las investigaciones experimentales en el ratón, indican que la longevidad puede ser influenciada por factores susceptibles de diferentes grados de modificación (manipulación). En el hombre las observaciones circunstanciales en longevos, permiten relacionar ciertas deficiencias en los procesos de defensa del organismo con enfermedades frecuentes en la edad avanzada y particularmente con el cáncer. A la luz de estas observaciones se deduce que al menos, en parte, la función de las células mediadoras de inmunidad tiene una relación con el aumento en la incidencia del cáncer en la edad avanzada y una mayor incidencia de procesos malignos linforreticulares en individuos en que se demuestra deficiencia inmunológica congénita o adquirida".

El envejecimiento y la supervivencia serán resultado de los cambios colectivos en estos sistemas, muchos aún desconocidos, que ocurren durante el lapso de vida y que la limita a sí misma. Al igual que muchos de los fenómenos biológicos, la evidencia soporta el criterio de que tanto las influencias genéticas como ambientales, son importantes para determinar el tiempo de vida y el envejecimiento durante distintos momentos de este lapso.

La interacción entre el Genotipo y el ambiente, se da a diferentes niveles (órganos y funciones) y ocurre a tiempos distintos durante la vida de una persona. Por lo tanto, los estudios sobre envejecimiento deben involucrar el análisis de esa interacción extremadamente compleja, entre herencia y ambiente externo. Toda interpretación del envejecimiento por consecuencia, debe incluir el conocimiento de los mecanismos de control desde la morfogénesis, la diferenciación

y el metabolismo. Los mecanismos de control que regulan los medios extra e intracelular en los que ocurre la interacción celular, se ha demostrado son influenciados por una actividad coordinada de los sistemas neurológico y endócrino; controles cambiantes durante la vida, desde la fertilización hasta la senectud. Puesto que todos los procesos de vida son regulados a distintos niveles y a través de una secuencia de interacciones, algunos operarán durante la embriogénesis; otros durante la diferenciación y el desarrollo y otros durante la senectud. Por lo que no resulta sorprendente que una sola teoría sobre un solo enfoque de las etapas de la vida, sea insuficiente para conocer el proceso integral de envejecimiento.

Independientemente las células de un organismo envejecen y mueren continuamente y, en cualquier estado del desarrollo los órganos evolucionan e involucionan de acuerdo a una especificidad cronométrica y dentro de una línea genética particular. El orden cronológico para el desarrollo de órganos y su involución en una especie, refleja una capacidad proliferativa previamente "programada" de las células a partir del nacimiento. Esto sugiere que la longevidad de una especie obedece a un control genético mediado a través de "relojes biológicos (celulares y de órganos)". Sin embargo, no se puede negar que el tiempo de vida es también determinado por la capacidad de adaptación de los mecanismos reguladores del animal (incluyendo embriogénesis y maduración) a su medio ambiente.

En el grupo zoológico humano, las curvas estadísticas de sobrevivencia pueden ser incrementadas en una progresión

de relación geométrica con la modificación de algunos factores ambientales al ser manipulados artificialmente bien sea por prácticas médicas, medidas de salud pública o nutricionales. En animales (ratón y rata) la administración experimental de nutrición hipocalórica, determina una prolongación estadísticamente significativa de la vida. Estas observaciones ampliadas dentro del contexto metabólico y la competencia inmune, explican el porqué la ingesta de bajas calorías prolonga la vida en los roedores e interfiere con el desarrollo de tumores y otras enfermedades de autoinmunidad. La extrapolación de estas observaciones a los seres humanos, plantea una expectativa que pudiera por manipulación o modificación dietética, mantener íntegras las funciones inmunes y metabólicas en el individuo anciano y aunque utópica, la posibilidad de prolongar la vida.

La teoría inmunológica del envejecimiento, inicialmente establecida por Walford (1969)³¹ y posteriormente promulgada por Burnet, establece que el sistema inmune es *esencial* para mantener la salud y a mayor proyección evitar el proceso de envejecimiento "*per se*". O bien, que éste, el proceso de envejecimiento, refleja una declinación programada genéticamente en la función inmune, para permitir la muerte fisiológica. Fernandes, Good y Yunis,³² han identificado que la declinación de la función inmunológica durante el proceso de envejecimiento en el hombre y experimentalmente en el ratón, se asocia con las mismas enfermedades y perturbaciones inmunológicas que afectan a individuos de distintas especies, que han perdido por causas naturales o

experimentales, la competencia inmunológica normal de sus linfocitos T.

Un concepto más del papel de la inmunidad, es el referente a los fenómenos de autoinmunidad asociados a estados de deficiencia inmune, como base del envejecimiento prematuro. La práctica de timectomía neonatal en animales, determina un efecto de autoinmunidad asociado a una inmunodeficiencia caracterizada por la incapacidad del sistema para identificar antígenos; que en condiciones normales, tendrían "prohibida" su estancia en el organismo o serían rápidamente eliminados. La persistencia de estos antígenos, puede inducir a la producción de autoanticuerpos de reacción cruzada (autoinmunidad). La disminución en la capacidad de reconocimiento inmunológico celular que ocurre por efectos de envejecimiento (o viceversa, el envejecimiento como consecuencia de), determinará fenómenos de autoinmunidad originando procesos degenerativos y enfermedades de mayor frecuencia en individuos viejos.

El estudio de ancianos sanos sin defectos de inmunidad celular, está permitiendo conformar un patrón "ideal", que podrá llegar a facilitar la codificación de expectativas del tiempo de vida individual, dependiente de la función normal o anormal de sus células T: Si así fuera, en la práctica médica del futuro al identificar las deficiencias inmunes desde edades tempranas o en la ancianidad, podrían instituirse medidas para corregirlas y prevenir sus consecuencias; tales como infecciones, neoplasias y autoinmunidad.

Finalmente, sólo mencionaremos algunos de los campos específicos de investi-

gación de mayor relevancia: El papel de la interacción de diferentes subclases de linfocitos y la regulación de la inmunidad (supresor T, ayudador T y células B); la función del macrófago y la retroproducción de anticuerpos y factores solubles; la competencia inmune y su control genético en relación a los sistemas de histocompatibilidad; la inmunoterapia específica con células competentes o factores solubles de donadores normales, para corregir deficiencias en ancianos, que pronto podrán ser aplicadas, con indicaciones precisas, una vez que se haya conocido todo el complejo de interacciones que puedan calificar el envejecimiento.

REFERENCIAS

1. Marks, R: Measurement of biological ageing in human epidermis. *Brit J Derm* 104: 627-633, 1981.
2. Shmizu, K; Furuya, T; Takeo Y; Shira-K; Maekawa, K: Decrease of Collagen Content in the Acta Anat. 109: 44-46, 1981.
3. Riesenfeld, A: Age Changes of Bone Size and Mass in Two Strains of Senescent Rats *Acta Anat* 109: 64-69, 1981.
4. Harman, SM; Tsitouras, PD; Costa, PT; Blackman, MR: Reproductive hormones in aging men. II. Basal pituitary gonadotropins and gonadotropin responses to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 54 (3): 547-51, 1982.
5. Ryff, CD: Self-perceived personality change in adulthood and aging. *J Pers Soc Psychol* 42 (1): 108-15, 1982.
6. Kostis, JB; Moreyra, AE; Amendo MT; Di Pietro, I; Cosgrove, N; Kuo, P: The effect of age on heart rate in subjects free of heart disease. Studies by ambulatory electrocardiography and maximal exercise stress test. *Circulation* 65 (1): 141-5, 1982.
7. Finkelstein, MS: Unusual features of infections in the aging. *Geriatrics* 37 (4): 65-78, 1982.
8. Coon, WW; Dabich, L; Votaw, ML; Indications for and morbidity associated with operative staging in patients with lymphoma. *Am J Surg* 143 (2): 178-82, 1982.
9. Winograd, E; Smith, AD; Simon, EW: Aging and the picture superiority effect in recall. *J Gerontol* 37 (1): 70-5, 1982
10. Schultz, R: Emotionality and aging: a theoretical and empirical analysis. *J Gerontol* (37) 42-51, 1982.
11. Barnes, RF; Raskind, M; Gumbrecht, G; Halter, JB: The effects of age on the plasma catecholamine response to mental stress in man. *J Clin Endocrinol Metab* 54 (1): 64-9, 1982.
12. Vermeulen, A; Deslypere, JP; Schelphout, W; Verdonck, L; Rubens, R: Adrenocortical function in old age: response to acute adrenocorticotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 54 (1): 187-91, 1982.
13. Armstrong, CG; Mow, VC: Variations in the intrinsic mechanical properties of human articular cartilage with age, degeneration, and water content. *J Bone Joint Surg [Am]* 64-A (1): 88-94, 1982.
14. Rabkin, SW; Mathewson, FA; Tate RB: Relationship of blood pressure in 20-39-year-old men to subsequent blood pressure and incidence of hypertension over a 30-year observation period. *Circulation* 65 (2): 291-300, 1982.
15. Hida, W; Sasaki, H; Takishima, T: Standard values of the maximal expiratory flow-volume curve normalized by total lung capacity. *Bull Eur Physiopathol Respir* 18 (1): 117-29, 1982.
16. Rea, H; Becklake, MR; Ghezzi, H: Lung function changes as a reflection of tissue aging in young adults. *Bull Eur Physiopathol Respir* 18 (1): 5-19, 1982.
17. Baker, SR; Wolfe, RA: Prognostic factors in nasopharyngeal malignancy. *Cancer* 49 (1): 163-9, 1982.
18. Vidic, B; Burri, PH: Quantitative cellular and Subcellular Changes in the Rat Type II Pneumocyte During Early Postnatal Development. *Am Rev Resp Dis* 124 (2): 174-178, 1981.
19. Nurminen, M; Mutanen, P; Tolonen, M; Hernber, S: Quantitated effects of carbon disulfide exposure, elevated blood pressure and aging on coronary mortality. *Am J Epidemiol* 115 (1): 107-18, 1982.
20. Zinberg, M; Francus, T; Weksler, ME; Siskind, GW; Karpatkin, S. Abnormal autologous mixed lymphocyte reaction in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 59 (1): 148-51, 1982.
21. Mitchell, A; Morris, PJ: Hospital admissions for acute cholecystitis: changes in the age and sex distribution, in Oxford

- in the post-war period. *Br J Surg* 69 (1): 26-8. 1982.
22. Hersh, EV; Murphy, SG; Gutterman, JU; Morgan, J; Qucsada, I; Zander, A; Stewart, D: Antibodydependent cell-mediated cytotoxicity in human cancer: characterization of patient leukocyte activity and treatment effects. *Cancer* 49 (2): 251-60. 1982.
 23. Zatz, LM; Jernigan, TL; Ahumada, AJ Jr: Changes on computed cranial tomography with aging: intracranial fluid volume. *AJNR* 3 (1): 1-11. 1982.
 24. Arima, M: LC-AMP concentration in various organs of female rats and in human ovaries with aging (author's transl). *Nippon Sanka Fukinka Gakkai Zasshi* 34 (2): 223-32. 1982.
 25. Bowles, NL; Poon, LW: An analysis of the effect of aging on recognition memory. *J Gerontol* 37 (2): 212-9. 1982.
 26. Ryff, CD: Self-perceived personality change in adulthood and aging. *J Pers Soc Psychol* 42 (1): 108-15. 1982.
 27. Kitanaka, I; Ross, RJ; Cutler, NR; Zavadil, AP 3d; Potter, WZ: Altered hydroxydesipramine concentrations in elderly depressed patients. *Clin Pharmacol Ther* 31 (1): 51-5. 1982.
 28. Hadziselimovic, H: Age Characteristic of Blood Vessels on the Human Heart. *Acta Anat* 109: 231-237. 1981.
 29. Capasso, IM; Lemma, TM; Zimmerman, JA: Postanoxic recovery of myocardial performance in senescent mice. *Exp Geront* 16 (3): 261-269. 1981.
 30. Nagy, Z; Nagy, K; Nagy, ZV; Kalmán, A; Nagy, E: Alterations in total content and solubility characteristics of proteins in rat brain and liver during ageing and centrophenoxine treatment. *Exp Geront* 16 (3): 229-240. 1981.
 31. Walford, RL: The immunologic Theory of Aging. Munksgaard, Copenhagen. 1969.
 32. Fernandes, G; Good, RA; Yunis, EJ: In Immunology and Aging (T Makinodan and EJ Yunis, eds), Plenum Press, New York.

ROSSMAN CM, FORREST JB, LEE RM-KW, ET AL: The Dyskinetic Cilia Syndrome Ciliary Motility in Immobile Cilia Syndrome. *Chest* 78: 580, 1980.

Se estudió la movilidad ciliar en tres enfermos con Síndrome de Kartagener. Se observaron dos patrones de movimiento anormal: oscilatorio y rotatorio, sin evidencia de coordinación planar o metacronicidad; el movimiento anormal se observó en el 40% de las células; el resto era inmóvil por completo. Los autores sugieren que en lugar de usar el término de "Síndrome de Inmovilidad Ciliar", se use el de "Síndrome de Cilios Disquinéticos", ya que numerosas células tienen movilidad, aunque es anormal.

EL EDITOR

EFFECTOS DEL CADMIO SOBRE LA CELULA BRONQUIOLAR NO CILIADA (CELULA DE CLARA)

TERESA I. FORTOUI,* ROBERTO BARRIOS** Y ALVARO OSORNIO**

RESUMEN

Los autores estudian en un modelo experimental de 38 ratas el efecto de la inhalación aguda de cloruro de cadmio ($Cd Cl_2$) sobre la población celular de las vías aéreas y el epitelio alveolar comparativamente, con un grupo de animales control que inhalaron exclusivamente solución fisiológica. Los efectos fueron observados, sacrificando a los animales a las 2, 6 y 24 horas y a los 4 y 8 días.

Los especímenes obtenidos fueron estudiados con microscopia de luz y microscopia electrónica de barrido.

En los animales que inhalaron $Cd Cl_2$ se apreció desde las 2 primeras horas la presencia de un infiltrado subpleural constituido predominantemente por histiocitos, células mononucleares y polimorfonucleares. A las 6 horas, las lesiones eran de predominio perivascular y bronquiolar y,

se identificaron conglomerados de gran cantidad de macrófagos alveolares con citoplasma vacuolado y líquido de edema a nivel alveolar. A las 24 horas la lesión alveolar no mostraba cambios distintos a los referidos. A partir del 4o. día se identificó infiltrado intersticial y la presencia de algunos fibroblastos y fibras de colágena. A los 8 días de evolución el infiltrado inflamatorio había disminuido siendo más evidente el proceso reparativo. En el grupo control de animales que sólo inhalaron solución fisiológica en las primeras horas sólo se apreciaron escasos macrófagos alveolares, sin otras alteraciones posteriores. En los animales agredidos con cadmio, el epitelio bronquiolar mostró desde las 2 primeras horas, disminución en la población de células de Clara, comparativamente con el grupo control; éste cambio, fue obvio desde las 24 horas y persistente hasta el 8o. día. Los autores sugieren que por efecto del cadmio a nivel bronquiolar, la población celular epitelial cambia por células cilíndricas ciliadas y calciformes.

Los estudios realizados muestran que el cadmio provoca lesión epitelial alveolar, que se inicia en forma temprana y lesión del epitelio bronquiolar que se

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Unidad de Investigación. México, D. F.

** Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Departamento de Patología. México, D. F.

Trabajo promovido por el Programa Universitario de Investigación Clínica (PUIC) de la Universidad Nacional Autónoma de México.

manifiesta por una disminución en el número de células de Clara. Este hecho podría explicarse por distintos mecanismos:

a) Lesión directa de las células de Clara con muerte de la misma; transformación de ésta a célula ciliada.

El mecanismo lesivo intrínseco de cadmio aparentemente es debido a interferencia en los fenómenos de oxidación ya que la célula de Clara tiene una gran cantidad de enzimas oxidativas de función mixta que juegan un importante

papel en la inhibición de los radicales libres y derivados, evitando lesiones por peroxidación de lípidos a nivel de la membrana. Los hallazgos referido por los autores son compatibles con las referencias que reportan en los fumadores un menor número de células de Clara, posiblemente por efecto de cadmio que contiene el humo de tabaco. El modelo descrito no sólo demuestra el efecto de cadmio sobre la célula de Clara, sino que además permitirá explorar las alteraciones pulmonares que se desarrollan al lesionar esta célula.

INTRODUCCIÓN

Los niveles de Cadmio y otros metales como contaminantes han aumentado en los últimos años.^{4, 5} Algunos metales producen alteraciones en diversos aparatos y sistemas,^{4, 12} siendo uno de ellos el aparato respiratorio. Algunos agentes de este tipo pueden ser tanto fibrogénicos como carcinogénicos.¹⁻³ Al cadmio, elemento de transición, se le atribuye un papel de importancia en la patogenia del enfisema pulmonar tanto en el humano como en animales de experimentación.⁸ El enfisema pulmonar se correlaciona con la intensidad de tabaquismo del paciente y se sabe que el tabaco contiene cadmio.⁶ Las concentraciones de este metal en el tejido pulmonar de individuos fumadores son elevadas al compararlas con las de personas sin hábito tabáquico¹² lo que apoya la hipótesis que sugiere una relación entre este metal y el desarrollo de enfisema pulmonar.⁴ Las fuentes de contaminación por cadmio, además del cigarrillo, incluyen la industria y algunos pro-

ductos derivados de la combustión del petróleo.⁹

Aunque se han descrito lesiones pulmonares consistentes en daño alveolar difuso, secundarias a la inhalación masiva y aguda de sales de cadmio, hasta ahora no se habían descrito lesiones bronquiolares asociadas a la exposición corta y aguda de cadmio.^{7, 12}

En base a los antecedentes anteriores, desarrollamos un modelo experimental en ratas a las cuales se les indujo a inhalar Cloruro de Cadmio (Cd Cl_2).

MATERIAL Y MÉTODO

Treinta y ocho ratas Wistar del sexo masculino y con un peso aproximado de 210 gramos fueron sometidas a la inhalación de Cd Cl_2 0.005 M en solución fisiológica por dos horas en una cámara de acrílico de 72.7 l. con un micronebulizador Bennett US-1. Un grupo de animales control fue colocado en condiciones semejantes pero inhalando exclusivamente solución fisiológica. Los sacrificios

se realizaron a las 2, 6 y 24 horas y a los 4 y 8 días. Mediante una traqueostomía se pasó un tubo de plástico por el que se perfundió fijador a ambos pulmones, a 23 cm. de agua de presión hidrostática con una solución de formaldehído al 10% y a pH de 7.4, por 24 horas. Una vez fijados, los pulmones se cortaron para obtener preparaciones teñidas con: hematoxilina-eosina, tricrómico de Massón y PAS.

Parte del material fue fijado en una combinación de formaldehído al 4% y glutaraldehído al 1% en solución amortiguadora de fosfatos 0.01 M a pH de 7.4 para su estudio por microscopía electrónica de barrido. El material se deshidrató, se desecó por punto crítico y se sombreó con oro para ser observado al microscopio de barrido. En los cortes se procedió a contar el número de células de Clara por bronquiolo y por caso. La célula de Clara (célula epitelial bronquiolar no ciliada), fue identificada por su topografía bronquiolar y la prominencia que estas células presentan con imagen de "lengüeta" hacia la luz de la vía aérea. Se compararon los grupos de animales utilizando la prueba de *t* no pareada para análisis de significancia estadística.

RESULTADOS

Epitelio alveolar. A partir de las dos primeras horas después de la inhalación del CdCl₂ se apreció la presencia de infiltrado subpleural predominante constituido por histiocitos, células mononucleares y escasos polimorfonucleares. A las 6 horas las lesiones eran de predominio perivascular y bronquiolar con el mismo tipo de infiltrado. Se apreciaron conglomerados de gran cantidad de macrófagos

alveolares con citoplasma vacuolado, así como, líquido de edema a nivel alveolar. A las 24 horas la lesión alveolar se mantiene para persistir sin grandes cambios hasta los 4 días (Fig. 2). A partir de este lapso, en algunos focos, en que anteriormente se apreciaba un infiltrado intersticial, fue aparente la presencia de algunos fibroblastos y fibras de calágena. A los 8 días el infiltrado inflamatorio había disminuido siendo más evidente el proceso reparativo. En los animales control en las primeras horas se apreciaban escasos macrófagos alveolares en la luz, sin otras alteraciones posteriores (Fig. 1).



FIG. 1. Pulmón de un animal control. Sólo se aprecian alvéolos limpios. Los tabiques interalveolares se encuentran intactos. Hematoxilina-eosina, 150 X.

Epitelio bronquiolar. En los animales agredidos, desde las primeras dos horas fue muy aparente una disminución en la cantidad de células de Clara al compararlos con los animales control correspondientes (P 0.001) siendo este cambio obvio a las 24 horas (P 0.001) persistiendo bajo hasta los 8 días (gráfica I) (figuras 3, 4, 5, 7 y 8). Parece ser que los bronquiolos alterados cambian su población celular epitelial por células cilíndricas ciliadas y calciformes (Fig. 6).

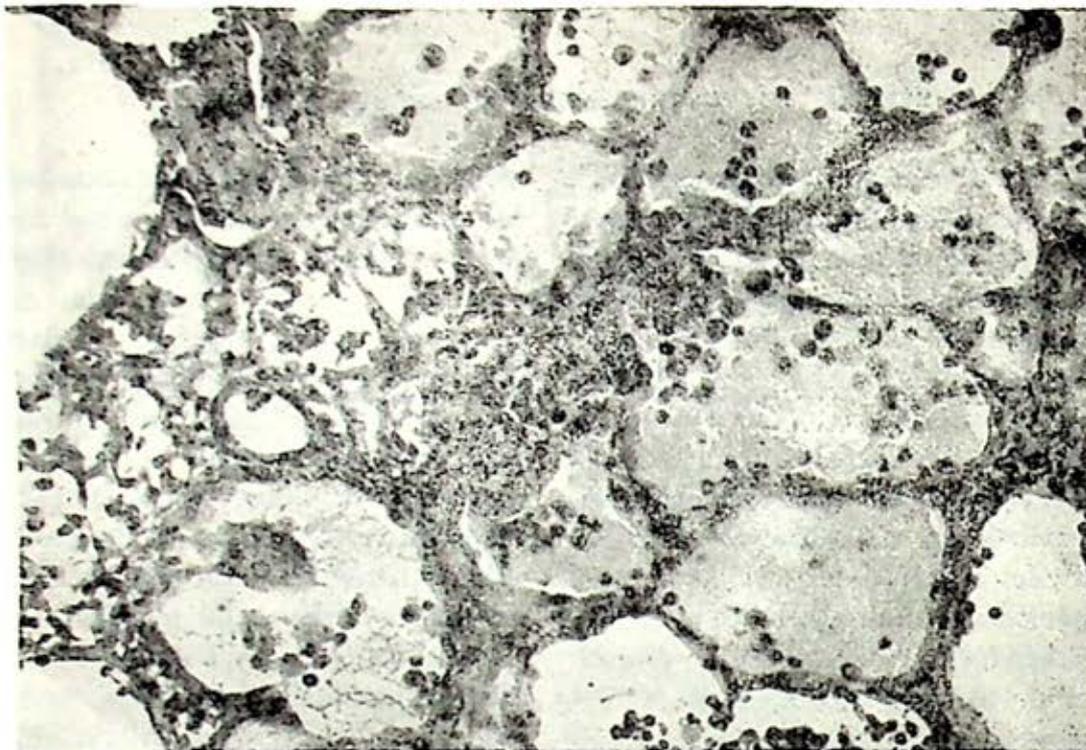
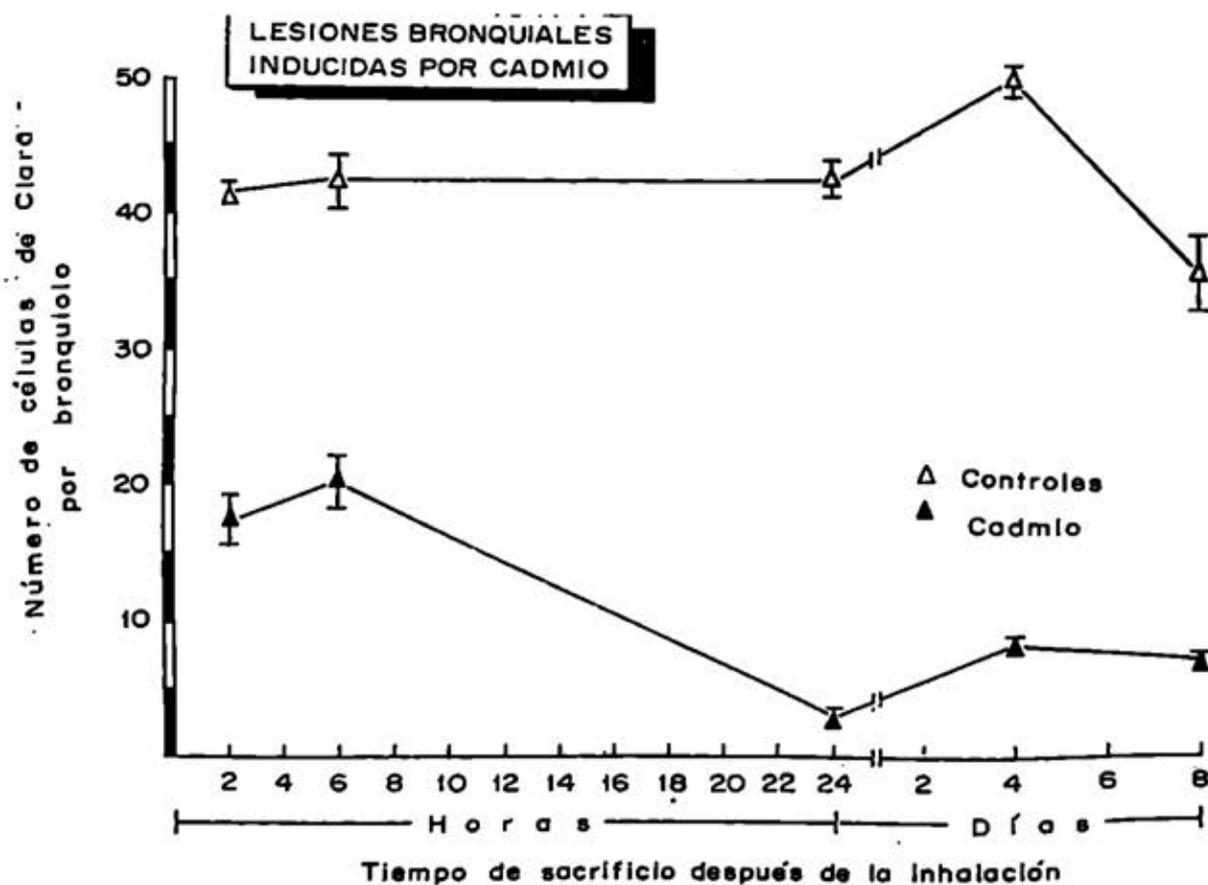


FIG. 2. Pulmón de un animal que recibió Cadmio y que fue sacrificado a los cuatro días. Se aprecia un daño alveolar difuso manifestado por exudado intraalveolar rico en proteínas plasmáticas y células inflamatorias de tipo agudo. Los tabiques interalveolares se encuentran engrosados por la presencia de un infiltrado inflamatorio. Hematoxilina-eosina. 250X.

GRÁFICA 1



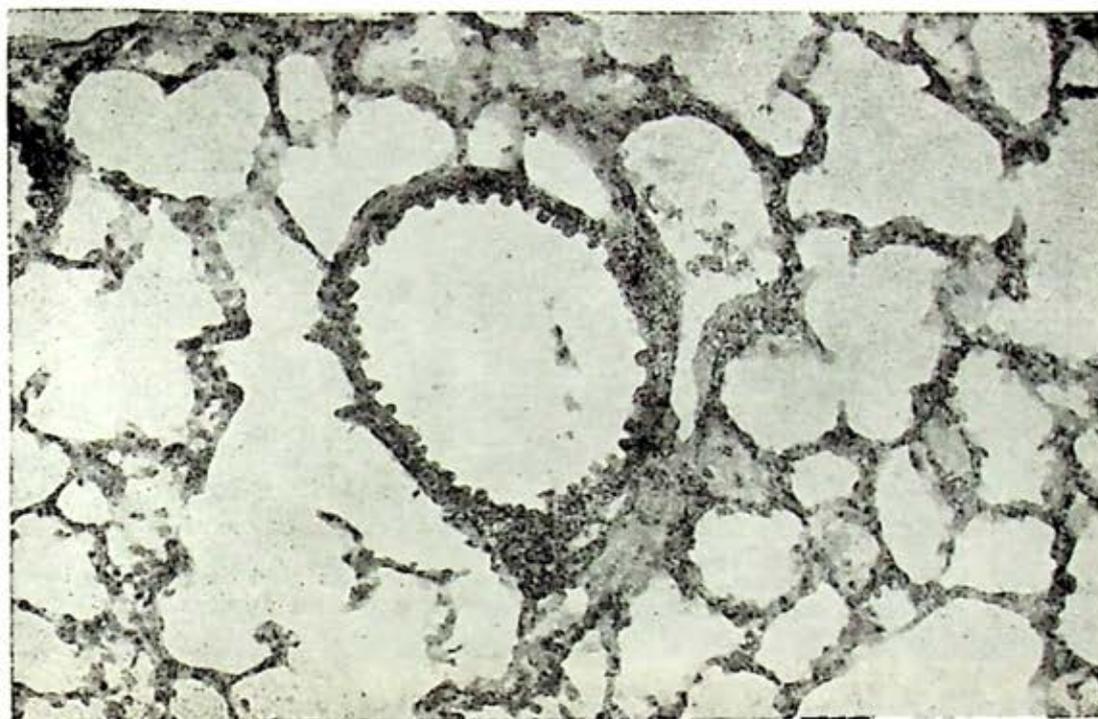


FIG. 3. Bronquiolo de una rata del grupo control. A las células de Clara se les puede distinguir por su prominencia hacia la luz de la vía aérea.

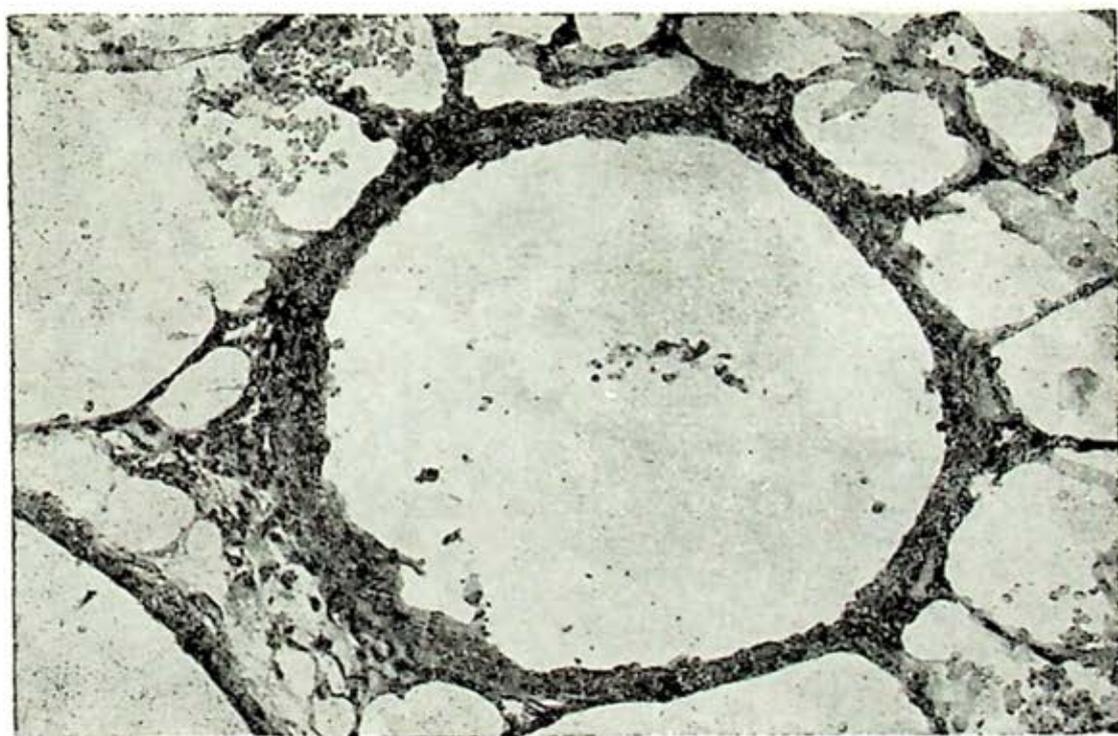


FIG. 4. Bronquiolo del animal ilustrado en la figura 2. Se aprecia desprendimiento del epitelio. Aquí ya no es posible distinguir células de Clara.

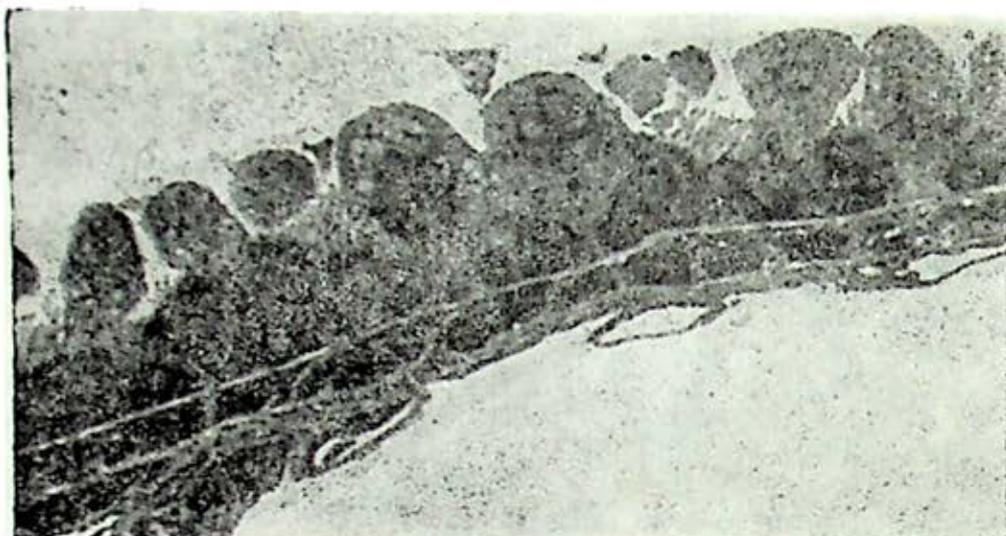


FIG. 5. Epitelio bronquiolar de un animal control. Es fácil distinguir a las células de Clara con sus características inclusiones citoplásmicas. Azul de toluidina. 600X.

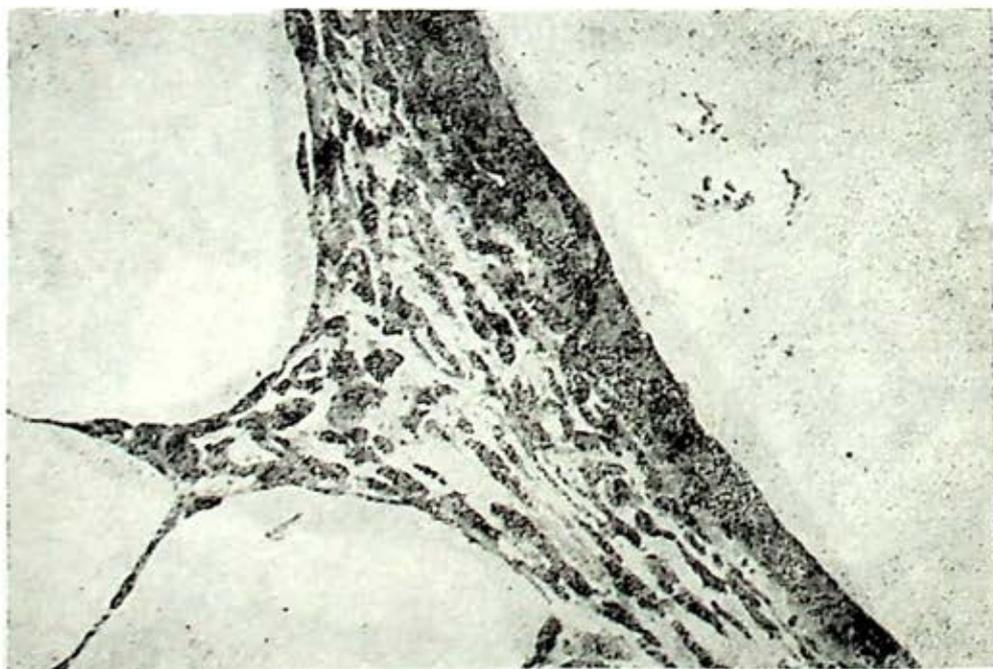


FIG. 6. Epitelio con metaplasia. En la fase reparativa, las células normales han sido remplazadas por un epitelio cilíndrico con células caliciformes. Azul de toluidina. 600X.

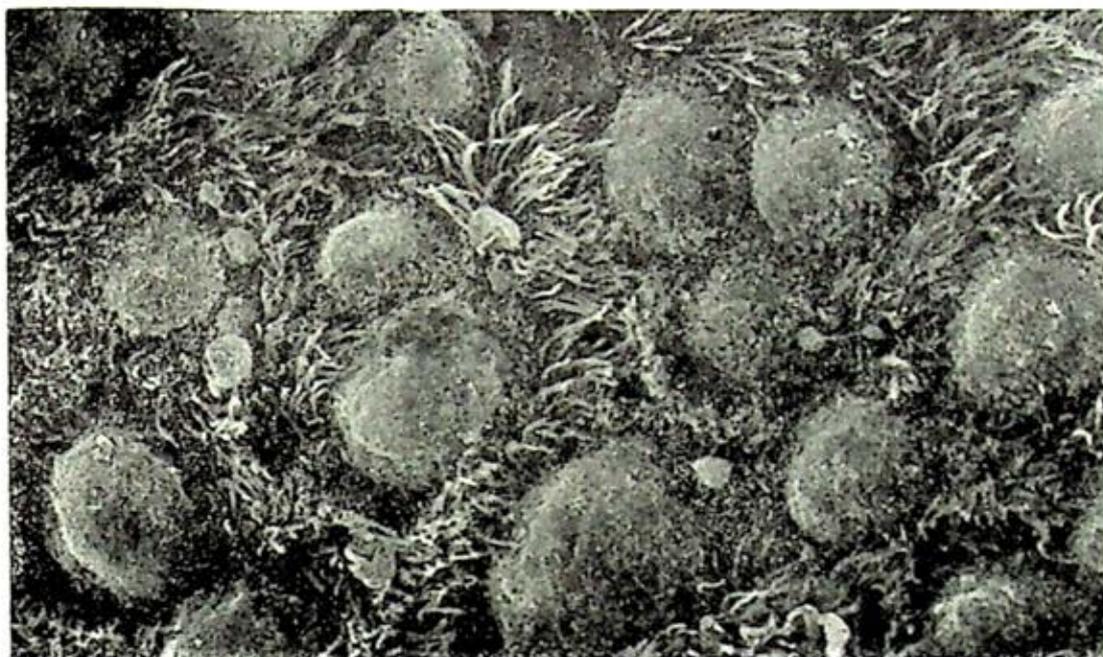


FIG. 7. Epitelio normal visto al microscopio electrónico de barrido. Las células de Clara se distinguen fácilmente por hacer relieve hacia la luz, 5000X.

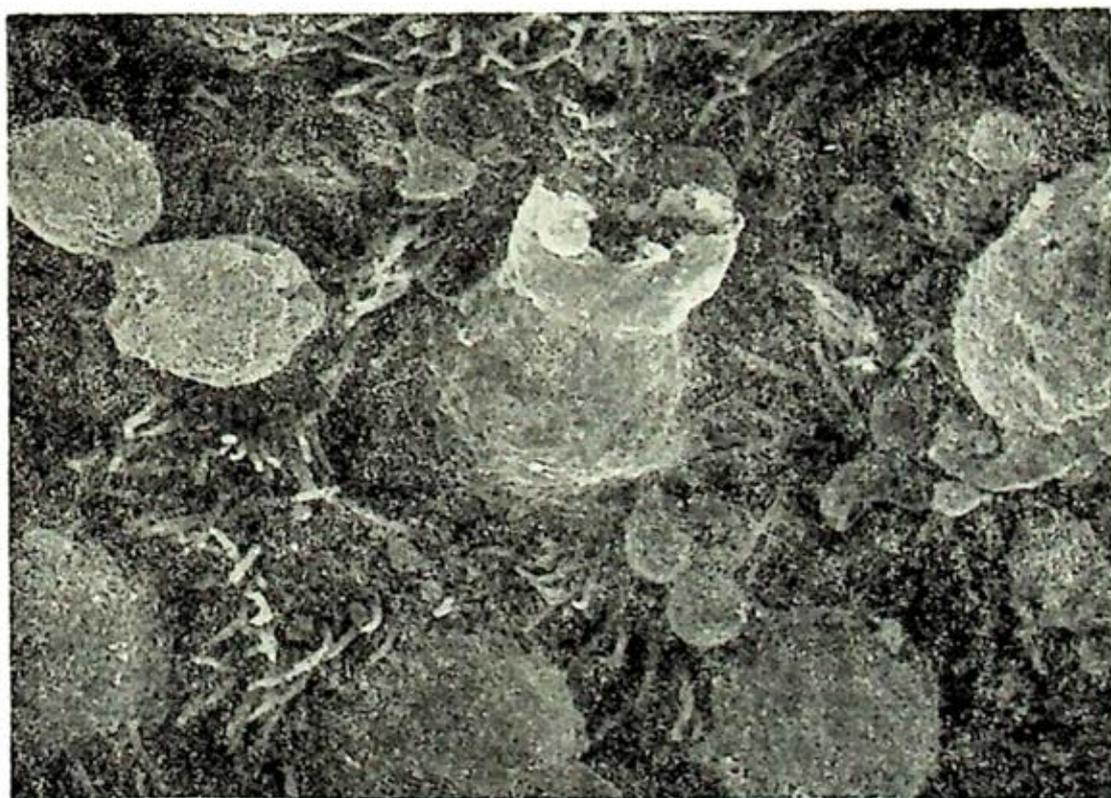


FIG. 8. La porción central de la fotografía muestra una célula de Clara en fase de disrupción de su membrana. La rodean cilios y otras células indemnes, 6000X.

COMENTARIOS

Además de la lesión epitelial alveolar la cual se presenta en forma temprana, se hace evidente la lesión al epitelio bronquiolar manifestada por disminución en el número de células de Clara. Esta pérdida podría explicarse por varios mecanismos tales como: a) lesión directa de la célula de Clara con muerte de la misma o: b) transformación de ésta a célula ciliada; este cambio estaría inducido por el agresor. Esto último estaría de acuerdo con la hipótesis mencionada en la literatura de que la célula de Clara puede ser progenitora de la célula ciliada.¹⁶

Se ha mencionado que el cadmio puede lesionar por mecanismos de oxidación.⁸ La célula de Clara tiene gran cantidad de enzimas oxidativas de función mixta que juegan un papel muy importante en la inhibición de los radicales libres y derivados evitando lesiones por peroxidación de lípidos a nivel de la membrana. Sabemos que la célula de Clara está encargada de inactivar a este tipo de sustancias, por lo tanto sería también la más afectada ante la presencia de ellas, posiblemente en relación a la concentración del agresor y a la cantidad de sistemas enzimáticos disponibles para esa función. Esta susceptibilidad a los agentes oxidantes parece variar entre las diversas especies ya que la concentración de cadmio que causa lesión en la rata, no tiene efectos ni en el ratón ni en el Hamster. Hay trabajos experimentales realizados en ratón y en perro en los que se ha ocasionado hiperplasia de las células de Clara mediante la exposición a ozono y a altos niveles de contaminantes ambientales.¹⁶ En humanos, se ha re-

portado que los fumadores tienen menor cantidad de células de Clara, y como se ha mencionado, el humo de tabaco contiene cadmio.

Se desconoce el mecanismo por el cual los compuestos de cadmio producen lesión. En base a estudios previos podríamos postular que la lesión de esta célula podría llevar a alteración en los mecanismos pulmonares de defensa contra agentes oxidantes lo que propiciaría lesión de otras estructuras por los radicales libres no inhibidos, que se saben pueden ser tanto fibrogénicos como carcinogénicos.

Se ignoran muchas de las funciones de la célula de Clara.¹⁷ El modelo aquí descrito no sólo demuestra el efecto del cadmio sobre la célula de Clara, sino que también permitirá explorar las alteraciones pulmonares que se desarrollan al lesionarse esta célula.

Solicitud de sobretiros a:

Dr. Roberto Barrios
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Cardiología
"IGNACIO CHAVEZ"
Juan Badiano 1, México 22, D. F.
Tlalpan 14040, México.

REFERENCIAS

1. Morgan JM: Cadmium and Zinc abnormalities in bronchogenic carcinoma. *Cancer* 25: 1394-1398. 1970.
2. Miller ML, Murthy L y Sorenson JRL: Fine structure of connective tissue after ingestion of Cadmium. *Arch Pathol* 98: 386-392. 1974.
3. Dervan PA y Hayes JA: Peribronchiolar fibrosis following acute experimental lung damage by Cadmium aerosol. *J Pathol* 128: 143-149. 1979.
4. Borman S: Monitoring Cadmium exposure. *Environm Sci & Technol* 14: 23. 1980.
5. Reportes de la Subsecretaría del Mejoramiento del Ambiente SSA (1981).

6. Morgan WA: New ways of measuring Cadmium in man. *Nature* 282: 673-674. 1979.
7. Strauss RH, Palmer RC, Hayes JA: Acute lung injury induced by Cadmium aerosol. *Amer J Pathol* 84: 561-578. 1976.
8. Carp H, y Janoff A: Possible mechanisms of emphysema in smokers. *Amer Rev Respir Dis* 118: 617-621. 1978.
9. Fishbein, L: Sources, transport and alternations of metal compounds. An overview. I. Arsenic, Beryllium, Cadmium, Chromium and Nickel. *Environ Health Perspect* 40: 43-64. 1981.
10. Piscator M: Role of Cadmium in carcinogenesis with special reference to cancer of prostate. *Environ Health Perspect* 40: 107-120. 1981.
11. Editorial: Problems of epidemiological evidence. *Environ Health Perspect* 40: 11-20. 1981.
12. Asvadi S y Hayse JA: Acute lung injury induced by Cadmium aerosol. *Amer J Pathol* 90: 89-98. 1978.
13. Nriagu JO: Cadmium in the environment. Part II: Health Effects. Wiley-Interscience Publication, New York 1981, pp 784-839. V 335.
14. Boyd MR: Evidence for the Clara cell as a site of cytochrome P-450-dependent mixed-function oxidase activity in Lung. *Nature* 269: 713-715. 1977.
15. Trump BF, McDowell EM, Glavin F, Barrett LA, Becci PI, Schurch W, Kaiser HE y Harris CC: The respiratory epithelium: III. Histogenesis of epidermoid metaplasia and carcinoma in situ in the human. *J Natl Cancer Institute* 61: 563-575. 1978.
16. Hyde D, Orthoefer J, Dungworth D, Tyler W, Carter R y Lum H: Morphometric and morphologic evaluation of pulmonary lesions in Beagle dogs chronically Exposed to high ambient levels of air pollutants. *Lab Invest* 38: 455-469. 1978.
17. Yoneda K y Birk M: The Mode of Secretion of the Clara Cell in Rat Bronchiole: A Freeze-Fracture Study. *Exp Lung Res* 2: 177-185. 1981.

MOSER KM, SHURE D, HARREL JH, ET AL: *Angioscopic visualization of pulmonary emboli*. Chest 77: 198, 1980.

Se diseñó un instrumento de fibra óptica, flexible, con un balón distal inflable, para visualizar directamente las grandes venas, cavidades derechas, arterias pulmonares y embolias pulmonares experimentales en el perro. La inserción y manipulación del instrumento fueron bien tolerados; la pared de los vasos y el contenido de su luz se observan con toda claridad. El angioscopio tiene potencial significativo como instrumento de investigación y aplicación clínica.

EL EDITOR

UTILIDAD DE LA BRONCOSCOPÍA FLEXIBLE EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LAS NEUMONIAS

MANUEL DÍAZ RODRÍGUEZ* Y LUIS EMILIO MANAUTOU AYALA**

RESUMEN

Se revisaron 52 expedientes de pacientes internados en el Hospital San José de Monterrey, Nuevo León (27 casos) y en el Hospital Universitario de esta misma ciudad (25 casos); con diagnóstico clínico y radiológico de neumonía y baciloscopías en esputo negativas, a quienes se les había practicado broncoscopia con cultivos del lavado y/o biopsia pulmonar transbronquial con el fin de identificar su diagnóstico etiológico específico. Los resultados obtenidos mostraron etiología bacteriana en el 40%, mycobacteria en el 27%, virales 12%, micóticas 10%, mixta 7% y en el 4% de los pacientes no fue posible identificar el agente causal.

El procedimiento empleado no mostró complicaciones imputables al mismo.

Se considera que la obtención a través de fibrobroncoscopia de especímenes de lavado bronquial y frotis directo, tiene un valor diagnóstico, el cual tiene mayor certeza si la biopsia pulmonar transbronquial confirma el hallazgo bacteriológico. Los resultados negativos en el frotis y el cultivo de lavado bronquial, así como la biopsia pulmonar transbronquial negativas sugieren que el uso previo de antibióticos pudo haber inhibido el desarrollo bacteriano o que la causa sea viral.

Se considera que la broncoscopia flexible en el diagnóstico etiológico de las neumonías es un procedimiento útil para la toma de muestras y permite el análisis inmediato de frotis, la siembra en medios de cultivo específico y la obtención de fragmentos para biopsia en algunos casos pudo descartar otra patología inflamatoria.

INTRODUCCIÓN

EN LOS últimos años se han publicado en la literatura médica los resultados de la broncoscopia flexible como mé-

todo diagnóstico de las neumonías.¹ El problema principal que se ha presentado es la contaminación del instrumento al pasar por vías respiratorias altas,² aun cuando se utilicen diferentes tipos de catéteres por donde se introducen cepillos estériles que colectaran las muestras.³ La información dada por estos estudios está

* Jefe de Servicio de Neumología y de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario, U.A.N.L.

** Pasante de Medicina, Hospital Universitario, U.A.N.L.

orientada únicamente sobre los cultivos de secreciones bronquiales. El objetivo de este estudio es, determinar si se puede obtener un diagnóstico bacteriano bien definido y detectar los casos de contaminación al correlacionar el cultivo del lavado bronquial con el Gram del mismo, el cultivar tejido pulmonar obtenido por biopsia pulmonar transbronquial y este material correlacionarlo con la clínica y estudios radiológicos de tórax.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron 27 expedientes de pacientes atendidos en el Centro de Diagnóstico de Monterrey, habiendo sido la mayoría de ellos internados en el Hospital San José, de esta misma ciudad y 25 expedientes de pacientes internados en el Hospital Universitario, en total 52 casos con los siguientes requisitos: A) Diagnóstico clínico de neumonía. B) Presencia de infiltrado radiológico. C) Baciloscopías en esputo negativas. D) Broncoscopia con cultivos del lavado y/o de la biopsia pulmonar transbronquial. E) Radiografía de tórax postbroncoscopia.

La broncoscopia fue practicada en estos 2 grupos por uno de los autores en pacientes privados y el resto por los residentes del Servicio de Neumología en el Hospital Universitario. El broncoscopio flexible utilizado fue marca Olympus modelo BF5B2 y la pinza para la biopsia pulmonar transbronquial es el que acompaña al instrumento. El broncoscopio, el cepillo y el fórceps fueron previamente esterilizados en solución de Kril a la dilución normal durante media hora, en algunas ocasiones se esterilizó en óxido de etileno. Se siguió la misma técnica des-

crita por uno de nosotros,⁵ tanto para practicar la broncoscopia como para la biopsia pulmonar transbronquial. La secuencia para obtener el material para laboratorio fue la siguiente: en primer lugar se practicó biopsia transbronquial y el espécimen obtenido se colocó en un frasco estéril con solución salina; en seguida se practicó raspado bronquial para frotis, seguido de lavado bronquial con solución colocada entre el aspirador y el broncoscopio, por último, se obtiene más biopsias pulmonares transbronquiales las que se fijan en formol.

La biopsia, el raspado y el producto del lavado fueron enviados al laboratorio clínico del hospital, correspondiente para practicar gram en el raspado y lavado bronquial, el material obtenido en el lavado bronquial y de la biopsia pulmonar transbronquial, se cultivaron en medios enriquecidos, selectivos y diferenciales, incubándose en condiciones aeróbicas a temperatura de 37°C.

También se practicó la investigación micológica. Por razones técnicas no fue posible cultivar bacterias anaeróbicas ni micobacterias.

Los datos reportados por el laboratorio se correlacionaron con la historia clínica del paciente, su evolución y respuesta a los antibióticos.

La radiografía de tórax post-broncoscopia se obtuvo en todo paciente, para detectar complicaciones secundarias al procedimiento y estudiar los cambios radiológicos del infiltrado neumónico.

RESULTADOS

La etiología de las neumonías de los 52 pacientes corresponden, en un 40%

a bacterias, 27% micobacterias, 12% viral, 10% micótica, 7% mixta y un 4% desconocida (cuadro 1).

CUADRO 1
ETIOLOGIA DE LAS NEUMONIAS EN 52 PACIENTES

	Privados	H.U.	Total	%
Bacteriana	11	10	21	40
Micobacteriana	3	11	14	27
Viral	5	1	6	12
Micótica	5	0	5	10
Mixta } T.B.P. } Bact.	2	2	4	7
Desconocida	1	1	2	4
TOTAL	27	25	52	100

El 67% de los pacientes privados y el 60% de los pacientes del Hospital Universitario se encontraban con anti-biótico-terapia pre-broncoscopia (cuadro 2).

CUADRO 2
ANTIBIÓTICOS PREBRONCOSCOPIA EN 52 PACIENTES

	Privados	H.U.	Total
Pacientes	27 (52%)	25 (48%)	52 (100%)
Antibióticos	28 (67%)	15 (60%)	33 (63%)
No antibióticos	9 (33%)	10 (40%)	19 (37%)

Los cultivos de 39 lavados bronquiales se reportaron en un 30% negativos, porque se incluyeron los pacientes con neumonías de origen viral, micobacteriano y micótico; los cultivos de 37 biopsias pulmonares transbronquiales en un 46% fueron negativas por las razones ya señaladas.

Se observó que en los cultivos positivos las bacterias predominantes fueron: *Estafilococo* en los pacientes privados y *Pseudomonas* en pacientes del Hospital Universitario (cuadro 3).

CUADRO 3
CULTIVOS EN 39 LAVADOS BRONQUIALES

	Privados	H.U.	%
Negativo	7	5	30
Estafilococo	7	2	23
Pseudomonas	2	6	20
Estreptococo			
Alfa Hem	4	0	10
Enterobacter	3	1	10
Klebsiella	1	1	5
Proteus	0	3	8
Coccidioides	2	0	5
Cándida	1	1	5
E. coli	1	0	3
Bacteroides	1	0	3

Las bacterias aisladas se presentaron en la misma incidencia en ambos grupos la más frecuente, fue *Estafilococo* en un 24% siguiendo *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Estreptococo alfa Hemolítico*, etc. (cuadro 4).

CUADRO 4
CULTIVOS EN 37 BIOPSIAS PULMONARES TRANSBRONQUIALES

	Privados	H.U.	%
Negativo	12	5	46
Estafilococo	4	5	24
Pseudomonas	0	1	3
Estreptococo			
Alfa Hem.	1	0	3
Enterobacter	2	3	14
Klebsiella	1	1	5
Proteus	0	1	3
Coccidioides	1	0	3
Cándida	1	0	3
Aspergillus	1	0	3

En el cuadro 5 se observa que en 18 pacientes hay un 83% de correlación del Gram de el raspado bronquial vs lavado bronquial.

CUADRO 5

CORRELACION DEL GRAM EN EL RASPADO BRONQUIAL VS. LAVADO BRONQUIAL EN 18 PACIENTES

	Total	%
RB ≠ LB	3	16
RB = LB	15	83

Los resultados del material obtenido por la broncoscopia se pueden dividir en 3 grupos:

DIAGNÓNTICO

Frotis positivo, correlacionándose la morfología bacteriana observada con la bacteria aislada en el cultivo del lavado bronquial (CLB) y de la biopsia pulmonar transbronquial (CBPT), definitivamente, en este grupo, la bacteria aislada es la causante de la patología pulmonar y es compatible en 100% con el diagnóstico clínico.

Frotis y cultivos del lavado bronquial y de la biopsia pulmonar transbronquial negativas, indican ausencia de bacterias probablemente la patología está siendo producida por un virus, esto se confirmó en un 100% con la clínica (cuadro 6).

PROBABLEMENTE DIAGNÓSTICO

Cuando el frotis es positivo y la morfología bacteriana se correlaciona con la bacteria aislada en el cultivo del lavado

CUADRO 6

INTERPRETACION DEL MATERIAL OBTENIDO POR BRONCOSCOPIA FLEXIBLE

DIAGNOSTICO

Material	Correlación clínica
A) Frotis +, CLB CBPT (+)	5/5
B) Frotis -, CLB CBPT (-)	6/6

bronquial; encontrándose una correlación en seis pacientes de ocho. En este grupo no se practicó biopsia pulmonar transbronquial.

Si el frotis es positivo y se correlaciona su morfología con el cultivo de la biopsia pulmonar transbronquial, en este grupo no se practicó cultivo de lavado bronquial, se correlacionó en 3 pacientes de 3. Por último, cuando el frotis es positivo y los cultivos del lavado bronquial y de la biopsia pulmonar transbronquial son negativos esto puede ser sugestivo de infección por anaerobios (cuadro 7).

CUADRO 7

INTERPRETACION DEL MATERIAL OBTENIDO POR BRONCOSCOPIA FLEXIBLE

PROBABLEMENTE DIAGNOSTICO

Material	Correlación clínica
C) Frotis +, CLB (+)	6/8
D) Frotis +, CBPT (+)	3/3
E) Frotis +, CLB CBPT (-)	0/1

NO DIAGNÓSTICO

En este tercer grupo, el material obtenido por broncoscopia flexible lo consideramos no diagnóstico, cuando el frotis es positivo y difiere la bacteria aislada en el cultivo del lavado bronquial y de la biopsia pulmonar transbronquial, en este caso damos más importancia al frotis y así obtuvimos una correlación clínica de cuatro pacientes en cinco y, por último, cuando el frotis es negativo y los cultivos de la biopsia pulmonar transbronquial y lavado bronquial positivos, consideramos que el material en estudio estaba contaminado (cuadro 8).

CUADRO 8
INTERPRETACION DEL MATERIAL
OBTENIDO POR BRONCOSCOPIA
FLEXIBLE
NO DIAGNOSTICO

Material	Correlación clínica
F) Frotis +, CLB CBPT (≠)	4/5
G) Frotis -, CLB CBPT (+)	1/2

En los 52 pacientes estudiados M. Tuberculosis predominó en un 35%, siguiendo en orden descendente: Estafilococo, Virus, Coccidiosis, etc. (cuadro 9).

En el cuadro 10 se reporta que de los 25 pacientes estudiados once (44%) presentaron hipertermia mayor de 38° C, horas después de practicada la broncoscopia.

La hipertermia secundaria a la neumonía desapareció en once pacientes pri-

CUADRO 9
DIAGNOSTICO FINAL DE 52 PACIENTES

	Privados	H.U.	Total	%
M. Tuberculosis	5	13	18	35
Estafilococo	10	7	17	33
Virus	5	1	6	12
Coccidioides	4	0	4	8
Klebsiella	1	2	3	6
Pseudomonas	0	2	2	4
Estreptococo	1	0	1	2
Neumococo	0	1	1	2
Proteus	0	1	1	2
Enterobacter	0	1	1	2
Bacteroides	1	0	1	2
Aspergillus	1	0	1	2
No diagnóstico	1	1	2	4
TOTAL	29	29	58*	

* En cuatro pacientes, hubo desarrollo de más de un tipo de gérmenes.

vados (23%) en las primeras 24 horas post-broncoscopia cediendo completamente en la mayoría de ellos en los primeros 5 días, no fue así con el paciente del Hospital Universitario que requirió más de 6 días para que desapareciera la fiebre.

CUADRO 10
HIPERTERMIA > 39°C. HORAS
POSTBRONCOSCOPIA n = 25

	Total	%
Hipertermia	11	44
No hipertermia	14	56

De los 18 pacientes con T.B.P., en 10 la biopsia pulmonar transbronquial permitió detectar granulomas y en 3 de ellos se logró observar BAAR. En los 5 pacientes con micosis pulmonar, 2 presentaron granulomas y en 3 el hongo en el tejido pulmonar.

Las radiografías de tórax practicadas post-broncoscopia no detectaron neumotórax o empiema.

No se presentó sangrado importante secundario a la biopsia pulmonar transbronquial.

DISCUSIÓN

Hasta la actualidad se siguen teniendo problemas importantes para obtener material representativo de pacientes que presentan neumonía. La colección de esputo, por expectoración es la forma más sencilla de obtener material para el estudio bacteriológico pero se ha demostrado que es un espécimen no representativo.⁶⁻⁸ La punción transtraqueal⁹⁻¹⁰ es otro método para la obtención de secreciones bronquiales pero se considera invasivo y puede producir complicaciones.¹¹ La aspiración pulmonar vía transtorácica también método invasivo es utilizado principalmente en niños. Desde que Ikeda en 1970¹² reportó el uso del broncoscopio flexible en el diagnóstico de las enfermedades pulmonares, empezó una nueva era en la neumología y la idea de obtener material directamente del sitio de la infección para estudios bacteriológicos por medio de este procedimiento se hizo muy atractiva pero se presentó el problema de contaminación del material obtenido y del instrumento al pasar por vías respiratorias altas.

En este estudio constatamos el problema de contaminación que no es posible evitar aun cuando se utilicen catéteres con cepillos estériles³ creemos que al valorar el Gram, con el cultivo del lavado bronquial y de la biopsia pulmonar transbronquial la interpretación de los resultados es más congruente y permite detectar los casos de contaminación. Los

consideramos dentro del grupo diagnóstico cuando el Gram y los cultivos del lavado bronquial y de la biopsia pulmonar transbronquial son positivos para una misma bacteria; también lo es cuando los resultados son negativos, en este caso se trata probablemente de una neumonía viral.

En el grupo probablemente diagnóstico tenemos los siguientes casos: cuando el laboratorio no cuenta con la técnica especial para cultivo de anaerobios nos vemos precisados a considerarlos sugestivos de infección anaeróbica si el Gram es positivo y los cultivos del lavado bronquial y de la biopsia pulmonar transbronquial son negativos y el paciente no ha recibido antibióticos. Este grupo no fue posible confirmarlo en este estudio. Cuando por motivos técnicos no es posible practicar biopsia pulmonar transbronquial o lavado bronquial.

En el grupo no diagnóstico creemos que el factor contaminación fue el responsable de que no se correlacionen el Gram con el cultivo de lavado bronquial y/o de la biopsia pulmonar transbronquial, en este caso consideramos de más importancia al frotis para decisiones terapéuticas.

La alta incidencia de tuberculosis en nuestro medio la confirmamos en este estudio aun cuando se tienen baciloscopias de esputo negativas, otra de las ventajas de practicar broncoscopia a este grupo de pacientes es la de obtener biopsia pulmonar para estudio histológico; en 13 pacientes de 18 con tuberculosis pulmonar se visualizaron granulomas y/o bacilos ácido alcohol resistente en el tejido pulmonar, en el diagnóstico de mico-

sis en los 5 pacientes diagnosticados se encontraron granulomas y/o visualización del hongo.

Otro dato importante que observamos en este grupo de pacientes es que la broncoscopia actúa en forma terapéutica, la hipertermia desapareció en las primeras 24 horas postbroncoscopia en un 23% de los pacientes privados, esto es debido a un mejor manejo de las secreciones con los lavados bronquiales, los pacientes del Hospital Universitario tardaron más de 6 días para que desapareciera la hipertermia, lo explicamos en base de que son pacientes en mal estado general, desnutridos y por tanto con neumonías más severas que en el grupo de pacientes privados.

La hipertermia mayor de 38° C., observada después de la broncoscopia fue de un 44% este signo ha sido reportado previamente¹³⁻¹⁴ demostrándose que corresponde a bacteremia y por lo tanto se debe de tomar muy en cuenta en pacientes que están predispuestos a desarrollar endocarditis bacteriana.

Con los datos ya señalados creemos que la broncoscopia flexible es un procedimiento de diagnóstico útil e indicado en pacientes con neumonía que presenten las siguientes características: a) En neumonías severas. b) Neumonías atípicas (clínica y/o radiológicamente). c) Enfermedad sistémica. d) Enfermedad pulmonar crónica. e) Alteraciones inmunológicas por enfermedad o medicamento. f) En pacientes con edad avanzada.

CONCLUSIONES

1. Cuando el frotis es positivo con cultivo de lavado bronquial y de la biop-

sia pulmonar transbronquial positivo a la misma bacteria puede considerarse como diagnóstico.

2. El frotis y cultivo de lavado bronquial y de la biopsia pulmonar transbronquial negativas sugieren fuertemente enfermedad viral si clínica y radiológicamente presenta neumonía.

3. El frotis es el parámetro más importante cuando difiere del cultivo del lavado bronquial y/o de la biopsia pulmonar transbronquial ya que el cultivo puede corresponder a contaminación del procedimiento.

4. La broncoscopia flexible además de ser diagnóstica al favorecer el drenaje bronquial coadyuva a la terapéutica, con posibilidades de que la hipertermia ceda a corto plazo.

5. No se presentaron complicaciones por broncoscopia (neumotórax, empiema, sangrado importante).

6. La biopsia pulmonar transbronquial fue útil para el diagnóstico de granulomas.

REFERENCIAS

1. Fossiecy B, Parker R: Fiberoptic bronchoscopy and culture of bacteria from the lower respiratory tract. *Chest*, 72: 5, 1977.
2. Bartlett J, Alexander J: Should fiberoptic bronchoscopy aspirates be cultured. *Am Res Resp Dis*, 114: 73, 1976.
3. Wimberley N, Faling L, Bartlett J: A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am Rev Resp Dis*, 119: 337, 1979.
4. Fraser R, Pare J: *Diagnosis of diseases of the chest*, 2a ed, WB Saunders Co, 1978, pp 689-730.
5. Díaz M: La biopsia pulmonar transbronquial. Técnica y resultados con el

- broncoscopio flexible. *Neumol Cir Tórax, Méx*, 36: 377. 1975.
6. Potter R, Rotman F: The bacteriology of the lower respiratory tract. *Am Rev Resp Dis*, 97: 1051. 1968.
 7. Barrett E: The nonvalue of septum culture in the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Am Rev Resp Dis*, 103: 845. 1971.
 8. Pegora D, Yegian D: Bacteriology of the lower respiratory tract in health and chronic diseases. *N Engl J Med*, 258: 71. 1958.
 9. Kalinske R, Parker R: Diagnostic usefulness and safety of transtracheal aspiration. *N Engl J Med*, 276: 604. 1967.
 10. Gold M: Translaryngeal tracheal aspiration. *N Engl J Med*, 277: 601. 1967.
 11. Spencer C, Beaty H: Complications of transtracheal aspiration. *N Engl J Med*, 286: 304. 1972.
 12. Ikeda S: Flexible bronchofiberscope. *Ann Otorrhinol Laryngol*, 79: 916. 1970.
 13. Timms R, Havvell J: Bacteremia related to fiber optic bronchoscopy. *Am Rev Resp Dis*, 111: 1057. 1977.

FIBROSIS QUISTICA DEL PANCREAS O MUCOVISCIDOSIS

ANGEL GARDIDA CHAVARRÍA,* JOSÉ PÉREZ NERIA,* OSWALDO ARANA MUÑOZ,*
RAFAEL TAPIA CORREDOR* Y GLORIA REYES CUNNINGHAM*

RESUMEN

Se presenta la casuística del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, I.M.S.S., relativa a casos de fibrosis quística del páncreas o mucoviscidosis. Se revisaron 48 enfermos que ingresaron a la institución de marzo de 1963 a marzo de 1982. El diagnóstico se fundamenta en la determinación de cloruro y sodio anormalmente elevados en el sudor, las manifestaciones clínicas y radiológicas y, en los casos dudosos se determinaron enzimas pancreáticas del contenido duodenal. En algunos recién nacidos que fallecieron con síndrome de ileomeconial el estudio postmortem mostró lesiones características del padecimiento. A los individuos mayores de 6 años del grupo estudiado, se les practicó gasometría arterial, espirometría y medición de volúmenes pulmonares. Todos los casos fueron hospitalizados.

La mayoría de los pacientes reportados en esta comunicación fueron diagnosticados en vida y mostraban característi-

cas clínicas y radiológicas sugestivas de una etapa avanzada de la enfermedad, las cuales fueron obvias en el 98.0% del grupo y la imagen radiológica se consideró anormal en 38 de los 48 casos. Los autores consideran que el hallazgo anormal de cloruros del sudor es el procedimiento diagnóstico más útil en clínica y sugieren que en casos dudosos una sola determinación no basta. Desde el punto de vista experimental consideran que podrá tener mayor valor por su sencillez la prueba de huella de la palma de las manos en placa de agar. El pronóstico de vida en nuestro medio y en la mayoría de los enfermos, es corto; la muerte se presenta en los primeros 3 años de vida que a diferencia de otros países como Estados Unidos en que la sobrevivida alcanza más de 15 años. Es importante hacer notar que la mayor sobrevivida es favorecida en aquellos pacientes capaces de disciplinarse a las normas de manejo médico, las medidas profilácticas y terapéuticas y particularmente las encaminadas a mantener la higiene bronquial y evitar las exacerbaciones por infecciones broncopulmonares agregadas.

* Departamento de Neumología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INTRODUCCIÓN

ENTRE LOS padecimientos pulmonares crónicos que se deben reconocer desde los primeros años de vida, destaca la mucoviscidosis o fibrosis quística del páncreas, pues por tratarse de un trastorno hereditario que afecta todas las glándulas exócrinas del organismo se puede manifestar desde el recién nacido como ileo-meconial; la mayoría de los casos se descubren posteriormente por síntomas del árbol bronquial de tipo obstructivo o del aparato digestivo como síndrome de mala absorción o simplemente por retardo del crecimiento;^{1, 2} sin embargo, en nuestro medio las condiciones ecológicas favorecen el predominio de las infecciones que enmascaran el padecimiento de fondo, seguramente algunos enfermos pasan inadvertidos o se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad; otros casos constituyen un hallazgo en los estudios postmortem.³

El objetivo de la presente comunicación es dar a conocer la casuística del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, haciendo hincapió en las manifestaciones pulmonares de la mucoviscidosis, se considera de interés porque no es un padecimiento raro en nuestro medio. Lo referente al síndrome de mala absorción intestinal será comunicada por los colegas del servicio de gastroenterología del hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde el mes de marzo de 1963 a la fecha, se han reunido 48 enfermos 20 (41.6%) del sexo femenino y 28 (58.4%)

del masculino, la edad se presenta en subgrupos en el Cuadro 1.

CUADRO 1

Edad	No.	%
Recién nacidos	9	18.7
1 - 24 meses	23	48.0
3 - 7 años	5	10.4
8 - 10 años	7	14.6
más de 10 años	4	8.3
TOTAL	48	100.0

El fundamento del diagnóstico en la mayoría, fue el hallazgo de cloruros y sodio normalmente elevados en el sudor

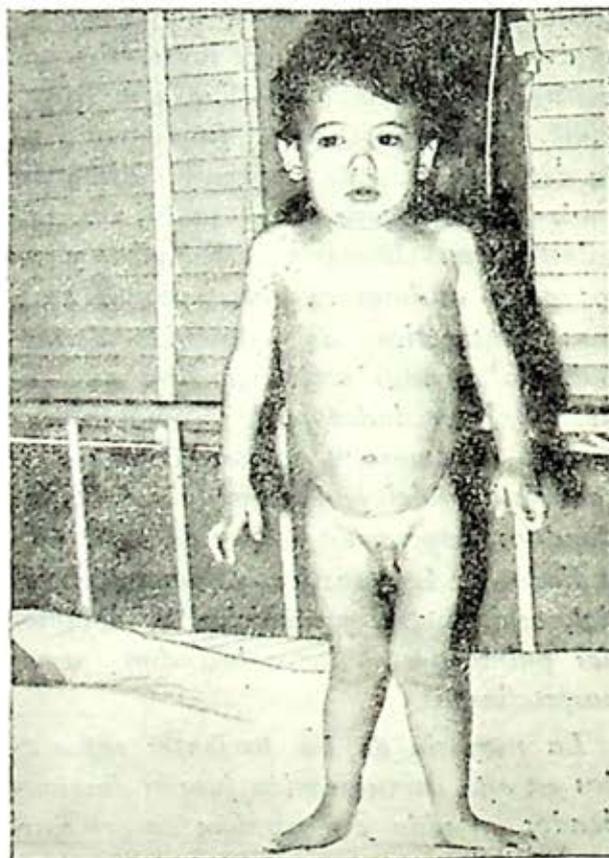


FIG. 1. Prescolar con escasas masas musculares, abdomen prominente y tórax sobredistendido; características de la etapa avanzada de la Mucoviscidosis.

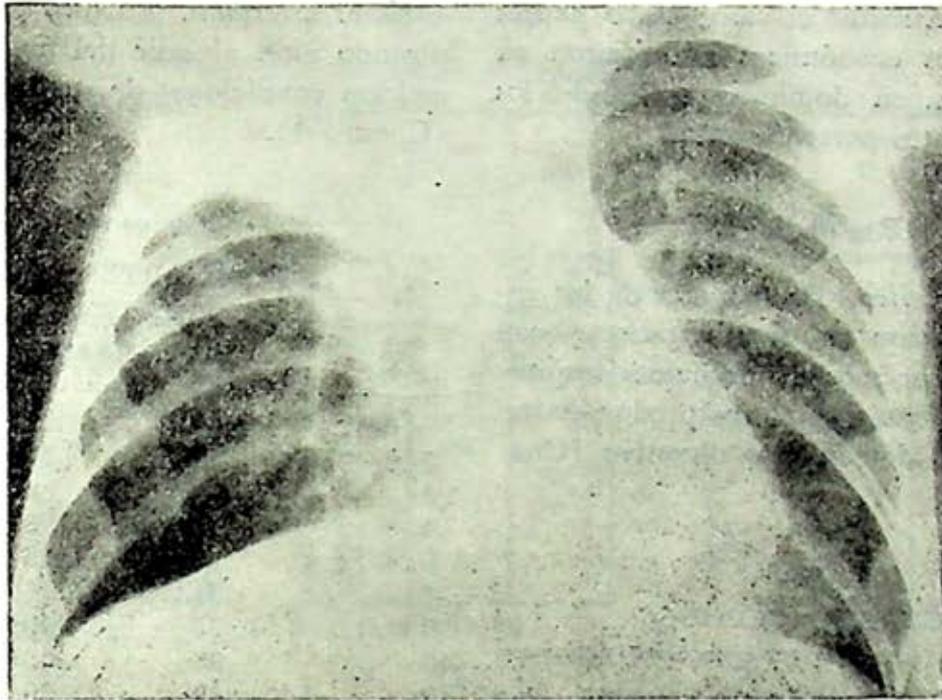


FIG. 2. Radiografía de tórax posteroanterior en un lactante de cinco meses, con atelectasia del lóbulo superior, probablemente bronquiectasias en la base derecha, sobredistensión moderada y rectificación del arco de la pulmonar.

(mayor de 60 mEq/l) aunados a las manifestaciones clínicas y radiológicas (figuras 1 y 2), los casos dudosos requirieron determinación de enzimas pancreáticas en el contenido duodenal, algunos recién nacidos que fallecieron con síndrome de ileo meconial en el estudio post-mortem se hallaron las lesiones características del padecimiento. Los enfermos mayores de 6 años se les practicó gasometría arterial, espirometría y volúmenes, los menores únicamente la gasometría.

Inicialmente todos los enfermos estuvieron hospitalizados para confirmar el diagnóstico, informar a los padres sobre el padecimiento e instruirlos sobre alimentación, administración de medicamentos y procedimientos de higiene bronquial. Al egresar se controlaron en la

consulta externa de neumología y gastroenterología, cada 30 o 60 días. Durante los períodos de exacerbación de los síntomas o por infección aguda se encamaron temporalmente para evitar las complicaciones y acortar el periodo de incapacidad física.

Todos recibieron de por vida enzimas pancreáticas, suplemento de vitaminas A, D, E, K, drenaje postural y percusión del tórax para favorecer la expectoración. Los enfermos con manifestaciones permanentes de infección bronquial, hipoxemia o insuficiencia respiratoria crónica recibieron antibióticos particularmente dirigidos contra *estafilococo* y *pseudomonas* con fines preventivos; así como terapia inhalatoria, nebulizando agua, broncodilatador, gentamicina y/o mucolítico del tipo

acetilcisteína según el caso; cinco padres con recursos económicos adquirieron su equipo para su domicilio aplicando los procedimientos personalmente.

RESULTADOS

Cuadro clínico. La mayoría de los enfermos iniciaron sus manifestaciones con tos seca en accesos e infecciones respiratorias recurrentes; en otros predominaron los síntomas del aparato digestivo (Cuadro 2).

CUADRO 2
CUADRO CLINICO

Síntomas del aparato respiratorio	20	41.7
Síntomas del aparato digestivo	12	25.0
Ambos aparatos	10	20.8
Aparentemente asintomáticos	6	12.5
TOTAL	48	100.0

Imagen radiológica inicial. Dependiendo de la edad del paciente y la intensidad de las manifestaciones, la radiografía de tórax va desde lo normal a la imagen de la etapa terminal con Cor pulmonale (Cuadro 3)

CUADRO 3

IMAGEN RADIOLOGICA INICIAL

Normal	10	20.8
Reforzamiento de hilios y sobredistensión	17	35.4
Fibrosis y atelectasia difusa, enfisema, crecimiento cavidad derecha	16	33.4
Atelectasia lobar y/o bronquiectasias, sobredistensión	5	10.4
TOTAL	48	100.0

Gases arteriales. En diez pacientes respirando aire, al salir del hospital en sus mejores condiciones de su primer ingreso (Cuadro 4).

CUADRO 4

GASES ARTERIALES

Edad	PaO ₂	PaCO ₂	pH
6/12	59	26	7.36
2 2/12	53	32	7.43
3	62	32	7.32
4 5/12	72	29	7.39
6 4/12	58	23	7.47
7	34	44	7.38
9 11/12	75	30	7.41
10	58	32	7.41
13	42	30	7.20
13 5/12	67	29	7.46

Volúmenes pulmonares. Mediante estudio pletismográfico se determinaron los volúmenes pulmonares en doce enfermos en el inicio de su control, los resultados se categorizaron en tres subgrupos que aparecen en la gráfica 1.

Evolución y estado actual. A la fecha de la comunicación únicamente sobrevivía la tercera parte del grupo (Cuadro 5).

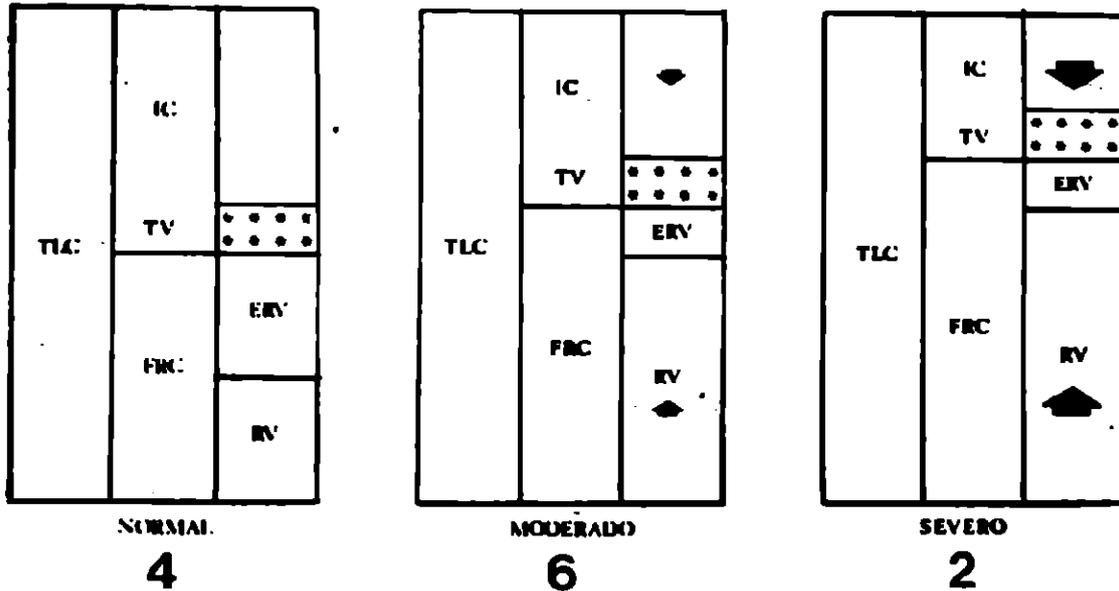
CUADRO 5

EVOLUCION

Estado	Edad promedio	No.	%
Vivos	7 años	16	33.3
Fallecidos	23 meses	32	66.7
TOTAL		48	100.0

GRÁFICA 1

VOLUMENES PULMONARES



DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En nuestro medio existen escasas comunicaciones al respecto, algunos reportan casos aislados,⁴⁻⁶ otros corresponden a estudios postmortem; destacando el grupo deportado por el doctor López-Correló³ de 32 casos, de los cuales en 9 se hizo el diagnóstico previamente; las características radiográficas del tórax en este padecimiento han sido analizadas por los doctores Gómez-Martínez y Riojas-Dávila⁷ correlacionando las manifestaciones clínicas en 18 casos. La literatura nacional refleja la falta de concientización particularmente del pediatra respecto a la fibrosis quística; a mayor abundamiento se cree que en nuestra población la mucoviscidosis en un padecimiento raro por lo que no se toma en cuenta en el diagnóstico diferencial de tantos niños con manifestaciones clínicas o radiológicas sug-

tivas de bronquitis recurrente, en esta comunicación cabe señalar que la mayoría de los enfermos fueron diagnosticados en vida, en primer término porque llegaron clínica y radiológicamente con características muy sugestivas de la etapa avanzada de la enfermedad, las cuales fueron obvias en el 88.0% del grupo, con imagen radiológica francamente anormal en 38 de los 48 casos; también es interesante mencionar que la base del diagnóstico fue el hallazgo anormal de los cloruros del sudor, este estudio continúa siendo e más accesible al clínico, y por sencillo que sea debe realizarse con acuciosidad y una sola determinación no debe ser definitiva particularmente en los casos dudosos, a la fecha esta prueba continúa siendo la más confiable para diagnosticar más del 90% de los casos; pero se están investigando otras más sencillas que orienten con faci-

lidad al clínico, como la huella de la palma de las manos en una placa de agar.⁸

Es lamentable que a pesar de aplicar los criterios de estudios y manejo preconizados por los autores norteamericanos y europeos, los resultados finales son muy pobres, pues la mayoría de los enfermos fallecen en los primeros tres años de vida; sin dejar de reconocer que la intensidad de las manifestaciones está íntimamente relacionada con la penetrancia de la alteración genética; pero a nuestro juicio la razón básica de las muertes a temprana edad son explicables también por los escasos recursos económicos y bajo nivel cultural de la población que recibe el servicio médico del IMSS, pues hemos comprobado que por razones de trabajo o falta de responsabilidad, los padres no otorgan al paciente los cuidados que requieren de por vida; en contraste a nuestros resultados destacan los de los norteamericanos que tienen promedios de sobrevivencia por más de quince años.⁹

Finalmente los enfermos que actualmente tienen 10 o más años de edad, cuya actividad está cercana a la normal, han sido los más disciplinados en compañía de sus padres para realizar a diario tanto las medidas profilácticas como terapéuticas, particularmente las encaminadas a mantener la higiene bronquial y a evitar las exacerbaciones infecciosas broncopulmonares.

Esperamos mejorar los resultados, lo cual no será factible, si no se sospecha la enfermedad desde los primeros meses de la vida; recordemos que la mucoviscidosis se presenta aproximadamente en uno de mil quinientos recién nacidos en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. National Cystic Fibrosis Research Foundation. Medical Information about Cystic Fibrosis. USA, 1976.
2. Shwachman, H: Cystic Fibrosis. Pulmonary Disorders (Vol. I). Ed. Kendig, E L 2a. edition. WB Saunders Co. Philadelphia. 1972.
3. López-Corella, E: Fibrosis quística en niños mexicanos. Reporte de 32 casos en 3260 autopsias consecutivas. (Méx) *Patología*. 18: 167, 1980.
4. García-Medrano, P; Velasco-Cándano, L: Fibrosis quística del páncreas en el recién nacido. *Ginecol y Obstet de Méx* 20: 811, 1965.
5. Cuellar, A; Rangel, L; Alemán, P; Gómez, S: Mucoviscidosis. Descripción de un caso con especial atención al diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Pediat* 40: 477, 1971.
6. García-Hernández, N Espinosa, SL; Haua-Kuri, J; López Almaraz, Y: Fibrosis quística en el adulto. *Prensa Med Mex* 43: 239, 1978.
7. Gómez-Martínez, S; Riojas-Dávila, U: Correlación clínico radiológica de 18 casos de Mucoviscidosis en niños. *Rev Mex Pediat* 39: 213, 1968.
8. Shwachman, H and Mahmoodian, A: Reappraisal of the chloride plate test a screening test for cystic fibrosis. *Arch Dis Childhood*. 56: 137, 1981.
9. Shwachman, H; Kulczycki, LL and Khaw, K-T: Studies in cystic Fibrosis. A Report on Sixty-Five Patients over 17 years of age *Pediatrics*, 36 (5): 689, 1965.

CONGRESO INTERNACIONAL DEL CENTENARIO DEL DESCUBRIMIENTO
DEL BACILO DE LA TUBERCULOSIS. XXI REUNION NACIONAL DE LA
SOCIEDAD MEXICANA DE NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX.
MEXICO, 28 - 30 DE JULIO DE 1982

RESEÑA Y CONCLUSIONES

CARLOS R. PACHECO, *Presidente*. HILARIO RODARTE, *Secretario*

El Congreso Internacional del Centenario del Descubrimiento del Bacilo de la Tuberculosis y la XXI Reunión Nacional de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax organizados por la Secretaría de Salubridad y Asistencia con la colaboración de la Organización Mundial de la Salud, de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y de la Oficina Sanitaria Panamericana se llevaron a cabo del 28 al 30 de julio en la ciudad de México, tal como se había programado. Se realizaron con el objeto de conmemorar el centenario del descubrimiento del bacilo de la tuberculosis por el doctor Roberto Koch.

La inscripción fue de 456 personas que incluía médicos, profesionales de laboratorio y enfermeras.

Durante estos eventos científicos se impartieron conferencias y simposios que estuvieron a cargo de los siguientes ponentes nacionales: doctor Octavio Rivero, doctor Carlos R. Pacheco, doctor Sergio Estrada, doctor José Kuthy, doctor Roberto Blancarte, doctor Raúl Cicero, doctor Horacio Rubio Monteverde y de los

siguientes ponentes extranjeros: doctor Karel Styblo, doctor Victoriano Farga, doctor Jacques Grosset, doctor Antonio Pío, doctor Gilmario Teixeira, doctor Alvaro Yáñez del Villar, doctor Fabio Luelmo y doctor Francisco Guerra.

Se realizaron sesiones matutinas y vespertinas con una asistencia promedio de 350 a 400 congresistas por sesión hasta el final del Congreso.

El auditorio estaba constituido por personal de salud de todo el país, interesado en el programa de tuberculosis. En él había epidemiólogos, neumólogos, químicos, enfermeras en salud pública y algunos administradores de los servicios de salud. Debe hacerse especial mención a la asistencia de delegaciones de Guatemala, Venezuela y Chile.

Las conclusiones de estos eventos científicos, producto de las ponencias presentadas y de las discusiones que se realizaron, sintetizan el estado actual de los conocimientos internacionales sobre tuberculosis y se dividen en generales y específicas:

CONCLUSIONES GENERALES

- La enseñanza de la tuberculosis se remonta a los tiempos más antiguos de la medicina y ha constituido un modelo de aprendizaje para las otras disciplinas médicas.
- La bacteriología es el procedimiento indiscutible de establecer el diagnóstico de tuberculosis, de confirmar el éxito del tratamiento y de conocer la resistencia y la sensibilidad del bacilo.
- La quimioterapia antituberculosa es el recurso principal para el control de la enfermedad pues al negativizar la expectoración y después curar al enfermo interrumpe la cadena de transmisión.
- La tuberculosis se cura con quimioterapia en esquemas de asociación de drogas esterilizantes que se administran de manera ambulatoria, supervisada y de preferencia de 6 meses de duración.
- La vacunación con B.C.G. es un recurso indispensable para prevenir la tuberculosis en el niño y debe figurar en todo programa de control en los países en vías de desarrollo. Debe aplicarse lo más pronto posible de preferencia al recién nacido.
- La tuberculosis continúa como un grave problema de salud pública especialmente en los países en vías de desarrollo en donde el número absoluto de casos cada día es mayor por el incremento demográfico y la marginación de la población.
- La definición clara de los propósitos, la obtención de los recursos necesarios, la integración a nivel nacional, un sistema de supervisión eficaz y la

realización de evaluaciones periódicas, constituyen los elementos indispensables para alcanzar el control de la tuberculosis.

- Debe aumentarse la información y educación para la salud en la población y en el propio personal de salud, lo cual determinará mejor aplicación y aceptación del programa de tuberculosis.
- El programa de Tuberculosis en México se realiza de acuerdo con las normas internacionalmente aceptadas sobre vacunación, pesquisa de casos y tratamiento, debe adquirir carácter nacional, implantarse coordinadamente en todas las instituciones del sector salud e intensificar al máximo posible.

CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

- Cuando la tuberculosis se asocia con otras enfermedades como la desnutrición, el alcoholismo o la diabetes aparece mayor gravedad, dificultad en su manejo y para algunos enfermos muy mal pronóstico. Por lo tanto amerita mayor atención en el control del Tratamiento por parte del personal de salud.
- La tuberculosis extrapulmonar representa un número importante de casos cuyo diagnóstico implica procedimientos diversos en relación con su localización, pero su tratamiento es igual al aceptado en la forma pulmonar. Debe ser notificada al igual que las formas bacilíferas.
- La inmunología, que todavía en muchos de sus aspectos se encuentra en la fase de investigación, probablemente en el futuro va a constituir un

- apoyo para el diagnóstico y tratamiento de casos especiales de tuberculosis.
- Las micobacteriosis son enfermedades diferentes a la tuberculosis producidas por micobacterias llamadas atípicas que aparecen cada día con más frecuencia en algunas áreas geográficas pero que distan mucho de ser un problema de salud pública en el mundo.

Este Congreso realizado para conmemorar el Centenario del Descubrimiento

del Bacilo de la Tuberculosis sirvió para reunir a los trabajadores de la salud que participan en la lucha contra esta enfermedad. Fue una ocasión favorable para proporcionar la información actualizada por ponentes representativos de organizaciones internacionales y nacionales cuyas conclusiones deben elevarse a principios de carácter universal y difundirse a los trabajadores de la salud y al público en general para el mayor éxito de los programas de tuberculosis.

McMAHON LJ, THOMSON SP, NUGENT CA, et al: *Persistent Lymphocytopenia as a Diagnostic Feature of Broncogenic Carcinoma*. Chest, 78: 583, 1980.

Los enfermos con opacidades radiográficas por carcinoma broncogénico tienen linfocitopenia y leucocitosis, en comparación a los que tienen lesiones benignas. Se estudiaron 40 enfermos encontrando que, durante tres semanas, la linfocitopenia permitió predecir cuáles enfermos tenían carcinoma broncogénico, con un 95% de certeza; la predicción incluyó a lesiones tan pequeñas como un centímetro de diámetro. Los enfermos con carcinoma broncogénico tenían niveles altos de cortisol plasmático matutino, en correlación negativa con el porcentaje de linfocitos. Los niveles altos de cortisol endógeno pueden ser responsables de la linfocitopenia en enfermos con carcinoma broncogénico.

EL EDITOR

HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL**

Primera parte

HOMER A. BOUSHEY,* MICHAEL J. HOLTZMAN,* JAMES R. SHELLER,*
JAY A. NADEL*

(STATE OF THE ART. AM. REV. RESP. DIS. 121: 389-413, 1980)**

INTRODUCCIÓN

UNO DE los factores característicos del asma,^{1,2} y en algunos pacientes con bronquitis crónica³⁻⁵ y rinitis alérgica⁶⁻⁹ es la hipersensibilidad de las vías aéreas a estímulos físicos, químicos o farmacológicos. Estos pacientes desarrollan un mayor grado de broncoconstricción en respuesta a una amplia variedad de estímulos, en relación a los sujetos sanos. En 1921, Alexander y Paddock¹⁰ observaron la respiración "asmática" que se desencadena en sujetos asmáticos, y no

en sujetos normales, después de la inyección de pilocarpina. Dado que la epinefrina bloquea el ataque de inmediato, estos investigadores infirieron que los síntomas eran debido a broncoconstricción y postularon; que la anormalidad básica en el asma obedece a una alteración en el balance entre el sistema nervioso simpático y parasimpático.¹⁰ Sin embargo, las teorías que implican anormalidades en la regulación autónoma del músculo liso de las vías aéreas en la patogénesis del asma, continúan siendo objeto de investigación.¹¹⁻¹³

Dale y Laidlaw¹⁴ mostraron que la histamina causa contracción del músculo liso "in vitro", pero no se habían efectuado estudios sobre el músculo liso de vías aéreas "in vivo" hasta 1929 cuando Weiss y colaboradores¹⁵ descubrieron que la infusión de pequeñas cantidades de histamina, desencadenaban ataques de broncoespasmo y una disminución de la capacidad vital en sujetos "propensos a asma bronquial o cardiaco". Posteriormente Weiss y colaboradores¹⁶ mostraron que en sujetos normales la infusión de histamina no causaba cambios en el patrón respira-

* From the Cardiovascular Research Institute and the Department of Medicine University of California, San Francisco, Cal. 94143.

* Supported in part by Pulmonary SCOR Grant N° HL19156 and Program Project Grant N° HL24136 from the US Public Health Service.

* National Heart, Lung, and Blood Institute Pulmonary Academic Awardee (HL-00130).

* Supported by National Heart, Lung and Blood Institute Training Grant N° HL-07185.

** *Nota del Editor:* Hemos considerado de interés informativo para nuestros lectores reproducir traducciones de los trabajos monográficos de mayor actualidad publicados en otras revistas. (Traducción de Katia Hidalgo Hinojosa.)

torio o en la capacidad vital, aun cuando la dosis de histamina fuera suficiente para causar rubor, náusea, cefalea y disminución de la presión arterial sistémica.

Los primeros reportes de hiperreactividad bronquial como respuesta, a la administración de pilocarpina, histamina, y otras drogas incluyendo serotonina,¹⁷⁻¹⁹ bradiquinina,^{20, 21} prostaglandina F₂ a²² y varios agonistas colinérgicos, así como acetilcolina,²³ metacolina,^{6, 24} y carbacol,¹ hicieron notar la broncoconstricción exagerada en pacientes con asma, como la causa química. Posteriormente se identificaron otros estímulos como el ejercicio²⁵ maniobras de respiración rápida,¹¹ la inhalación de aire frío¹¹⁻²⁶ y polvo¹¹⁻²⁷ también capaces de provocar broncoconstricción en personas susceptibles. El hecho de que la respuesta anormal sea debida a la constricción del músculo liso, más que al edema de la mucosa o a la obstrucción de la luz de las vías aéreas por moco, se apoya en la rápida reversibilidad con el uso de agonistas beta adrenérgicos, drogas relajantes selectivas del músculo liso de las vías aéreas, y sin efecto antiinflamatorio o secretolítico. La respuesta anormal del músculo liso de las vías aéreas ha sido usada para definir hiperreactividad bronquial y motivo de numerosas investigaciones que demuestran la ocurrencia simultánea de hiperreactividad de otros sistemas como el de la regulación en la secreción de moco, la tos, el tono pulmonar vasomotor y el patrón respiratorio.²⁸

La respuesta incrementada del músculo liso de las vías aéreas característico del asma, ha sido propuesto como el criterio básico para el diagnóstico de la enfermedad,²⁹ y la medición de la reactividad

bronquial como prueba diagnóstica en pacientes con disnea o tos de causa inexplicable.^{30, 31} No obstante, la causa o causas de hiperreactividad bronquial no son aún completamente conocidas. El propósito de este artículo es revisar los métodos actuales y la problemática en el estudio de la contracción del músculo liso de las vías aéreas; discutir los posibles mecanismos de hiperreactividad y relacionar estos hallazgos a los problemas clínicos que implican broncoespasmo.

MÉTODOS DE ESTUDIO

Medición directa de la función del músculo liso

Dado que "in vitro" los métodos de estudio cuantitativos de la contracción del músculo liso y las variables que pueden afectar el tono (por ejemplo; dosis de agonistas y composición del medio experimental pueden ser controladas efectivamente, muchos estudios de dosis respuesta del músculo liso especialmente en animales de laboratorio) han sido desarrollados en varios órganos usando preparaciones del músculo aislado. Información importante se ha recabado de los mecanismos de respuesta incrementada mediante el examen del efecto del estímulo en la tensión desarrollada por el músculo durante la contracción a una longitud constante (tensión isométrica activa). Dado que la tensión activa depende de la longitud del músculo,³² los estudios se han desarrollado usualmente sobre la longitud en la que la estimulación produce una máxima respuesta. Bajo estas circunstancias, se obtiene una curva sigmoide reproducible que relaciona la dosis del ago-

nista con la tensión desarrollada. Tres características de esta curva son útiles para estudiar el comportamiento del músculo: 1. El umbral de la dosis para el desarrollo de la tensión activa; 2. El grado de inclinación en la porción media de la curva y 3. La máxima tensión activa desarrollada (Fig. 1, parte superior). Aunque no se han desarrollado estudios sistemáticos del músculo liso de las vías aéreas en presencia de enfermedad humana o en estados experimentales de hiperreactividad de las vías aéreas, los estudios en otros órganos muestran que experimentalmente se pueden producir por estos efectos cambios en la respuesta. El incremento en la concentración efectiva del agonista a nivel de los sitios receptores produce un desplazamiento paralelo hacia la izquierda de la curva, dosis respuesta sin cambios en la inclinación de la máxima tensión activa obtenida (33; fig. 1, porción inferior).

Este desplazamiento paralelo en la curva de dosis respuesta es característico de cambios "pre-receptor" que no involucran alteraciones del grado de respuesta en sí del músculo liso.³⁴ Cambios en el acoplamiento, excitación y acción del músculo después de la unión droga-receptor también afectan la curva dosis respuesta. Estos cambios llamados "post-receptor,"³⁴ pueden determinar un aumento en la inclinación por el incremento en la máxima tensión activa lograda (fig. 1; porción inferior). Información útil, concerniente a las propiedades del músculo liso de las vías aéreas puede ser obtenida a partir de las curvas de fuerza-velocidad,³⁵ curvas de acortamiento isotónico y de la respuesta muscular al estiramiento.³⁶

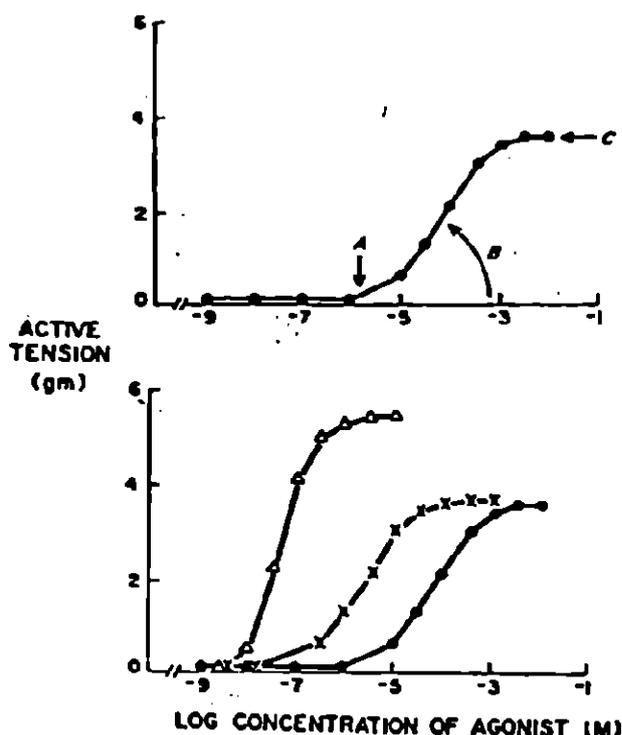


FIG. 1. Efecto de la dosis de agonista en el desarrollo de tensión isométrica por el músculo liso de las vías aéreas: Parte superior, curva dosis respuesta control, incluye el umbral a la dosis del agonista en el cual se desarrolla la tensión activa (A), la pendiente de la porción media de la curva (B) y máxima tensión activa desarrollada (C). Parte inferior, comparación de la curva control (—•—) con la "super sensibilidad preunión", manifestada por un desplazamiento paralelo de la curva a la izquierda (X—X) y las "super sensibilidad postunión" (Δ—Δ), manifestada por un incremento en la pendiente y en la máxima tensión desarrollada. Explicación en el texto.

Medición indirecta de la función del músculo liso

La mayor parte, de los estudios de la reactividad bronquial en humanos, ha sido desarrollada "in vivo" donde la medición de la contracción del músculo liso, sólo es inferida por las mediciones que reflejan indirectamente el calibre de las vías aéreas. Hay pocos estudios de la medición, directamente del calibre de las vías aéreas por métodos morfológicos como la

broncografía.^{37, 38} En el mayor número de estudios se acepta a las mediciones funcionales del "flujo máximo" o resistencia de vías aéreas, como los parámetros indirectos, que reflejan el calibre de las vías aéreas. Sin embargo, es sabido que los cambios en otras estructuras diferentes a las mismas vías aéreas, pueden alterar estas mediciones. Por ejemplo, durante la respiración espontánea en animales y en el hombre, la resistencia total al flujo aéreo incluye la resistencia de la laringe,^{39, 41} agregando como factor de error en la broncoconstricción el efecto secundario a la disminución del diámetro de éste.⁴²⁻⁴⁵ El pletismógrafo corporal es a menudo usado para la medición de la resistencia de las vías aéreas en humanos y durante una maniobra específica, se puede separar las cuerdas vocales.⁴⁶ De todas maneras la broncoconstricción inducida por drogas puede tener efecto sobre la constricción laríngea, resultando inefectiva la maniobra de separación de cuerdas vocales, para discernir el componente de constricción laríngea, durante la estimulación bronquial.

El estudio de la contracción del músculo liso de las vías aéreas "in vivo" es muy complicado por el alto número de variables que afectan al calibre de las vías aéreas.⁴⁷⁻⁴⁹ Dado que estas están "englobadas" dentro del parénquima pulmonar; cambios en el volumen pulmonar, podrán tener grandes efectos en el calibre de las vías,⁵⁰ especialmente cuando el tono del músculo liso está incrementado.⁵¹ Por esta razón, las comparaciones de la resistencia de las vías aéreas antes y después de administrar una prueba deben ser realizadas a los mismos volúmenes pulmonares. Las diferencias en los cambios de

volumen pulmonar deben ser tomados en consideración al realizar los diferentes métodos para estudiar la contracción del músculo liso. Por ejemplo: el inhalar hasta la "capacidad pulmonar total" puede disminuir temporalmente tanto el tono de reposo del músculo liso⁴⁹⁻⁵² como el incremento en el tono inducido por drogas en sujetos normales⁵³ y en sujetos con rinitis alérgica.⁵⁴ La gran sensibilidad de la resistencia en las vías aéreas^{55, 56} en la curva de flujo volumen parcial espiratorio⁵⁷ comparada con otros métodos para evaluar los cambios en el calibre de las vías aéreas, puede ser secundario al hecho de que los otros métodos requieran de una respiración profunda previa. Además, los efectos de las maniobras respiratorias pueden ser bastante diferentes en pacientes con asma. La broncoconstricción causada en estos pacientes por la rápida inspiración,^{11, 58, 59} puede influir en alguna de las diferencias, en la reactividad bronquial entre sujetos con y sin asma, cuando las pruebas de medición requieren de una inspiración profunda.⁶⁴

El método para inducir broncoconstricción puede también hacer variar la respuesta del músculo liso bronquial. La mayor parte de los investigadores han experimentado drogas para inducir broncoconstricción mediante la administración directa en las vías aéreas (aplicación tópica en aerosoles) o por inyección intravenosa. Cada ruta de administración tiene ventajas y desventajas. Por ejemplo, la ruta parenteral puede causar efectos sistémicos no deseados. Las drogas broncoactivas que se administran intravenosamente pueden inducir la liberación de catecolaminas de la médula adrenal^{60, 61} lo cual puede antagonizar el efecto de la

droga estimulante a nivel del músculo liso de la vía aérea.^{62, 63} La hipotensión arterial que sigue a la inyección de ciertas drogas puede producir un incremento mediado por barorreceptores en la actividad simpática eferente⁶⁴ e influenciar el músculo liso de las vías aéreas. Además las drogas dadas en forma parenteral pueden ser inactivadas en varios grados durante su paso a través de los pulmones.⁶⁵ Este efecto explica la falla para demostrar la hiperreactividad secundaria en pacientes con asma a la inyección intravenosa de prostaglandina F2 alfa,⁶⁶ a diferencia de la hiperreactividad claramente demostrada a dicha prostaglandina cuando es administrada en aerosol.^{22, 67}

Diferencias similares pueden encontrarse para otras sustancias que son removidas rápidamente de la circulación. La acetilcolina es más efectiva que la serotonina para causar broncoconstricción cuando ambas son dadas en aerosoles, pero es menos efectiva que la serotonina cuando se administran por vía intravenosa, probablemente porque la acetilcolina es destruida rápidamente por la acetilcolinesterasa de la sangre.⁶⁸⁻⁷⁰

Las diferencias en las vías de administración de las drogas broncoconstrictoras pueden influenciarse de acuerdo a la afección producida en las vías aéreas grandes o pequeñas. Las vías aéreas periféricas son predominantemente perfundidas por la circulación pulmonar mientras que vías gruesas son perfundidas por las arterias bronquiales.⁷¹ Las sustancias introducidas en la circulación pulmonar tendrán diferentes efectos en las pruebas de medición de calibre de las vías aéreas que cuando son introducidas

en la circulación bronquial o por inhalación de aerosoles de partículas de gran tamaño que sólo alcanzan a depositarse en las vías aéreas centrales. El efecto primordial de la inyección intravenosa de histamina será la constricción a nivel de vías aéreas periféricas, mientras que el efecto principal de la histamina administrada dentro de las arterias bronquiales será la constricción de las vías aéreas centrales.^{72, 73}

El sitio de depósito de los aerosoles puede ser influenciado por un sinnúmero de factores.⁷⁴⁻⁷⁷ El tamaño de las partículas es determinante del nivel que puedan alcanzar los fármacos. Los aerosoles finos de histamina (diámetro promedio de 2.5 μm) constriñen preferencialmente los bronquiolos y no producen constricción detectable de bronquios.⁷⁴ El tiempo de administración también afecta el sitio de depósito. La histamina en aerosol inhalada como bolo al final de una inspiración normal, es depositada en las vías aéreas centrales; la histamina inhalada en aerosol fino durante una inspiración forzada, se deposita en forma difusa en todos los pulmones.⁷⁷ Cuando la histamina es administrada en la primera forma y depositada en las vías aéreas centrales, la misma dosis de histamina produce un detrimento mucho mayor en el flujo máximo. El patrón de depósito de los aerosoles inhalados es influenciado también por la presencia de constricción bronquial durante la inhalación.⁷⁶ Una droga administrada en aerosol se depositará centralmente si es inhalada rápidamente por un sujeto con obstrucción difusa de vías aéreas menores, pero la misma dosis lentamente inhalada por un sujeto con vías aéreas normales, resulta-

rá con un mayor depósito en las vías aéreas más allá de los bronquios mayores. El control de estas variables es necesario para obtener mediciones reproducibles de la reactividad bronquial.^{78, 79}

Dado que los modelos de estudios "in vivo" que pueden ser practicados en humanos son muy limitados, la hiperreactividad bronquial ha sido estudiada en modelos animales.⁸⁰ Un problema especial en estos estudios es el efecto de la anestesia en la contracción del músculo liso bronquial. La anestesia general se conoce que afecta el nivel basal de calibre en las vías aéreas.⁸¹⁻⁸² La inhibición de la broncoconstricción inducida por histamina⁸³⁻⁸⁴ y la liberación de catecolaminas.⁸⁵⁻⁸⁷ Algunos anestésicos se acompañan de acidosis metabólica persistente atribuida a un solvente no neutralizado por las bases buffer.⁸⁸ y esta acidosis puede inhibir selectivamente la broncoconstricción causada por ciertas drogas, como la serotonina.⁸⁹⁻⁹⁰ La hipoxemia arterial y la hipercapnia pueden causar broncoconstricción refleja, haciendo difícil el estudio posterior de la función del músculo liso.^{91, 91-97} Los anestésicos locales, además de bloquear las vías nerviosas, tienen múltiples efectos que pueden afectar la respuesta del músculo liso.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Los efectos de los anestésicos pueden explicar algunas de las discrepancias entre los estudios de respuesta refleja en la hiperreactividad bronquial.¹⁰¹

Dadas las diferencias entre las especies animales en lo concerniente a inervación parasimpática, simpática e inhibición no adrenérgica en los pulmones;¹⁰² estas diferencias enfatizan la necesidad de extrapolar con mucha cautela los resultados en modelos animales a la respuesta es-

perada en humanos. La edad es otro factor de variación, ya que el número de receptores alfa adrenérgicos en el músculo liso puede aumentar,¹⁰³ la sensibilidad de las cadenas traqueales al isoproterenol disminuir¹⁰⁴ y el estiramiento u otros reflejos también disminuir¹⁰⁵ con la longevidad o vejez.

Los métodos actuales para medir la reactividad bronquial en humanos, utilizan histamina o un agonista colinérgico, administrado en aerosol y la respuesta es medida por el cambio del flujo espiratorio máximo o la resistencia aérea y el volumen de gas torácico. Se han hecho intentos para desarrollar un protocolo estándar, especificando el tipo de administración y de aerosol que se usaría a fin de asegurar que las características del aerosol administrado sean constantes.¹⁰⁶ Los métodos que analizan los cambios de flujo máximo a grandes volúmenes pulmonares, son complicados dado los efectos que tiene la inhalación a capacidad pulmonar total, sobre el tono muscular de las vías respiratorias.^{49, 52-53} La medición de la resistencia aérea o conductancia, proporciona un índice más sensitivo y específico del calibre de las vías aéreas centrales, pero que es poco o nada sensible a los cambios en las vías aéreas menores o periféricas.¹⁰⁷

La reactividad bronquial puede ser expresada en términos de cambio secundarios a la inhalación de una dosis única fija del agente "provocativo",¹⁰⁸ o en términos de cambios provocados por la aplicación de dosis seriadas y en incremento.^{7, 80-108} El último método permite la medición tanto del umbral como de la inclinación en la curva dosis-respuesta; pero en la práctica común, sirve para

expresar la reactividad bronquial en términos de dosis que causa cambios arbitrarios como un 15% de disminución en flujo espiratorio forzado, o un 35% de disminución en la conductancia específica; sin discriminar cuál de los cambios, tanto del umbral como de la inclinación, es responsable de la desviación sobre el patrón normal.

Mecanismos de hiperreactividad

Las posibles causas de la contracción exagerada del músculo liso en la hiperreactividad bronquial, incluyen la disminución del calibre basal de las vías aéreas, el incremento de la capacidad de respuesta del músculo en sí y una anomalía en el control nervioso autónomo del músculo liso o, un incremento de la afluencia de estímulo a las células "blanco". Cada una de estas posibilidades será considerada por separado.

Disminución del calibre basal de las vías aéreas

El calibre basal de las vías aéreas, puede influenciar la respuesta a los agentes que inducen broncoconstricción. La mayoría de los estudios "in vivo" del estrechamiento de las vías aéreas, se basan directamente en los cambios en la resistencia al flujo aéreo, dado que la resistencia es inversamente proporcional al radio de las vías aéreas cuando el flujo es laminar. Cualquier cambio en el radio de una vía estrechada, causará mayor resistencia aérea que el mismo cambio del radio en una vía dilatada. El engrosamiento o el edema de la mucosa durante la broncoconstricción, pueden magnificar es-

tas diferencias.¹⁰⁹⁻¹¹⁰ Basándose en este modelo físico, se ha sugerido que la hiperreactividad de las vías aéreas en casos de enfermedad, se debe primariamente al hecho de que dichas vías aéreas eran más estrechas en el estado basal (control) previamente a la provocación bronquial.¹¹¹ Algunos estudios han mostrado una correlación entre la magnitud de la respuesta a las sustancias broncoactivas y la severidad de la obstrucción basal de las vías aéreas,^{3, 108-112} pero no está claro, si la correlación es con la severidad de la obstrucción mecánica o bien con la severidad del proceso patológico de fondo.

A pesar de que los cambios en el calibre basal de las vías aéreas puede ser importante bajo algunas condiciones, ello no explica las diferencias en la reactividad bronquial en una variedad de circunstancias; algunos estudios han mostrado importantes diferencias en la reactividad bronquial entre sujetos diferentes, teniendo valores basales de resistencia aérea similares.¹¹³⁻¹¹⁵ Los sujetos asmáticos en remisión clínica,⁶⁻⁹ individuos en período de convalecencia de infección viral de vías aéreas superiores, sujetos con fiebre del heno o bien, quienes han sufrido exposición al ozono,¹²¹⁻¹²² sin evidencia de obstrucción aérea en estado basal, pueden tener un marcado incremento en la reactividad bronquial.

Se han proyectado estudios en animales a fin de eliminar los factores geométricos que puedan alterar la interpretación. En un estudio realizado en perros con los nervios cervicales seccionados, las dimensiones de las vías aéreas fueron cambiadas mediante la estimulación de las porciones distales de los nervios sec-

cionados.⁷³ La respuesta broncomotora subsecuente a la inhalación de aerosoles de histamina no sufrió ningún cambio secundario a la modificación de la resistencia aérea basal. Otro estudio con medición de diámetro de vías aéreas por broncografía concluye que el estrechamiento de las vías incrementa la respuesta a la histamina,¹²³ pero la curva dosis respuesta no varía. En perros, dosis de acetilcolina que causan marcado estrechamiento de las vías aéreas no tienen efecto en la respuesta broncomotora subsecuente a la estimulación vagal, dando ésto una mayor evidencia de que las dimensiones basales de las vías aéreas no es el factor más importante en la respuesta broncoconstrictora.⁷⁰ Aún más, el mismo estudio mostró que la serotonina, en dosis que no causa cambio en el calibre basal de las vías aéreas, incrementa marcadamente la broncoconstricción durante la estimulación eléctrica del nervio vago. Entonces, por demostración de un efecto de la serotonina, pero no de la acetilcolina en la respuesta broncomotora subsecuente a la estimulación vagal, Hahn y colaboradores,⁷⁰ concluyeron que la serotonina tiene una potenciación específica en las vías eferentes vagales. El hecho de que el tono en reposo no tenga una influencia determinante sobre la acción en la resistencia aérea de algunos estímulos, simplemente demuestra que otros factores independientes de la relación entre el radio y la resistencia al flujo pueden determinar la hiperreactividad bronquial. Además de los mecanismos específicos descritos previamente, los mecanismos de contracción del músculo liso pueden también tener lugar en la respuesta anormal de las vías aéreas.

Alteraciones en el músculo liso

La hipertrofia y la hiperplasia del músculo liso de las vías aéreas puede ocurrir en pacientes asmáticos¹²⁴⁻¹²⁶ y en algunos pacientes con bronquitis crónica,¹²⁷ estas alteraciones pueden tener un papel en la hiperreactividad asociada a estas enfermedades. Una mayor cantidad de músculo es capaz de desarrollar mayor tensión y puede presumiblemente, estrechar más la vía aérea que el músculo presente en cantidades normales. En similitud, el efecto del mayor grosor de la pared, en la reactividad vascular ha sido estudiado en el músculo liso vascular durante la producción de hipertensión arterial sistémica experimental en ratas. Folkow¹²⁸ presenta una convincente evidencia de que el incremento en el grosor de la pared, es un factor importante en la reactividad vascular en esta condición. Las curvas dosis-respuesta de resistencia vascular con la norepinefrina tienen una pendiente más inclinada y una respuesta máxima mayor en animales hipertensos que en los normotensos. Estos factores geométricos en los vasos sanguíneos (o en las vías aéreas), son capaces de causar anomalías en las curvas dosis-respuesta cuando la resistencia al flujo es medida "in vivo", aun cuando "in vitro" las curvas dosis-respuesta de desarrollo de tensión por masa de músculo, no estén alteradas. El incremento de la cantidad de músculo liso en las vías aéreas y/o el aumento del grosor de la pared, probablemente contribuyan a incrementar la respuesta de las vías aéreas en los sujetos asmáticos severos. De todas maneras, ello no puede ser la causa de la hiperreactividad que ocurre transitoria-

mente en sujetos humanos durante una infección viral¹⁰⁸⁻¹²⁰ o después de la exposición a contaminantes oxidantes en humanos¹²¹⁻²¹⁹ y en animales,¹³⁰ dada que la masa de músculo liso es incapaz de cambiar en un período de tiempo tan corto.

La hiperreactividad bronquial puede reflejar un cambio en las características en sí del músculo liso de las vías aéreas y estos efectos son mejor estudiados "in vitro". La forma de la curva dosis-respuesta de la contracción muscular "in vitro", provee información acerca de los mecanismos. Por ejemplo, la inhalación de ozono produce una hiperreactividad transitoria de las vías aéreas.^{12, 122-130} Una posible causa de esta alteración es la inhibición de la acetilcolinesterasa muscular, especialmente porque la exposición al ozono ha mostrado causar un detrimento en la concentración de acetilcolinesterasa en las células rojas circulantes.¹³¹ Si este mecanismo es responsable de la hiperreactividad, el estudio "in vitro" del músculo liso de las vías aéreas que ha sido expuesto al ozono deberá revelar una desviación paralela a la izquierda de la curva dosis respuesta a la acetilcolina (agonista colinérgico normalmente degradado por la acetilcolinesterasa). La desviación paralela a la izquierda sugeriría que ha existido un incremento de concentración efectiva del agonista en los sitios receptores de la droga (supersensibilidad pre-unión). El ozono puede afectar también el músculo liso después de los sitios receptores de la droga (supersensibilidad post-unión). Bajo estas circunstancias, el músculo liso aislado de las vías aéreas puede mostrar un incremento en la pendiente de la curva dosis-respuesta e incrementar su tensión activa

máxima. Por otra parte, se ha sugerido que el ozono causa hiperreactividad de las vías aéreas por daño del epitelio de las mismas,¹³⁰ incrementando entonces la accesibilidad de la droga a los tejidos. Aunque si esto fuese cierto, las curvas dosis-respuesta del músculo aislado no serían afectadas por el ozono.

Las modificaciones del comportamiento del músculo liso han sido relativamente poco explorados a nivel de las vías aéreas, pero se han realizado estudios extensos en otros órganos. Una lesión que produce importantes cambios en la respuesta del músculo liso de varios órganos es la denervación. El músculo puede ser supersensitivo a una variedad de agonistas mediante manipulaciones quirúrgicas o farmacológicas que causan una interrupción crónica del contacto entre los estímulos neuroquímicos y las células musculares.³⁴ La supersensibilidad resultante se manifiesta por cambios en el umbral y/o pendiente; así como en la respuesta máxima de la curva dosis-respuesta. En el sistema adrenérgico, la denervación puede producir una desviación paralela a la izquierda en la curva dosis-respuesta a los agonistas adrenérgicos por causa de una insuficiente recaptación neural de catecolaminas, después de la denervación.¹³²⁻¹³³ Estudios similares raramente se han desarrollado en el músculo liso de las vías aéreas; éstos pueden desarrollarse después de simpatectomía quirúrgica, inmunológica o farmacológica. La denervación del sistema parasimpático puede también aportar interesante información, pero la denervación completa es muy complicada por el hecho de que los ganglios motores vagales están localizados en el interior de las

paredes de las vías aéreas.¹³⁷ Sin embargo, se ha demostrado que de 3 a 6 meses después de la excisión y reimplantación de un pulmón en perros, las vías vagales broncoconstrictoras reinervan completamente las vías aéreas.¹³⁸ Esta restitución de la función es explicada por dos hechos: 1. los nervios pre-ganglionares más que los post-ganglionares fueron cortados y 2. las fibras regeneradas tienen una corta distancia para crecer y hacer contacto con los ganglios.

Los ganglios motores parasimpáticos se localizan también en las paredes del intestino.¹³⁷ En este órgano, Hukuhara y colaboradores¹³⁹ han reportado que la isquemia produce adecuada denervación. La infusión local de ácido cáínico causa degeneración de las neuronas colinérgicas en el cerebro¹⁴⁰ y acciones similares en las vías aéreas, pueden producir cambios significativos en la respuesta de su músculo liso.

La interacción antígeno-anticuerpo puede ocasionar cambios post-unión en el músculo liso de las vías aéreas; en un estudio sobre músculo traqueal removido de perros que han sido sensibilizados crónicamente al antígeno del *Ascaris* se ha investigado esta posibilidad.³⁶ Antonissen y cols.³⁶ no encontraron cambio en la tensión isométrica desarrollada por el músculo en respuesta al carbacol después de la exposición crónica al antígeno, sugiriendo que no habían ocurrido los cambios post-unión en el músculo. De todas formas, Antonissen y cols.³⁶ describieron cambios en la extensión del acortamiento isotónico del músculo, y algunos especímenes mostraron incremento espon-

táneo del tono con la actividad contráctil fásica. En algunos casos, el músculo desarrolló tensión activa después de un rápido estiramiento. Algunos de los cambios observados son reminiscencia de las anomalías en el músculo liso de los conductos deferentes después de la denervación.¹⁴¹⁻¹⁴² En los futuros estudios experimentales la presencia de respuesta incrementada del músculo liso de las vías aéreas "in vivo", deberá ser correlacionada con las características del cambio del músculo "in vitro".

La hiperreactividad en el asma humana se supone que no sólo está caracterizada por cambios en las propiedades intrínsecas del músculo liso de las vías aéreas. Las curvas dosis-respuesta de resistencia aérea a los agentes broncoactivos inhalados en sujetos con asma "in vivo" han reportado un incremento en la pendiente de la respuesta,¹¹⁶ que puede ser secundario a un aumento en la cantidad de músculo, a cambios en los mecanismos contráctiles o de regulación.

El tejido adecuado para el estudio del músculo liso "in vitro" en enfermedad, puede obtenerse sólo ocasionalmente de especímenes quirúrgicos.¹⁴⁶ Estudios recientes sugieren también que una información valiosa puede ser obtenida del músculo liso obtenido posterior a la muerte.¹⁴⁶ Las curvas dosis-respuesta de tensión isométrica, curvas de fuerza-velocidad, curvas de acortamiento isotónico y de respuesta del músculo al estiramiento lento y rápido, pueden proporcionar información importante de anomalías en los estados patológicos.

(Continuará)

NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX

Vol. 43

JUL.-AGO.-SEPT.-OCT.-NOV.-DIC., 1982

NÚMS. 3-4

C O N T E N I D O

EDITORIAL

- La experiencia institucional. Una forma de comunicación científica.
Los Editores 95

EXPERIENCIA INSTITUCIONAL

Enfermedades pulmonares degenerativas e inflamatorias poco frecuentes
y de difícil diagnóstico.
(Hospital de Cardiología y Neumología, Centro Médico Nal., I.M.S.S.)

INTRODUCCIÓN

- Dr. Sotero Valdez Ochoa* 97
- Amiloidosis pulmonar.
Dres. Ignacio Méndez Lastra, Miguel León López y Estanislao C. Stanislawski 99
- Hemosiderosis pulmonar idiopática.
Dres. Daniel Rodríguez Parga, y Estanislao C. Stanislawski 113
- Microlitiasis alveolar.
Dres. Miguel León López, Ignacio Méndez Lastra y Estanislao Stanislawski 125
- Proteinosis alveolar.
Dres. Efrén Guerrero, Antonio Padua G. y Estanislao C. Stanislawski 133
- Sarcoidosis. Estudio de 26 casos con lesiones toracopulmonares.
Dres. Sotero Valdez Ochoa, Mario Mejía Cruz y Estanislao Stanislawski 141
- Bronquiolitis obliterante.
Dres. Octavio Narváez Porras, Fausto R. Mora Blacio y Estanislao C. Stanislawski 159
- Linfadenopatía inmunoblástica con daño pulmonar.
Dr. Estanislao C. Stanislawski 167
- Neumonía lipoidea.
Dres. Octavio Narváez P., Mario Mejía M. y Estanislao C. Stanislawski 175
- Síndrome de Goodpasture.
Dres. Estanislao C. Stanislawski M. y Antonio Padua 187
- Vasculitis con afección pulmonar.
Dres. Antonio Padua Gabriel, Octavio Narváez Porras y Estanislao C. Stanislawski 195

NUEVO



SOLUCION

DOS TOMAS AL DIA



PENGLLOBE*

PROPIEDADES.- Los niveles séricos máximos se alcanzan entre los 30 minutos y una hora después de administrarse por vía oral. (Magal et. al. 1975).

Penglobe se absorbe casi por completo: 98% de biodisponibilidad. (Bargas et. al. 1975).

INDICACIONES.- Infecciones de las vías respiratorias altas: amigdalitis, otitis media, sinusitis. Vías respiratorias inferiores: bronquitis aguda, bronquitis crónica y neumonía.

Infecciones del tracto urinario: cistitis, pielonefritis, bacteriuria asintomática, prostatitis, gonorrea. Infecciones gastrointestinales.

CONTRAINDICACIONES.- Las alergias comunes a las penicilinas y a las cefalosporinas.

EFECTOS SECUNDARIOS.- Prácticamente sin efectos secundarios. (Ekström et. al. 1977).

Antes de prescribir consulte la página VIII, inciso 15 del

DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES

FARMACEUTICAS P.L.M., Ed. 28.

POSOLOGIA:

Tabletas.- Adultos y niños mayores de 7 años: 1 tableta dos veces al día.

Solución.- Adultos y niños mayores de 7 años: 1 cucharada con 10 ml dos veces al día.

Niños de 2 a 7 años: 1 cucharadita con 5 ml dos veces al día.

Niños lactantes a 2 años: media cucharadita con 2.5 ml dos veces al día.

Si se quiere calcular la dosis según el peso se debe dar 25 mg por kg repartido en 2 tomas.

Cada 5 ml de la suspensión contiene: 200 mg de bacampicilina.

PRESENTACIONES:

Caja con 8 tabletas en liza de aluminio.

Frasco para hacer 60 ml de suspensión. La presentación contiene una cucharilla calibrada.

Este medicamento es de empleo delicado.

*Marca Registrada

Reg. 80370 S.S.A. 349 M 91

Penglobe-bacampicilina

Investiación original de

I. MED. - IEE 9417/J

ARTMA

EDITORIAL

EL PRESENTE número de *Neumología y Cirugía de Tórax*, es el logro de uno de los objetivos propuestos desde hace varios años para que la Revista dedicara uno de sus números a la publicación de las "Experiencias Institucionales", de los distintos Centros Neumológicos del país. Ya, en las Reuniones Nacionales y Congresos, se ha demostrado que esta forma de exposición en foro logra grandes beneficios; por una parte, a los autores les plantea la práctica de autocrítica a su trabajo rutinario; favorece la evaluación de resultados por modificaciones en las prácticas y rutinas ante el manejo de diferentes problemas. A una mayor amplitud, la difusión de sus experiencias facilita a otros Centros

Neumológicos y a los practicantes de la especialidad comparar resultados, frecuencia de padecimientos e inclusive, planear la formación educativa con una mejor identificación de la problemática nacional. El solo hecho de que las experiencias institucionales permitan conocer en forma realista el verdadero panorama patológico de las enfermedades respiratorias en México es en sí el primer paso de una verdadera neumología mexicana.

Agradecemos la colaboración del personal médico del Hospital de Cardioneumología del I.M.S.S. por la aportación del material científico que integra la presente edición.

LOS EDITORES

HUBERMAN M, FOSSIECK BE, BUNN PA
ET AL: *Herpes zoster and small cell
bronchogenic carcinoma*. Am J Med,
68: 214, 1980.

Se desarrolló herpes zóster en nueve de 74 (12%) enfermos con carcinoma broncogénico de células pequeñas, previamente no tratados, que recibían quimioterapia combinada; constituye la frecuencia más alta de esta infección viral para pacientes con tumores sólidos no linfoproliferativos. Seis de los nueve desarrollaron diseminación cutánea, sin participación visceral. Los enfermos infectados tenían una sobrevida mayor que los no infectados; no hubo relación con la extensión de la neoplasia, radioterapia previa, tratamiento con quimioterápicos específicos o corticosteroides, anergia cutánea o granulocitopenia. Seis de los nueve mostraron anticuerpos varicela-zóster preexistentes a la infección viral. Es probable que se observen más infecciones por *Herpes zóster* conforme la quimioterapia prolongue la sobrevida de enfermos con tumores sólidos.

ENFERMEDADES PULMONARES DEGENERATIVAS E INFLAMATORIAS POCO FRECUENTES Y DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO

SOTERO VALDEZ OCHOA*

INTRODUCCIÓN

EL TRABAJO que ahora presentamos en este número de *Neumología y Cirugía de Tórax*, constituye la experiencia de veinte años del Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, en relación a los temas que se abordan. Fue presentado a la manera de "Experiencia Institucional" en el XIX Congreso Nacional de Neumología y Cirugía de Tórax, que se llevó a cabo en la ciudad de Hermosillo, Sonora, del 1 al 4 de abril de 1981.

Se revisaron las tarjetas de codificación del hospital en busca de enfermedades respiratorias poco frecuentes y se seleccionaron 59 expedientes de enfermos con padecimientos inflamatorios y degenerativos para este trabajo, dejando para una comunicación posterior, los que pertenecían a enfermos con procesos neoplásicos, parasitarios, congénitos, etc.

* Coordinador del Simposio, Jefe de la División de Neumología del Hospital de Cardiología y Neumología, Centro Médico Nacional, IMSS.

Durante los primeros 20 años de vida del hospital, ingresaron 60,255 enfermos con padecimiento respiratorio y de ellos 59 eran portadores de enfermedades pulmonares degenerativas e inflamatorias poco frecuentes y de diagnóstico difícil, lo que hace un 0.09 por ciento del total de enfermos internados en ese lapso. (Cuadro 1).

Treinta y cinco enfermos padecían alguna enfermedad degenerativa y el tipo

CUADRO 1
INCIDENCIA

Total de ingresos	No. de casos	Por ciento
60.255	59	0.09

CUADRO 2
ENFERMEDADES PULMONARES
DEGENERATIVAS

Tipo	No. de enfermos
Amiloidosis pulmonar	2
Hemosiderosis pulmonar idiopática	4
Microlitiasis alveolar	2
Proteinosis alveolar	1
Sarcoidosis	26
TOTAL	35

CUADRO 3
ENFERMEDADES PULMONARES
INFLAMATORIAS

<i>Tipo</i>	<i>No. de enfermos</i>
Bronquiolitis obliterante	2
Linfadenopatía inmunoblástica	6
Neumonía lipoidea	3
Síndrome de Goodpasture	4
Vasculitis	9
TOTAL	24

de proceso por orden alfabético y el número de enfermos de cada uno, se muestran en el cuadro 2.

Veinticuatro pacientes presentaron las enfermedades inflamatorias que se muestran en el cuadro 3.

La revisión bibliográfica de cada una de las enfermedades y la casuística del hospital, se expondrá en las páginas siguientes con apego al orden que se establece en los cuadros anteriores.

AMILOIDOSIS PULMONAR

IGNACIO MÉNDEZ LASTRA,* MIGUEL LEÓN LÓPEZ* Y ESTANISLAO
C. STANISLAWSKI*

Definición. La amiloidosis pulmonar es una enfermedad causada por disfunción del sistema inmune, que se caracteriza por la acumulación de sustancia amiloide en el tracto respiratorio. La sustancia amiloide es un complejo de proteína y polisacárido que se deposita en diversos tejidos, como consecuencia de una discrasia de las células plasmáticas debido a la producción anormal de fragmentos de inmunoglobulinas.

Sinonimia. A la amiloidosis primaria se le ha llamado también amiloidosis primaria atípica, amiloidosis atípica, amiloidosis idiopática, amiloidosis sistematizada difusa, paraamiloidosis o amiloidosis mesenquimatosa. La amiloidosis secundaria ha recibido los nombres de amiloidosis típica o genuina, amiloidosis visceral o parenquimatosa generalizada.¹

Clasificación. La clasificación clínica fue propuesta desde 1935 por Kouky y Eklund² y es la más aceptada en la actualidad. Esta clasificación es la siguiente:

* Hospital de Cardiología y Neumología, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

I. Amiloidosis secundaria. Es el tipo más común, se encuentra en la artritis reumatoide, las neoplasias malignas y en la enfermedad crónica supurativa. El amiloide está característicamente depositado en el bazo, hígado, riñones y glándulas suprarrenales y absorbe fácilmente la tinción del rojo congo yoduro y violeta de metilo.

II. Amiloidosis primaria. En estos casos el depósito de amiloide ocurre en el corazón, los pulmones, los vasos sanguíneos, los tejidos musculares liso y estriado, los ganglios linfáticos y el tracto gastrointestinal. Del 35 al 70 por ciento de los casos muestran evidencia radiológica del depósito de amiloide en el pulmón;^{3, 4} en tanto que en la amiloidosis secundaria el hallazgo radiológico es más bien la excepción y sólo se descubre mediante el estudio microscópico del tejido pulmonar.⁵ Dentro de la forma primaria se incluye un tipo de amiloidosis hereditaria llamada "polineuropatía amiloidótica familiar" que se caracteriza por infiltración del material amiloide en los nervios, opacidad del humor vítreo, cambios tróficos de la piel³ y una forma cardíaca senil que suele ocurrir en personas mayores de los 60 años.

III. Amiloidosis y mieloma múltiple. Esta forma de amiloidosis merece mención especial ya que su cuadro clínico, patogenia, evolución y manejo, son totalmente diferentes a las señaladas con anterioridad.

Gunnar Husby en 1980, propuso una clasificación química de la amiloidosis con el objeto de intentar una mejor comprensión de la enfermedad basada en la fragmentación de la sustancia fibrilar amiloide en subunidades proteicas de las que obtuvo dos partes principales: una de alto peso molecular llamada sustancia de volumen vacío y otra de bajo peso molecular; estos conceptos dieron lugar a la clasificación química e inmunológica del material amiloideo que aquí se presenta:⁶

La amiloidosis primaria y la asociada a gamopatía monoclonal por mieloma o

macroglobulinemia de Waldenström, están formadas por cadenas ligeras de tipo kappa o lambda de inmunoglobulina; en la primera forma predominan las cadenas ligeras lambda (AL). En la amiloidosis secundaria la subunidad proteica es una alfa globulina que está asociada con una lipoproteína de alta densidad (AA). Se ha demostrado que esta proteína puede ser desdoblada a fragmentos más pequeños y así eliminarse por el sistema reticuloendotelial.

Otra proteína amiloidea es la del carcinoma medular del tiroides con una secuencia de aminoácidos homólogos a la calcitonina por lo cual se le llama pre-hormona (AMCT).

La amiloidosis cardiaca senil tiene caracteres antigénicos y la composición de los aminoácidos son diferentes a las otras proteínas amiloideas (ASCA).

CUADRO 1

CORRELACION ENTRE EL TIPO CLINICO DE AMILOIDOSIS Y EL TIPO QUIMICO DE LAS FIBRILLAS DE AMILOIDE

<i>Tipo clínico de amiloidosis</i>	<i>Tipo químico de la subunidad de fibrillas proteicas</i>
<i>Amiloidosis generalizada</i>	
Amiloidosis primaria y asociada con mielomatosis y macroglobulinemia de Waldenström. Amiloidosis secundaria.	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas: A, L, (A 1 0 Ak), Proteína AA.
<i>Amiloidosis localizada</i>	
Amiloidosis cardiaca senil (ACS).	Incompletamente caracterizada, pero probablemente está formada por una fibrilla proteica única: ASCA.
Amiloide en el carcinoma medular del tiroides (CMT).	Pro-calcitonina como proteína: AMCT.
<i>Amiloidosis hereditaria</i>	
Polineuropatía amiloidótica familiar. Carácter dominante.	AFAP: Prealbúmina como proteína.
Amiloidosis asociada con fiebre mediterránea familiar. Carácter recesivo.	Proteína AA.

La polineuropatía amiloidótica familiar aparentemente obedece a la presencia de una prealbúmina que no es degradada por enzimas y es retenida y convertida en los nervios, en material fibrilar amiloideo (AA) (Cuadro 1).

Epidemiología. La amiloidosis es de distribución mundial con predominio de la raza blanca caucásica. Las mayores series se han reportado por autores norteamericanos, ingleses, franceses, portugueses y australianos. Aunque la amiloidosis fue descrita por primera vez por Rokitsansky en 1842 y fue bien definida por Virchow 10 años más tarde, en los siguientes 100 años permaneció como una curiosidad patológica. Hasta 1956, menos del 25 por ciento de los casos fueron diagnosticados *antemortem*.⁷ La frecuencia de la enfermedad varía mucho según el tipo de la amiloidosis; así por ejemplo, en la amiloidosis primaria hay una incidencia de 0.4 por ciento, mientras que en la amiloidosis cardíaca senil es del 10 por ciento y aun mayor, en los pacientes que fallecen por encima de los 80 años de edad. La amiloidosis secundaria se observa localizada al páncreas en el 90 por ciento de las personas que fallecen con diabetes mellitus.⁸ La amiloidosis primaria predomina en el hombre mayor de los 50 años.⁹

Etiología. Se desconocen los mecanismos que ponen en juego la sobreproducción o la retención de estas sustancias proteicas en los diferentes órganos. Sabemos que los agentes agresores son cadenas ligeras de inmunoglobulinas. La electroforesis y la inmunoelectroforesis involucran como responsables de la mayoría de los casos de amiloides tanto pri-

maria como secundaria, a una discrasia de las células plasmáticas.^{10 11}

Patogenia. Existe evidencia de una vía común en la amiloidosis tanto primaria como secundaria, demostrada experimentalmente en animales de laboratorio. Así, con la inyección de caseína o endotoxinas, los macrófagos se activan y secretan algunas sustancias estimulantes o inhibitorias, que actúan sobre los linfocitos "T" o "B", neutrófilos y condrocitos. Este, se ha supuesto sea el primer paso para la formación del amiloide. Posteriormente ha quedado bien establecido que la función del linfocito "T" estaba significativamente dañada con la involución del timo y por otra parte, que había una hiperplasia de linfocitos "B" con proliferación inmunoblástica y activación policlonal de las células "B". Así, una estimulación corta y masiva del sistema reticuloendotelial, dará lugar a la proteína AA de la amiloidosis secundaria, mientras que un estímulo antigénico más sostenido, pero menos intenso, dará lugar a una proliferación monoclonal de células plasmáticas y depósito de cadenas ligeras tipo lambda, con supresión inespecífica del linfocito "T". (Cuadro 2).¹² Es por esto que se cree compartan prácticamente un mismo mecanismo patogénico con diferencias en la intensidad y la duración del estímulo y con subunidades proteicas diferentes en los órganos blanco.

Anatomía patológica. Como ya fue señalado anteriormente, existen diversas clasificaciones de la amiloidosis ninguna de las cuales es totalmente satisfactoria; sin embargo, con el objeto de comprender

CUADRO 2

EVENTOS CELULARES EN LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD AMILOIDE



mejor su patología, es conveniente usar la siguiente clasificación:¹³

- Amiloidosis sistémica no asociada a padecimientos capaces de favorecer su aparición (amiloidosis primaria).
- Amiloidosis sistémica asociada a 1) procesos inflamatorios crónicos, destructivos (v.gr. bronquiectasias infectadas, tuberculosis, artritis reumatoide) y 2) procesos neoplásicos de tejido hematopoiético (v.gr. mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström).
- Amiloidosis localizada (corazón, laringe, pulmón).
- Amiloidosis heredofamiliar.

Todas estas formas de amiloidosis pueden involucrar al pulmón; sin embargo, la más importante por su presentación clínica y hallazgos patológicos es la amiloidosis primaria.

Alteraciones macroscópicas: la amiloidosis pulmonar puede presentar los siguientes patrones macroscópicos: 1) bronquial localizada, 2) bronquial múltiple o difusa, 3) parenquimatosa nodular

y 4) parenquimatosa difusa.¹⁴ Depósito bronquial localizado: generalmente se presenta en los bronquios lobares o segmentarios como tumor sesil, redondeado, liso, blanco grisáceo, que se proyecta hacia la luz del bronquio al cual puede llegar a obstruir (Fig. 1). Depósitos bronquiales múltiples o difusos: esta es



FIG. 1. Superficie de corte del pulmón izquierdo. El bronquio intermedio se encuentra obstruido por una masa sesil, ovoide, lisa, blanco-grisácea (flecha). El parénquima muestra neumonía secundaria a la obstrucción.

una variedad más común que la anterior y se caracteriza por presentar múltiples nódulos sésiles, lisos, de varios milímetros a un centímetro de diámetro, colocados a todo lo largo de la tráquea y de los bronquios. En los casos más severos pueden ocasionar estenosis de los bronquios más pequeños. Depósitos parenquimatosos nodulares (amiloidosis pulmonar nodular): los depósitos pueden ser únicos o múltiples; cuando son múltiples, pueden ser uni o bilaterales. Las lesiones se presentan como masas tumorales de hasta 8 cm de diámetro, son traslúcidas, blanco-grisáceas con algunos depósitos calcáreos. Predominan en las regiones subpleurales de donde parecen originarse para infiltrar al tejido pulmonar vecino. La extirpación

quirúrgica de un nódulo pulmonar amiloide puede ir seguida de su recurrencia meses o años después. Depósitos parenquimatosos difusos (amiloidosis pulmonar difusa): es la forma menos común de amiloidosis pulmonar; se presenta como parte de una amiloidosis sistémica y generalmente es bilateral. Los pulmones son voluminosos, pesados, pálidos, de consistencia ahulada y pueden mostrar zonas de calcificación y osificación.

Alteraciones microscópicas: la amiloidosis bronquial, localizada y múltiple, afecta la capa subepitelial y glandular con atrofia de las glándulas y cartilago llegando hasta los tejidos peribronquiales sin extenderse al parénquima pulmonar. El epitelio se nota respetado o puede



FIG. 2. Los septos interalveolares se observan engrosados en forma difusa por un infiltrado hialino (eosinófilo y amorfo) que corresponde a amiloide. H.E. 250 x.



FIG. 3. Un bronquiolo terminal (a la izquierda) y su arteria (a la derecha) infiltrados por material hialino (eosinófilo y amorfo) que corresponde a amiloide. H.E. 250 x.

mostrar grados variables de metaplasia escamosa.

La amiloidosis pulmonar nodular y difusa, afecta a los vasos sanguíneos, a los septos interalveolares e interlobulillares y a las vías aéreas de pequeño calibre (figuras 2 y 3). Los vasos involucrados son tanto arteriales como venosos, menores de 700 micras de diámetro y las vías aéreas son bronquiolos terminales y bronquiolos respiratorios. Los cambios se originan en la membrana basal capilar, por lo que a nivel de los septos interalveolares, conducen a bloqueo alveolocapilar.¹⁶

El amiloide es un material hialino intersticial el cual presenta ciertas características histoquímicas no enzimáticas, polarográfico-cristalográficas y ultraes-

tructurales. Desde el punto de vista histoquímico no enzimático, es PAS positivo, muestra metacromasia con el violeta de metilo, se tiñe de rojo o naranja con el rojo Congo (figura 4) y da fluorescencia azul con la Thioflavina T.

Su característica polarográfico-cristalográfica más importante está en su dicroísmo, es decir, que cuando se ha teñido con rojo Congo y se observa bajo luz polarizada, se vuelve verde y birrefringente (figuras 5 y 6). Con microscopía electrónica presenta aspecto fibrilar no septado ni ramificado, con longitud variable, pero con diámetro de 7.5 nanómetros.^{16, 17}

El origen de la amiloidosis sistémica primaria es la síntesis de inmunoglobulinas anormales. En esta entidad las célu-



FIG. 4. Un bronquiolo terminal cortado en forma longitudinal con su pared infiltrada por material hialino rojo-congo positivo (color naranja que en la foto se observa gris). Rojo congo 250 \times .

las plasmáticas biosintetizan sólo cadenas ligeras (predominantemente del tipo lambda) las que, al pasar a la circulación, unas son eliminadas por la orina en forma de proteína de Bence-Jones y otras llegan a los tejidos. En los tejidos son captadas por los macrófagos para más tarde ser secretadas en combinación con algunos hidratos de carbono del fagocito; este complejo molecular, forma el amiloide tisular. Debido a su origen inmune, se le conoce como inmunoamiloide o amiloide "B".¹⁷

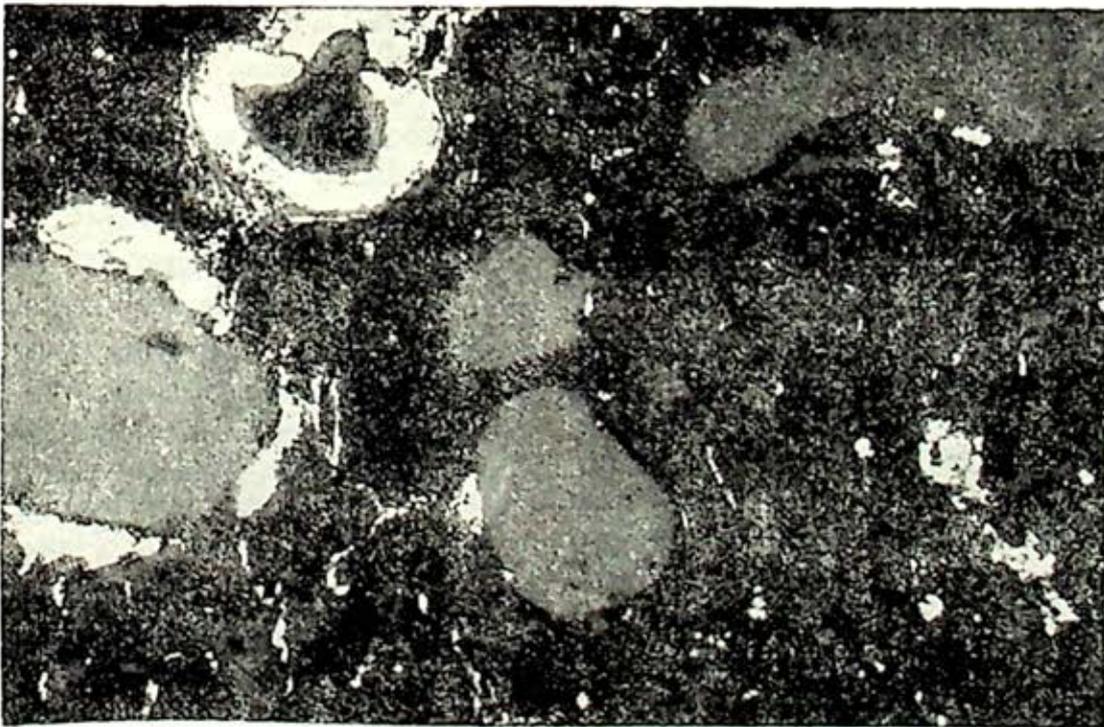


FIG. 5. Un bronquiolo (izquierda), su arteria (arriba) y parénquima pulmonar teñidos con Rojo Congo y vistos bajo luz polarizada. El amiloide muestra diacrisismo positivo, es decir, de ser naranja con el Rojo Congo se ha vuelto brillante y verde con la luz polarizada (en la foto se observa blanco). Rojo Congo visto bajo luz polarizada 250 \times .

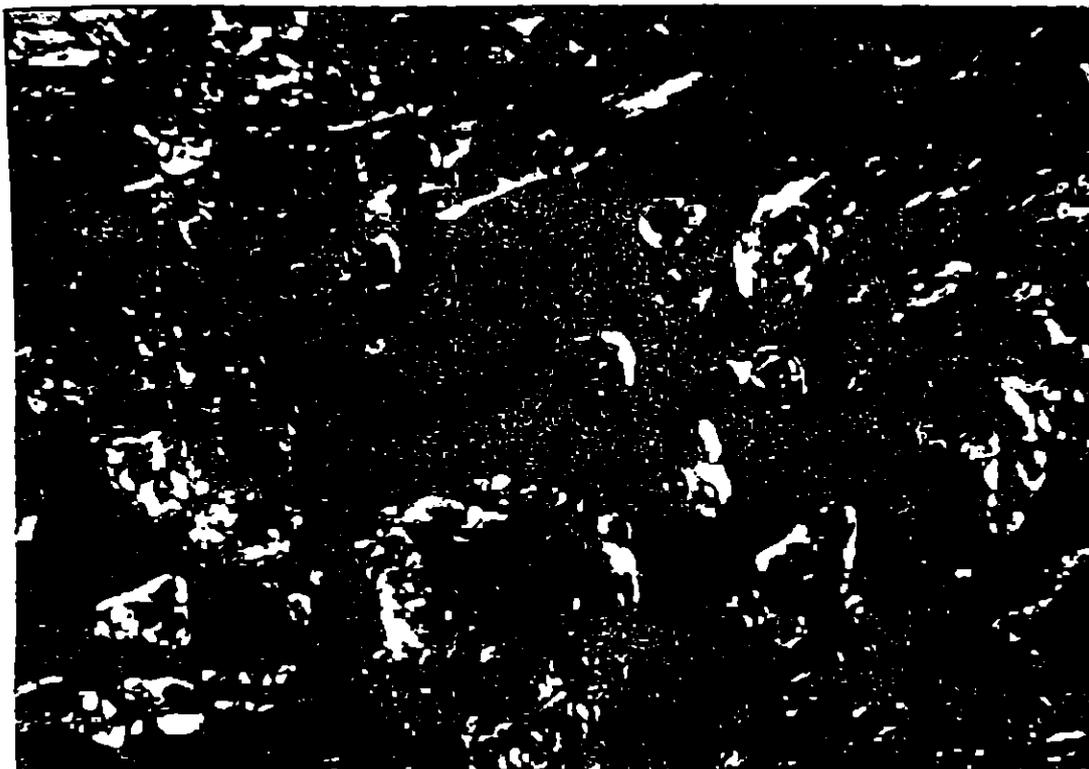


FIG. 6. Intersticio pulmonar con intenso dicroismo (en la foto visto de blanco). Rojo Congo bajo luz polarizada 250 x.

Cuadro clínico. El cuadro clínico es variable y depende de la localización del amiloide en los sitios anatómicos antes mencionados. Así, la forma traqueobronquial puede simular asma bronquial con disnea y sibilancias; la presencia de hemoptisis es común.¹⁸ Si se obstruye la luz bronquial, los síntomas y signos dependen del volumen del pulmón comprometido hasta llegarse a obtener un síndrome de atelectasia pulmonar y, si la infección está presente, confundirse con una neumonía. La adenopatía hiliar mediastinal puede ocasionar ronquera o estridor laríngeo. La forma nodular parenquimatosa habitualmente no provoca síntomas o éstos son muy escasos y consisten en tos, expectoración aislada y espasmo bronquial moderado. La forma septoalveolar

difusa, ocasiona severa disnea progresiva, con cuadro de insuficiencia respiratoria grave que a menudo es fatal.¹⁹

A los síntomas respiratorios se puede agregar en caso de tratarse de amiloidosis generalizada, sintomatología o signología sistémicas como macroglosia, atrofia muscular, esplenomegalia (que puede llegar a la ruptura esplénica), hepatomegalia, púrpura o cualquier tipo de hemorragia en el tubo digestivo, pulmón o piel, síndrome de mala absorción, síndrome de túnel carpiano, síndrome de sicca, etc.¹ Hay manifestaciones cutáneas como bulas, pero la más importante por su gravedad ha sido la descrita en algunos casos de amiloidoma, la llamada epidermolisis bulosa distrófica que con el

menor traumatismo, desarrolla pioderma secundario.²⁰

Radiología. En la forma traqueobronquial hay un amplio rango de imágenes radiológicas que van desde la acentuación de la trama broncovascular, hasta la obstrucción bronquial con masas que pueden provocar atelectasia o neumonitis; puede haber sobredistensión pulmonar que suele resultar por un mecanismo de válvula. La forma nodular puede aparecer como nódulo solitario pulmonar, o bien, varias masas pequeñas en algunos casos calcificadas u osificadas que incluso pueden cavitarse.²¹ La forma difusa septoalveolar tiene un patrón nodular que simula tuberculosis miliar, silicosis o sarcoidosis. Los ganglios linfáticos hiliares mediastinales pueden estar crecidos y calcificados.²²

Laboratorio. La gamopatía monoclonal está ausente en la mayoría de los casos de amiloidosis primaria, aunque cierto número de ellos muestran picos monoclonales o bien proteinuria de Bence-Jones con cadenas ligeras tipo lambda.²³ Se han descrito también con mayor frecuencia anomalías no específicas de las inmunoglobulinas por aumento o disminución tanto de la IgA, IgG e IgM.²⁴ El componente monoclonal se encuentra en el 70% de los pacientes con amiloidosis y mieloma múltiple, así como proteinuria de Bence-Jones.²⁵ Es por esto que en todo caso de amiloidosis primaria, ante una gamopatía monoclonal y proteinuria, se debe descartar la presencia de un mieloma múltiple oculto. El estudio de la proteinuria se debe hacer en orina concentrada de 24 horas. La proteína aislada debe ser de un mismo tipo de in-

munoglobulina (IgA, IgG o IgM) y ésta debe reaccionar con suero antikappa o antilambda o bien, con ambas cadenas ligeras.⁸

Otros procedimientos diagnósticos. La biopsia rectal o de grasa abdominal subcutánea confirmará el diagnóstico o bien, la punción transtorácica de una masa pulmonar anterior; la mediastinoscopia para extirpar un ganglio mediastinal crecido o por último la biopsia a cielo abierto, ratificarán el diagnóstico. La tinción histológica característica es el Rojo Congo o bien obtener birrefringencia verde bajo microscopía polarizada.⁹ La broncoscopia puede ser útil para tomar biopsia de nódulos periféricos intraluminales o bien, cepillar placas amiloidóticas. Otra biopsia que se puede tomar para análisis de material amiloide y búsqueda de células plasmáticas es la de médula ósea, la cual también servirá como orientadora del tratamiento.

Las pruebas de función respiratoria dan un cuadro clásico de bloqueo alveolocapilar especialmente visto en la forma difusa septoalveolar, así como anomalía en el "factor de transferencia del gas". Hay también datos de obstrucción moderada sobre todo en la forma traqueobronquial y la nodular, con cifras bajas en el volumen espiratorio forzado del primer segundo, sin mejoría con el broncodilatador.²⁶

Diagnóstico diferencial. La forma traqueobronquial debe diferenciarse de la bronquitis crónica, el asma bronquial, la aspergilosis alérgica broncopulmonar y las bronquiectasias. La forma nodular parenquimatosa se debe diferenciar del carcinoma broncogénico y la tuberculosis

pulmonar nodular.^{27, 28} La forma difusa septoalveolar debe diferenciarse de la tuberculosis miliar, la neumoconiosis, la sarcoidosis y del carcinoma con permeación linfática. Hay una forma que se localiza a la pleura y que debe diferenciarse del mesotelioma, de la paquipleuritis o el derrame pleural persistente; en este caso, puede existir ocasionalmente neumotórax.²⁹

Pronóstico. El pronóstico es mejor para la forma nodular pa:enquimatoso por la escasa sintomatología presente y la estabilidad de las lesiones; mientras que la forma traqueobronquial obstructiva y la septoalveolar difusa, presentan un curso progresivo con disnea severa e insuficiencia respiratoria intensa que en pocos meses o años, termina con la vida del paciente.³⁰ Una de las complicaciones más temibles es la tromboembolia de las mielomatosis, debido al estado de hipercoagulabilidad del paciente y al daño por depósito amiloide en las paredes de los vasos.³¹

Tratamiento. Se pueden ofrecer varias opciones según el tipo de amiloidosis; así por ejemplo, en el caso del amiloidoma del nódulo solitario, se encuentra indicada la resección quirúrgica. En la forma traqueobronquial se puede efectuar resección endoscópica. En la forma grave que es la amiloidosis primaria progresiva con compromiso orgánico múltiple, síndrome nefrótico y gamopatía monoclonal que puede llevar al paciente a la muerte por insuficiencia renal crónica se ha probado con mayor eficacia el melphalan y la prednisona. El melphalan se utiliza como agente alquilante en el tratamiento del mieloma múltiple con buenos resulta-

dos y a la vez con muy cuidadosos controles por sus efectos mielotóxicos y leucemógenos. La prednisona ha sido incluida porque aumenta el catabolismo de las inmunoglobulinas mejorando la respuesta del melphalan. La dosis de melphalan es de 0.25 mg por kg de peso y la prednisona de 2 mg por kg de peso dados diariamente por 4 días cada 5 semanas con duración hasta por dos años. La respuesta más rápida es la del bazo; posteriormente desaparece la proteína de Bence-Jones y las proteínas de cadenas ligeras kappa y lambda del suero. A los 12 meses la celularidad de la médula ósea es normal con escaso material amiloide. El último en responder es el hígado y la lengua. Al término de estos ciclos, se puede agregar colchicina 1.8 mg diarios que han logrado mantener controlados a los enfermos.³² La colchicina ha sido probada en animales de experimentación previniendo la formación de sustancia amiloide. En caso de insuficiencia renal crónica, la hemodiálisis periódica o incluso el trasplante renal, dan buenos resultados con varios años más de sobrevida.³³

Casística. En los últimos 20 años se han diagnosticado dos enfermos con amiloidosis pulmonar primaria, en el Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ambos fueron del sexo masculino, de 59 y 25 años de edad respectivamente. La evolución clínica en el primer paciente, fue de un mes y en el segundo, de 12 horas. Los síntomas fueron tos, expectoración mucosa y pérdida de peso en el primero, y dolor y disnea súbita en el segundo. A la ex-



FIG. 7. Infiltrado basal izquierdo. No se visualiza el nódulo derecho.

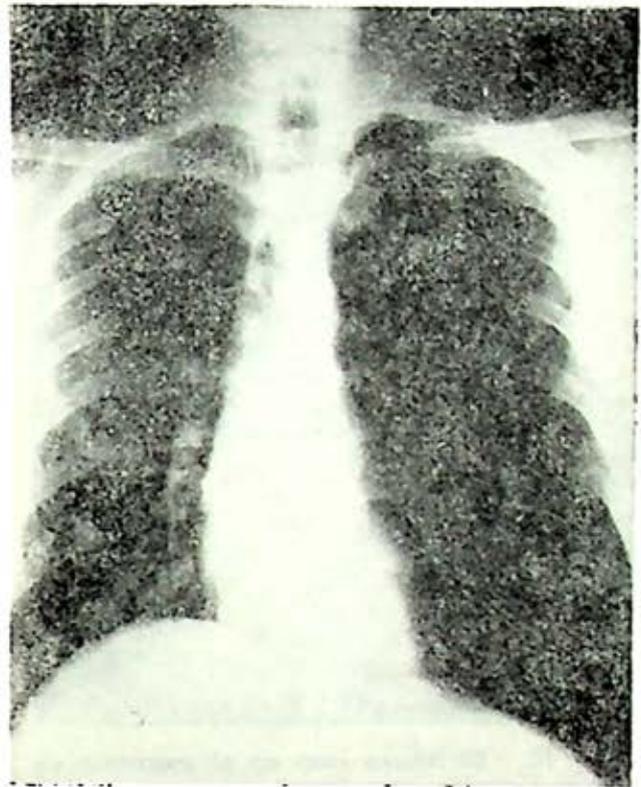
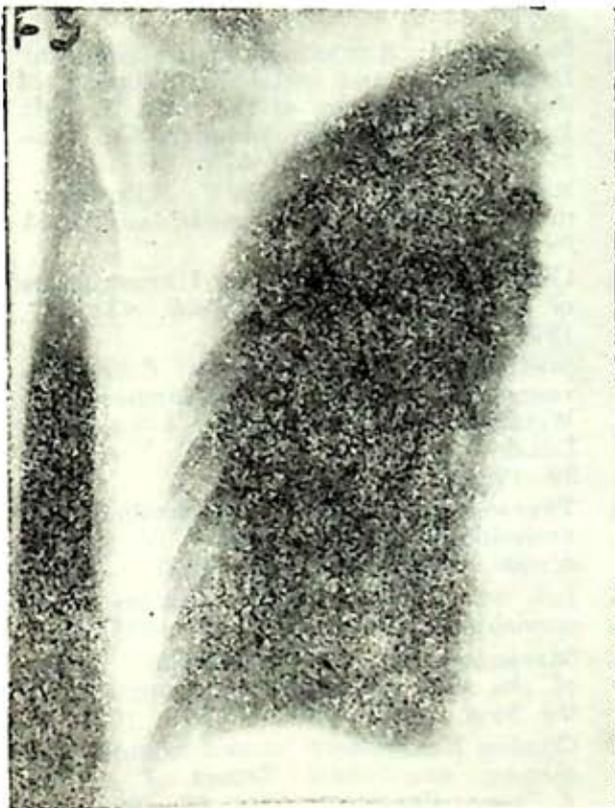


FIG. 9. Tele P. A. de tórax que muestra Neumotórax izquierdo del 90 por ciento.



ploración física se detectó espasmo bronquial y ulceración en el recto de un paciente y síndrome de neumotórax en el otro enfermo. La radiografía mostró lesiones nodulares basales bilaterales de 1 a 2 cm de diámetro en el primer caso y neumotórax izquierdo del 90% en el otro (Figs. 7, 8, 9 y 10).

En el primer caso, el laboratorio mostró IgG de 2,490 IgA de 314, IgM de 180. Proteínas totales de 8.3; albúmina de 4.6 globulina 3.7 alfa 1 de 0.16, alfa 2 de 0.66 beta de 1.15 y gama de 1.73. Proteína de Bence-Jones negativa. En

FIG. 8. Estudio tomográfico del pulmón derecho en donde se observa con claridad en la base y cerca de la parrilla costal un nódulo oval como de 2.5 cm de diámetro mayor de densidad igual a la de las costillas.

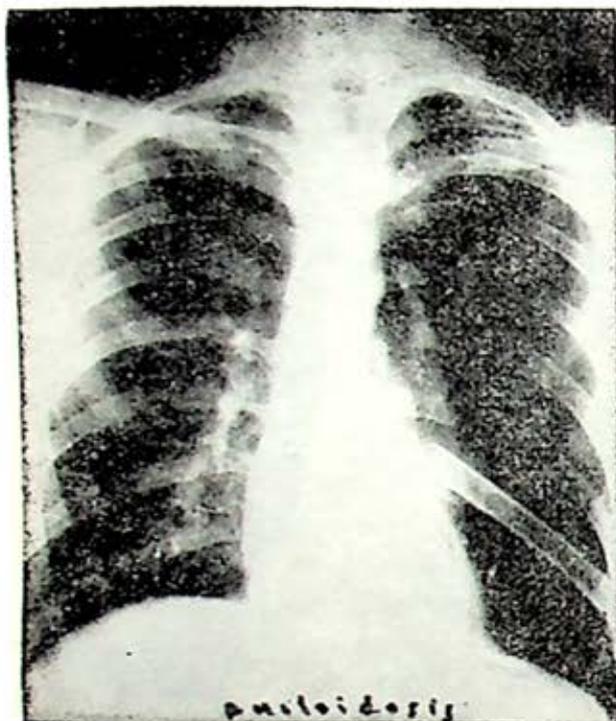


FIG. 10. El mismo caso en el momento de colocarse sonda intrapleural para resolver el neumotorax. Apenas se inicia la reexpansión pulmonar.

este enfermo se practicaron biopsia del nódulo pulmonar de músculo estriado, de pleura, médula ósea y recto, concluyéndose el diagnóstico anatómico de amiloidosis. En el segundo paciente, el diagnóstico anatómico se hizo al analizar el producto de la biopsia pleural izquierda.

Un enfermo fue tratado con prednisona y melphalan y el otro con p.eurotomía y fistulectomía.

REFERENCIAS

- Gordon M: Amyloidosis. *Ann Intern Med*, 55: 943. 1961.
- Reimann H, Koucky R, Eklund C: Primary Amyloidosis limited to tissue of mesodermal origin. *Amer J Pathol* 11: 977. 1935.
- Atwood HO: Primary diffuse Traqueobronchial amyloidosis. *Thorax* 27: 620. 1972.
- Mathews WH: Primary systemic amyloidosis. *Am J Med Sci* 228: 317. 1954.
- Cohen AS: Amyloidosis. *N Eng J Med*, 277: 522. 1967.
- Husby GA: Chemical classification of amyloid. *Scand J Rheumatology*, 9: 60. 1980.
- Rukavina JG: Primary systemic amyloidosis: review of experimental genetic and clinical study of 29 cases with particular emphasis on familial form. *Medicine (Balt)* 35: 239. 1956.
- Barth W: Primary amyloidosis. *Ann Intern. Med*, 69: 787. 1968.
- Stool E: Lymphoreticular disease other than leukemia and lymphoma-involving the lung. Manual of clinical problems in pulmonary medicine. 1st Ed Little Brown and Co., 1980.
- Glennier GG: The immunoglobulin origin of amyloid. *Am J Med*, 52: 141. 1972.
- Osserman FF: Múltiple myeloma. I. The pathogenesis of amyloidosis Semin. *Hematol*, 1: 3. 1964.
- Scheinberg MA: New concepts in the pathogenesis of primary and secondary amyloid disease. *Clin Exp Immunol*, 33: 185. 1978
- Robbins, SL y Cotran, RS: Systemic diseases, amyloidosis. In: Pathologic Basis of diseases 2nd. Ed. WB Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, pág 352. 1979.
- Spencer, H: Amyloidosis of the lung. In: Degenerative and metabolic disorders of the lung. Pathology of the lung. 3a Ed: Pergamon Press, WB Saunders Co. Philadelphia, Toronto. pág 675. 1977.
- Rajan, VT y Kikkawa, Y: Ultrastructure of alveolar septal amyloidosis. *Arch Pathol*, 89: 521. 1970.
- Gueft, B y Ghidoni, JJ: Ultrastructure of amyloidosis. *Amer J Pathol*, 43: 837. 1963.
- Stirling GG: Amyloidosis. In: Recent advances in pathology. CV Harrison y K Weinbren. Eds. Churchill Livingstone. Edinburg. London and New York, pág 98. 1975.
- Prowse, CB: Diffuse tracheobronchial amyloidosis: a rare variant of protean disease. *Thorax*, 18: 326. 1963.
- Poh SC: Primary diffuse alveolar septal amyloidosis. *Torax*, 30: 186. 1975.
- Marauner GJ: Acquired bullous disease of the skin and solitary amyloidoma of the lung. *Am J Med*, 57: 978. 1974.
- Condon R: Primary isolated nodular pulmonary amyloidosis. Report of a case. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 48: 498. 1964.

22. Wilson SR: Intrathoracic manifestations of amyloid disease. *Radiology*, 120: 283. 1976.
23. Isobe T: Patterns of amyloidosis and their association with plasma cell dyscrasia, Monoclonal immunoglobulin, and Bence-Jones proteins. *New Eng J Med*, 290: 473. 1974.
24. Cathcart E: Immunoglobulins and amyloidosis. *The Am J Med*, 52: 93. 1972.
25. Kyle RA: Multiple myeloma. Review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*, 50: 29. 1975.
26. Westermark PA: New method for diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med*, 132: 522. 1973.
27. Cotton RE: Localized amyloid "tumours" of the lung simulating malignant neoplasms. *Torax*, 19: 97. 1964.
28. Desai R: Pulmonary amyloidoma and hilar adenopathy. *Chest* 76: 170. 1979.
29. Scully H: Case records of the Massachusetts General Hospital. 297: 1221. 1977.
30. Gonzalez-cueto D: Diffuse pulmonary amyloidosis. *Amer J Med*, 48: 668. 1970.
31. Catovsky D: Thromboembolic complications of myelomatosis. *B Med J*, 13: 438. 1970.
32. Schwartz R: Therapy of primary amyloidosis with melphalan and prednisone. *Arch Intern Med*, 139: 1144. 1979.
33. Editorial. Treatment of primary amyloidosis. *The Lancet* Dec, 2: 1187. 1978.

SLUTSKY RA, ACKERMAN W, KARLINER JS, ET AL: *Right and left ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive lung disease: Assessment by first-pass radionuclide angiography.* Am J Med, 68: 197, 1980.

Se estudiaron 10 normales y 37 enfermos con EPOC por angiografía radioisotópica de "primera pasada", a fin de evaluar las relaciones entre función ventricular derecha e izquierda; se hicieron diversas determinaciones de la función ventricular derecha e izquierda. Se concluye que ciertos índices de función ventricular izquierda son anormales en muchos enfermos con EPOC, y correlaciona con la disminución en la función ventricular derecha, lo que no se observa en enfermos con EPOC leve, y empeora en enfermos con cardiopatía izquierda.

HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

DANIEL RODRÍGUEZ PARGA* Y ESTANISLAO C. STANISLAWSKI*

DEFINICIÓN

LA HEMOSIDEROSIS pulmonar idiopática es una enfermedad rara de causa desconocida¹ que se caracteriza por la presencia de episodios recurrentes de hemorragia pulmonar, con depósitos de hemosiderina en los tejidos del pulmón y en los macrófagos y desarrollo de fibrosis intersticial difusa en los casos de larga duración.² Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1864 por Virchow,³ pero es hasta 1931 en el que el médico alemán Ceelen, descubrió dos casos, estableciendo una clara distinción de esta entidad patológica.^{2, 4-5}

SINONIMIA

Púrpura inmunoalérgica del pulmón,² enfermedad de Ceelen⁶ y hemosiderosis pulmonar primaria.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad es rara; se presenta principalmente en niños y adolescentes,^{1, 4-6} aunque en fechas recientes se ha reportado también en adultos. Esto se debe

a la eficiencia cada vez mayor de los métodos de diagnóstico con que se cuenta en la actualidad.⁷

La presentación de la hemosiderosis pulmonar idiopática varía en cuanto a la edad pues se han descrito casos desde los 4 meses hasta los 47 años.⁸ En edades tempranas no hay variaciones en cuanto al sexo¹³ en cambio en los adultos, predomina el sexo femenino en relación de dos a uno respecto al masculino.⁹

No guarda relación con raza alguna⁸ aunque en la literatura norteamericana e inglesa se reporta que la enfermedad predomina en el individuo de raza blanca. En una de las revisiones más amplias de 112 pacientes con esta enfermedad, 3 de ellos, o sea el 2.6 por ciento fueron negros. En Europa no es frecuente, sin embargo, recientemente se hicieron dos reportes en Noruega.⁹⁻¹⁰

No se han demostrado factores de índole familiar o hereditario. La distribución geográfica de las publicaciones más numerosas indica que norteamérica tiene el mayor número de casos, seguida de los países europeos y Australia,⁸ pero esto parece también estar en relación a las técnicas y los métodos de diagnóstico de estos países, mediante los que se puede establecer en forma más temprana.⁸

* Hospital de Cardiología y Neumología del Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional.

ETIOLOGÍA

La etiología de la hemosiderosis pulmonar idiopática hasta el momento continúa siendo desconocida pero existen diversas hipótesis al respecto, tales como trastorno congénito en la estructura de la pared de los vasos con fragilidad capilar, alergia a la leche,¹¹ desarrollo y funcionamiento anormal de las células epiteliales, sin que ninguna de ellas haya sido demostrada.

Desde 1954 se ha postulado la posibilidad de un origen inmunológico,¹¹ cuyo órgano de choque sea el pulmón. No hay pruebas de ello, aunque en algunos casos se ha demostrado la existencia de complejos inmunes subendoteliales.⁷

PATOGENIA

El mecanismo por el cual se establece la hemorragia en el pulmón tampoco se ha determinado con exactitud; se ha sugerido que sea consecuencia del defecto de las fibras elásticas pulmonares, ya que mediante la microscopía electrónica se ha demostrado ruptura focal de la membrana basal en zonas de capilares alveolares.¹² Como ya se ha mencionado, la causa de ello no se ha determinado pero se atribuye a mecanismos inmunológicos. El sangrado pulmonar resultante permite el establecimiento de alteraciones intersticiales en asociación con diversos grados de fibrosis. Hay evidencia de degeneración de las fibras elásticas vasculares y

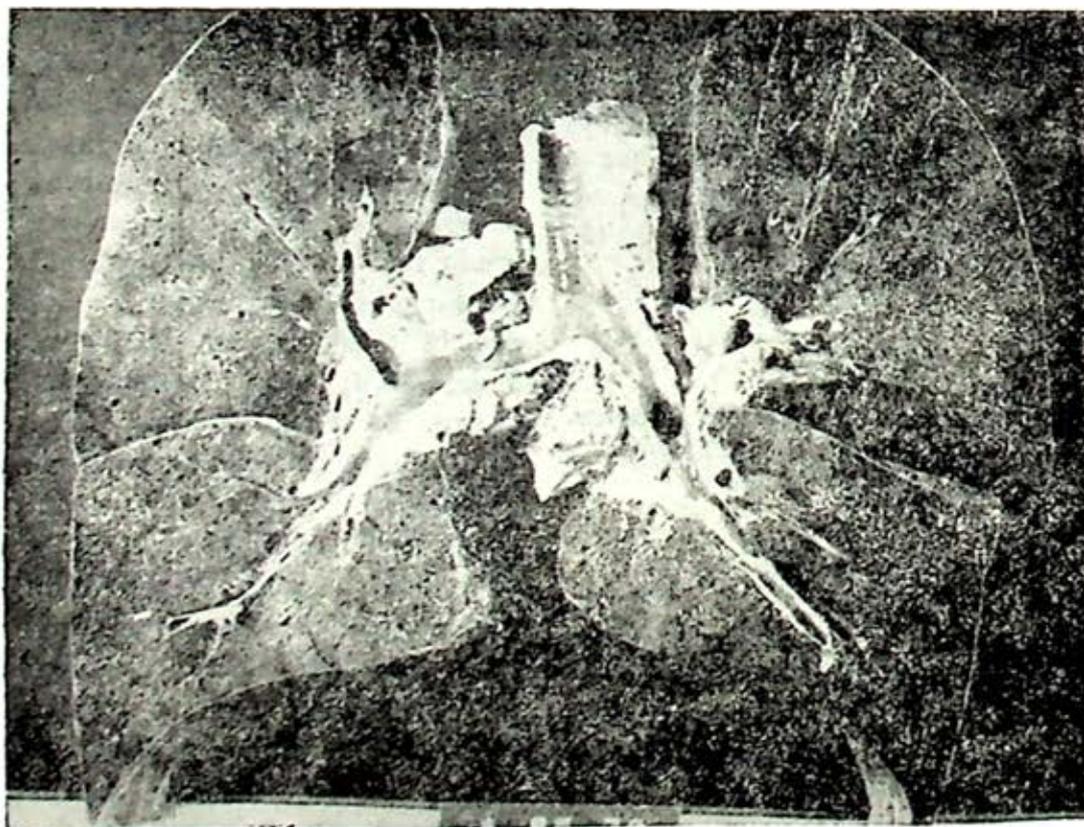


FIG. 1. Superficie de corte de ambos pulmones. Los pulmones se aprecian voluminosos, pesados, rojo-vinosos con crecimiento de sus ganglios los que se notan de aspecto herrumboso.

esclerosis del sistema vascular arterial y venoso de mediano y pequeño calibre. La asociación con anemia, es debida a la pérdida de hierro directamente relacionada a la hemorragia pulmonar.⁹

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Alteraciones macroscópicas. Los pulmones se aprecian voluminosos, pesados, rojo-vinosos. Al corte, todos los lóbulos y los ganglios hiliares son de aspecto herrumbroso (Fig. 1). La reacción de Pearl's indica la presencia de grandes cantidades de hemosiderina tanto en el parénquima como en las regiones subpleurales, septos interlobulillares, espacios perivasculares y en menor cantidad en las regiones peribronquiales.

Alteraciones microscópicas. Inicialmente existe hemorragia (figura 2) intrabronquial e intraalveolar difusa, sin un sitio aparente de origen. Así mismo se aprecian numerosos macrófagos intraalveolares cargados de hemosiderina e importante hiperplasia de neumocitos de tipo II. La hemosiderina puede ser fácilmente demostrada con la reacción de Pearl's (azul de Prusia). En esta etapa, también puede apreciarse un engrosamiento de la membrana basal capilar (figura 3). El sangrado pulmonar repetido y ocasionalmente severo, conduce a fibrosis intersticial con destrucción alveolar. En las etapas avanzadas puede haber daño de las fibras elásticas alveolares con depósito de hierro y sales de calcio (Fig. 4).

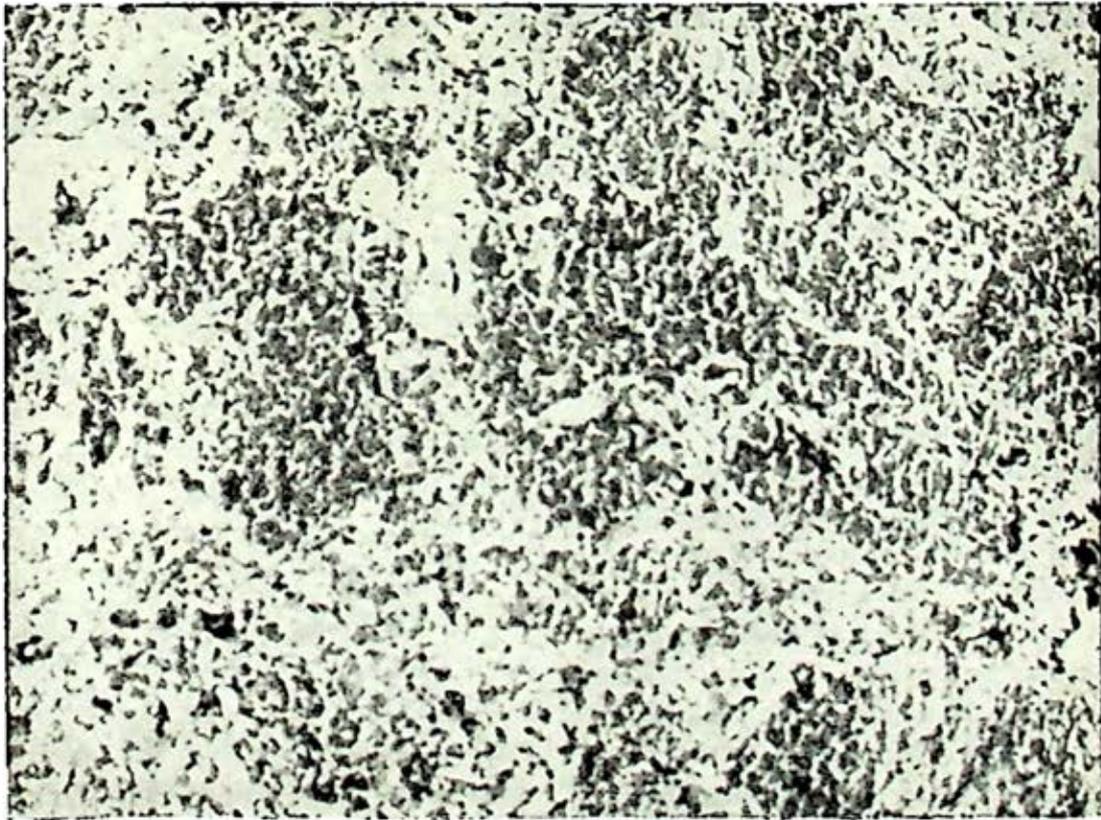


FIG. 2. Hemorragia intra-alveolar difusa. Todos los alveolos se encuentran ocupados por eritrocitos extravasados sin un sitio aparente de origen. H.E. 250 x.



FIG. 3. Arteriola con engrosamiento de su membrana basal (flecha delgada). Varios eritrocitos circulantes, uno de los cuales se encuentra en proceso de extravasarse (flecha ancha). En la luz de los alveolos existen macrófagos con gránulos de hemosiderina en su citoplasma dispuestos a fagocitar eritrocitos extravasados (flecha recta gruesa). Azul de Toluidina 1,200 x.

Estas fibras dañadas e impregnadas con minerales dan origen a nódulos sideróticos consistentes en células gigantes multinucleares del tipo de cuerpo extraño, proliferación de fibroblastos y macrófagos cargados de hemosiderina (Fig. 5). Los nódulos sideróticos son más prominentes a nivel de las paredes de los conductos alveolares y de los bronquiolos respiratorios terminales. Estos cambios también pueden presentarse en la pared de arterias y venas menores de 500 micras. Las arterias musculares pulmonares de 200 a 500 micras de diámetro sufren fibrosis de la íntima e hipertrofia de la media, lo que conduce a hipertensión pulmonar crónica y cardiopatía pulmonar hiper-

tensiva crónica. Los ganglios linfáticos hiliares muestran macrófagos cargados de hemosiderina.

El grado de fibrosis intersticial varía considerablemente de caso en caso y no parece guardar relación con la duración de la enfermedad. Rara vez se presenta en niños menores de un año y la muerte se debe a hemorragia pulmonar y no a *cor pulmonale*. Los estudios de ultraestructura⁹ muestran fragmentación de la membrana basal capilar alveolar. Sin embargo, ninguno de los estudios practicados con inmunofluorescencia, revela depósitos inmunes con patrón lineal como en el síndrome de Goodpasture.¹⁴⁻¹⁶

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones iniciales están formadas por la tríada de hemoptisis, deficiencia de hierro y anemia hipocrómica. La evolución es muy variable, cursando con remisiones y exacerbaciones.¹⁶ La intensidad y duración de la hemorragia determina el curso de la enfermedad.¹³ El patrón no es típico pero frecuentemente se desarrolla hemorragia pulmonar moderada en estadios iniciales. La tos es productiva, con esputo hemoptóico o franca hemoptisis; fatiga, palidez, estabilización de la curva ponderal.¹

En la exploración física se confirma la palidez generalizada predominando en las mucosas; se asocian taquipnea y taquicardia, como consecuencia de la anemia.

En ocasiones se refieren elevaciones térmicas, pero siempre son moderadas. En los campos pulmonares hay estertores crepitantes y matidez sobre los lóbulos inferiores. En el 20 por ciento de los enfermos se detecta hepatomegalia y esplenomegalia.⁷ En el 25% hay linfadenomegalia generalizada.

La recurrencia de los episodios de hemoptisis son un hecho habitual que lleva al enfermo hacia la fibrosis pulmonar, sin embargo, el grado de esta fibrosis no es factible precizarla por los episodios de hemoptisis o por la duración de la enfermedad.

De las complicaciones extrapulmonares, se han reportado como las más frecuentes las miocardiopatías.^{2, 16} Aunque esta asociación se considera como fortuita,

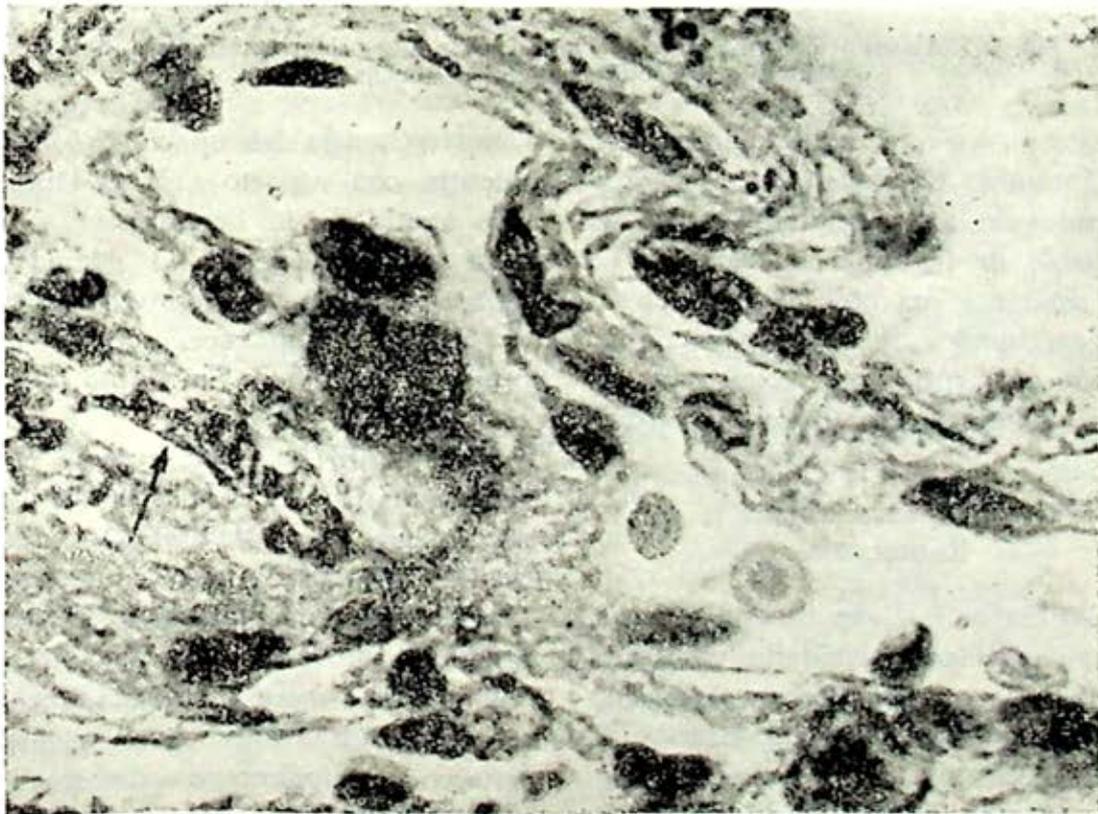


FIG. 4. Fibras elásticas intersticiales alveolares dañadas (flecha) con depósito de sales de hierro y calcio. H.E. 400 x.

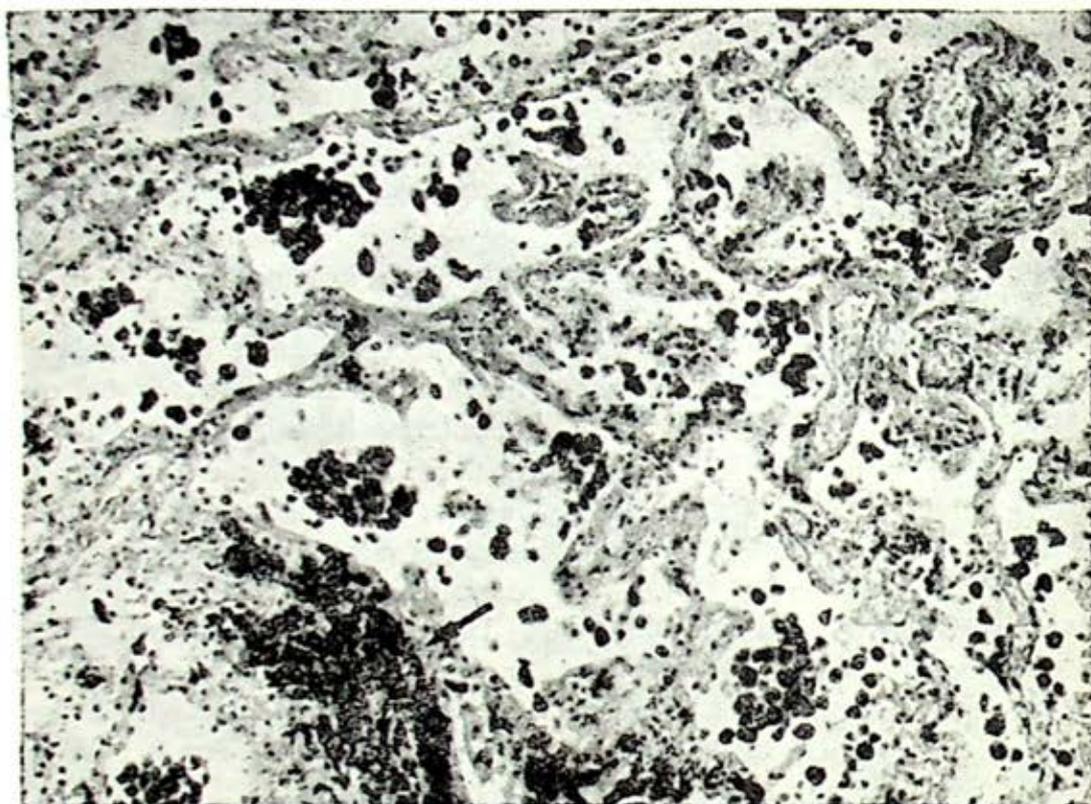


FIG. 5. Alveolos con macrófagos cargados de hemosiderina, fibrosis septal interalveolar y nódulo silicótico (flecha). 250 x.

hay casos en los que el aumento de 5-hidroxitriptamina liberada durante las etapas agudas de la hemosiderosis pueda ser responsable de la lesión miocárdica. Un hecho similar se ha observado en el síndrome carcinoide.² Se ha descrito también elevación de la presión arterial pulmonar que se explica por la fibrosis intersticial difusa.

RADIOLOGÍA

En las etapas iniciales de esta enfermedad se aprecian opacidades moteadas difusas, caracterizadas por zonas de condensación del espacio aéreo, distribuidas uniformemente en ambos pulmones. Esta distribución es extensa y predomina en las regiones parahiliares e inferiores.^{1, 18, 17}

Con frecuencia las opacidades son confluentes con aspecto acinar. Durante la fase aguda de la hemoptisis, la imagen radiográfica recuerda al edema agudo pulmonar. Una vez desaparecido el cuadro agudo, las imágenes acinares remiten progresivamente en un lapso de dos a tres días.

Es durante esta fase cuando el material hemático es transportado por los macrófagos hacia los linfáticos y al cabo de 10 o 12 días, la placa radiográfica del tórax puede tener aspecto normal. Con la repetición de nuevos episodios de hemoptisis van apareciendo lesiones fibrosas intersticiales. Las alteraciones pleurales se refieren principalmente a derrame pleural y ocasionalmente a neumotórax espontáneo.¹⁷

LABORATORIO

El hallazgo más constante es el de anemia hipocrómica oscilando las cifras de hemoglobina entre 5.5 y 6.7 gramos por ciento y con hematocrito entre 18 y 22%.¹⁸ Los niveles de hierro sérico son bajos, con capacidad de fijación elevados.⁸ El porcentaje de intercambio por hierro marcado (Fe 59) y la sobrevida del cromo marcado (Cr 51), confirman la pérdida de hierro a través de los alveolos y el depósito de éste en el tejido pulmonar. La vida media de los glóbulos rojos es normal.⁸

Los leucocitos se encuentran dentro de cifras normales, pero el recuento diferencial demuestra eosinofilia en el 20 por ciento de los enfermos.

Las crioaglutininas se encuentran positivas en algunos casos durante la etapa de hemorragia aguda pero los títulos no son elevados. En algunos enfermos el examen general de orina revela albúmina y eritrocitos.¹⁸

La biopsia pulmonar mediante toracotomía es el procedimiento de mayor confiabilidad para el establecimiento del diagnóstico. No obstante, hay casos en los que las muestras se obtienen por punción con aguja de Abrahms¹² o mediante la técnica de corte por succión.

Otro hallazgo importante dentro de las técnicas de laboratorio es la presencia de macrófagos con hemosiderina de las secreciones bronquiales después de la broncoscopia o de un lavado bronquial y del lavado gástrico. Las pruebas de coagulación y recuento de plaquetas se encuentran dentro de los límites normales.

PRONÓSTICO

El pronóstico en estos enfermos es muy variable y depende de la evolución de la enfermedad. El promedio de vida, tomado en cuenta desde el inicio de los síntomas hasta el fallecimiento, es de dos años aproximadamente.¹⁹ No obstante hay reportes con sobrevidas de 20 años.⁸ En un estudio de 68 pacientes, se reportan casos con remisión definitiva de la sintomatología.¹³ De esto se desprende que el pronóstico dependerá de la intensidad de los síntomas, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno, pero en la mayoría de los casos, la evolución es fatal.⁶

TRATAMIENTO

Durante la fase aguda es imprescindible la restitución del volumen sanguíneo unida a la terapéutica con hierro.⁸ Dado que la enfermedad tiene un fondo probablemente inmunológico, es conveniente la administración de esteroides con lo cual disminuyen tanto de intensidad como de frecuencia las hemorragias a nivel pulmonar.

En 1965 Steiner y colaboradores¹⁹ iniciaron el uso de Azatioprina asociada a la terapéutica esteroidea con lo que obtuvieron mejores resultados que con los puros esteroides. La esplenectomía no modifica el cuadro o el pronóstico.

CASUÍSTICA

Durante los años de 1970 a 1982 se registraron en el hospital de Cardiología y Neumología del C.M.N., 55 casos de hemosiderosis pulmonar, 51 secundarios a otras enfermedades fundamentalmente de tipo cardiológico. Cuatro casos corres-

pondieron a hemosiderosis pulmonar idiopática.

De estos 4 pacientes, residentes de la Ciudad de México, dos fueron escolares, un adolescente y un adulto; el promedio de edad fue de 16.7 años y todos pertenecieron al sexo femenino (Cuadro 1).

CUADRO 1
HEMOSIDEROSIS PULMONAR
IDIOPATICA

Caso	Edad en años	Sexo
1	10	F
2	8	F
3	14	F
4	35	F

Ninguno tuvo antecedentes de interés ni datos de exposición a contaminantes orgánicos o inorgánicos; tampoco se refirió patología previa que tuviera correlación con la enfermedad de fondo.

El principio de la sintomatología osciló entre 8 días y 1 año sin que ello se relacionara a la evolución y la magnitud del cuadro. Las manifestaciones de mayor importancia fueron: tos intensa disneizante, expectoración hemoptóica y en un paciente franca hemoptisis de gran severidad con repercusión hemodinámica. La disnea siempre estuvo presente en estos enfermos; en dos de ellos remitió con el

tratamiento y en los dos restantes nunca tuvo modificaciones favorables, sino por el contrario, se hacía más intensa durante los períodos hemorrágicos debido a la anemia concomitante. En el caso No. 4 ocurrieron alteraciones neurológicas con cambios de personalidad, desorientación y gran inquietud, atribuidas al déficit en el aporte sanguíneo cerebral, mismas que revirtieron con la restitución del volumen (Cuadro 2).

CUADRO 2
HEMOSIDEROSIS PULMONAR
IDIOPATICA

Caso	Tipo de evolución	Hemoptisis	Disnea	Anemia
1	8 meses	Sí	Sí	Sí
2	1 año	Sí	Sí	Sí
3	8 días	No	Sí	Sí
4	4 meses	Sí	Sí	Sí

En el examen físico, los datos más sobresalientes fueron: palidez de tegumentos en diversos grados, aumento de la frecuencia respiratoria y estertores crepitantes. Atribuibles a la presencia de anemia, en los casos 1 y 4 se detectaron soplos cardíacos con las características de ser de tipo funcional. En todos los pacientes hubo taquicardia y en un caso, esplenomegalia (Cuadro 3).

CUADRO 3
HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPATICA

Hallazgos de exploración	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Palidez	+++	++	+	++++
Frecuencia respiratoria	38	29	20	25
Estertores	+++	+++	++	+++
Soplo cardíaco	+	No	No	+
Esplenomegalia	NO	NO	No	+

Los hallazgos radiográficos en tres de los casos fueron imágenes de tipo nodular difusas de diferente tamaño, de localización predominantemente hiliar y confluentes. En el caso No. 2 la imagen radiográfica fue de neumonía de focos múltiples y de lesiones compatibles con fibrosis intersticial difusa que se comprobaron con el estudio necrótico. En el

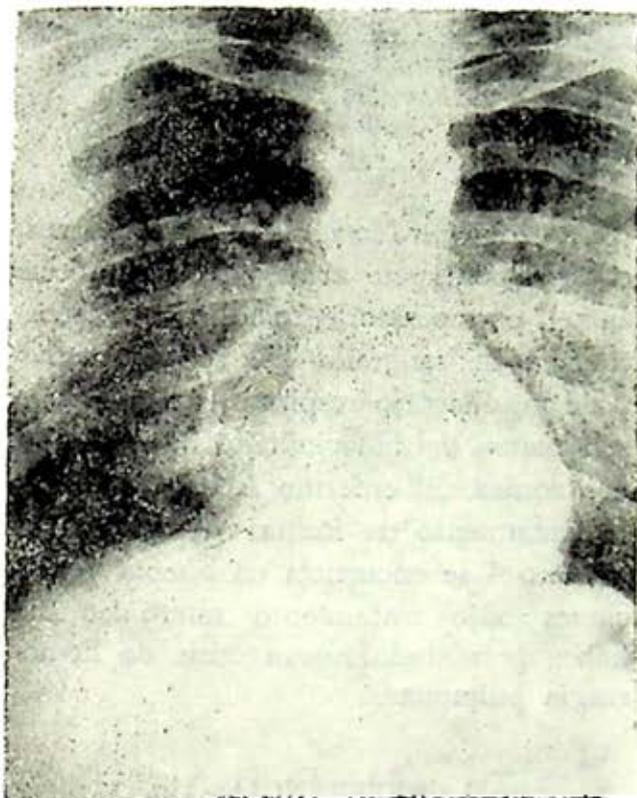


FIG. 6. Caso 1. Estudio radiográfico de tórax P.A. en el que existen lesiones nodulares bilaterales de predominio hiliar y moderado aumento del flujo pulmonar.

caso No. 3 las imágenes nodulares desaparecieron después del tratamiento (figuras 6, 7, 8 y 9).

Los datos de laboratorio más constantes fueron anemia hipocrómica de diversos grados. En los casos 1 y 4 hubo descenso importante en las cifras de hemoglobina y hematocrito, inclusive en el último, con

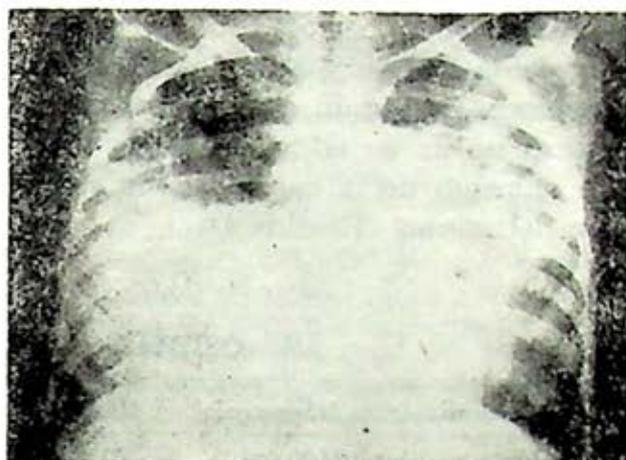


FIG. 7. Caso 1. Radiografía de tórax, con lesiones confluentes centrales.

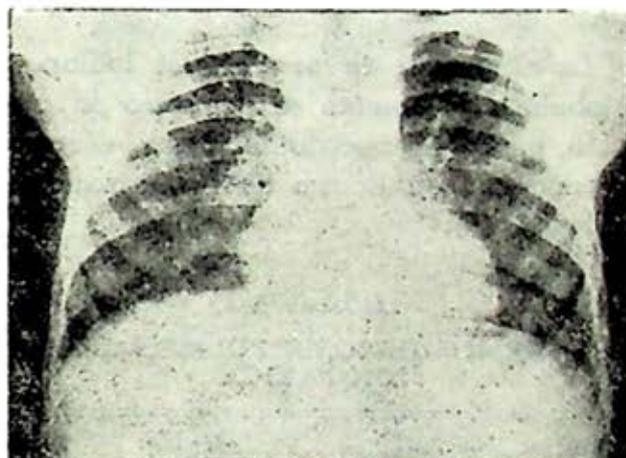


FIG. 8. Caso 2. Telerradiografía de tórax P.A. lesiones de tipo nodular de diseminación apico-basal.

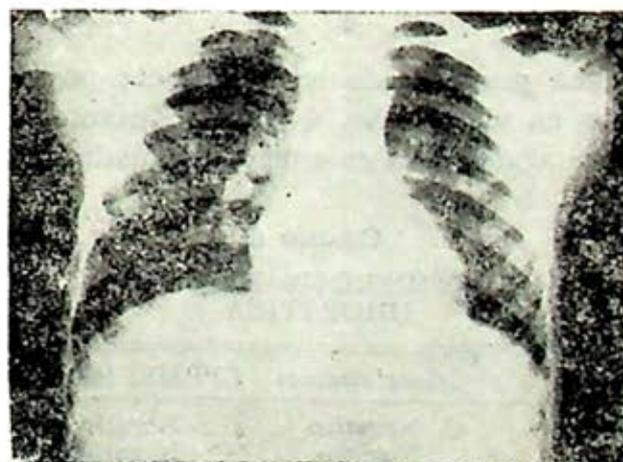


FIG. 9. Caso 3. Telerradiografía de tórax P.A. lesiones nodulares bilaterales.

manifestaciones hemodinámicas que se corrigieron una vez restituido el volumen sanguíneo. Otro dato de importancia fue el descenso de las cifras de hierro sérico con aumento de la capacidad de captación del mismo (Cuadro 4).

El diagnóstico definitivo fue establecido en todos los casos mediante el estudio histológico. La muestra de tejido pulmonar en tres casos se obtuvo mediante toracotomía y en uno por el estudio necrópsico.

CUADRO 4
HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Determinación laboratorio	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Hemoglobina g/100 ml.	10.8	5.9	8.0	4.2
Hematocrito	35	19	24	18
Hierro sérico	85	70	53	65
Capacidad de fijación	378	320	226	308

La alteración de las cifras de inmunoglobulinas solamente se demostró en un caso, por el incremento de la IgA; el resto se encontraron dentro de la normalidad (Cuadro 5).

CUADRO 5
HEMOSIDEROSIS PULMONAR
IDIOPÁTICA

Caso	IgG	IgM	IgA
1	1230	130	123
2	1900	155	305
3	1150	55	98
4	1640	76	410

La presencia de crioaglutininas positivas en el caso No. 4 ocurrió durante la fase aguda de la enfermedad (Cuadro 6).

CUADRO 6
HEMOSIDEROSIS PULMONAR
IDIOPÁTICA

Caso	Crioaglutininas	CPPMBS indirecto
1	Negativo	Negativo
2	Negativo	Negativo
3	Negativo	Negativo
4	Positivo	Positivo

La evolución fue fatal en dos enfermos; el correspondiente al caso No. 1, falleció en el postoperatorio mediato a consecuencia de sangrado del tubo digestivo y de insuficiencia respiratoria. En el caso 2, la causa del fallecimiento fue infección neumónica. El enfermo No. 3 abandonó el tratamiento en forma voluntaria y el número 4 se encuentra en buenas condiciones bajo tratamiento esteroideo sin haber presentado nueva crisis de hemorragia pulmonar.

REFERENCIAS

1. Bordow-Stool Moser. Manual of clinical problems in pulmonary medicine. First Edition. 1980.
2. Kennedy WPU: Idiopathic pulmonary hemosiderosis with miocarditis. *Thorax*, 21: 220, 1966.
3. O'Donohue WT: Idiopathic pulmonary hemosiderosis with manifestations of multiple connective tissue and immune disorders. *Am Rev Resp Dis*, 109: 473, 1974.
4. Gaum WE: Complete left bundle branch block in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Ped*, 85: 633, 1974.
5. Llewellyn NR: Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am Rev Resp Dis*, 106: 904, 1972.

6. Rudnick PA: Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med*, 129: 256, 1961.
7. Irwin RS: Idiopathic pulmonary hemosiderosis: An electron microscopic and immunofluorescent study. *Chest*, 65: 41, 1974.
8. Soergel KHS: Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes. *Am J Med*, 32: 499, 1962.
9. Hyatt RW: Ultrastructure of lung in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med*, 59: 822, 1972.
10. Gutteberg TJ: Diagnosis and therapeutic studies in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Ac Ped Scand*, 68: 913, 1979.
11. Valassi AH: Raised IgA in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med*, 76: 320, 1970.
12. Donald KJ: Alveolar capillary basement membrane lesions in Goodpasture's Syndrome and idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med*, 59: 642, 1979.
13. Crofton-Douglas: Respiratory diseases. 2nd edition. London, 1975.
14. Donald KJ, Edwards RL y Mc Evoy JDS: Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med*, 59: 642, 1975.
15. Stanislawski EC: Observación personal.
16. Martínez V: Hemosiderosis pulmonar idiopática asociada a miocardiopatía primitiva. *Rev Clin Esp*, 120: 349, 1972.
17. Fraser-Pare. Diagnosis of diseases of the Chest. First, edition. Montreal Canadá, 1979.
18. Sprecace GA: Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am Rev Resp Dis*, 88: 330, 1963.
19. Steiner B: Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Arch Dis Child*, 29: 391, 1954.

MERRIL JR, OTIS J, LOGAN WD, ET AL:
The dog heartworm (Dirofilaria immitis) in man: An epidemic pending or in progress? JAMA, 243: 1066, 1980.

La infestación humana con este parásito canino puede producir infarto pulmonar focal y granulomas; la lesión resultante y su imagen radiológica pueden requerir de toracotomía para el diagnóstico diferencial, entre otras, con neoplasia maligna. La imagen histopatológica puede ser enigmática. Se considera que el gran aumento de infecciones caninas en los EUA puede ser seguida de un aumento de infecciones secundarias en el humano. Se realizarán muchas toracotomías para esta patología inocua a menos que se controle la dirofilaria o se encuentre la manera de diagnosticar la enfermedad pulmonar sin necesidad de toracotomía.

MICROLITIASIS ALVEOLAR

MIGUEL LEÓN LÓPEZ,* IGNACIO MÉNDEZ LASTRAS* Y ESTANISLAO STANISLAWSKI*

CONCEPTO Y DEFINICIÓN

LA MICROLITIASIS alveolar es una rara enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por el depósito de pequeñas calcificaciones concéntricas en los alveolos pulmonares.¹⁻²

EPIDEMIOLOGÍA

El primer caso fue descrito por Malpighi en 1686, denominándolo "Lapilli innumerati in vesiculis pulmonum"³ y el nombre actual se debe a Puhr desde 1933.^{1, 3-4} Esta enfermedad se encuentra diseminada en todo el mundo pues se han descrito casos en Tailandia, Colombia, Estados Unidos de Norteamérica, Francia, Líbano, India, Nigeria, Japón, etc.,^{1, 4-8} a diferentes altitudes y climas y lo mismo en caucásicos, negros y mongoles.^{1, 7} Tampoco existe predominio de sexo⁹ pues la mayoría de los casos se han encontrado entre los 30 y los 50 años,⁹ sin embargo, algunos casos se han reportado en niños, incluyendo recién nacidos de bajo peso.³

ETIOLOGÍA

La etiología es desconocida habiéndose propuesto varias teorías que incluyen el medio ambiente, algunas alteraciones genéticas, los procesos inflamatorios crónicos probablemente de origen hiperinmune o un error local en el metabolismo del calcio a nivel pulmonar posiblemente por falta de alguna enzima.¹⁰⁻¹¹ Respecto a lo anterior existen algunos hechos que deben mencionarse, básicamente que se trata de un padecimiento que suele presentarse con predisposición familiar ya que cerca de la mitad de los casos reportados en la literatura mundial, lo han sido en hermanos.^{1, 5-6, 8, 10}

En estudios hechos al efecto, se han encontrado microlitos en el 26 por ciento de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, conteniendo algunos de ellos calcio; la apariencia de estos microlitos es similar a la que se encuentra en la microlitiasis alveolar y es posible la separación de los mismos de las espirales donde se une por lo que se ha sugerido que con la tos se rompa dicha unión, dejando libre el calcio y éste se deposita en los alveolos.¹¹ Hasta el momento se sabe de dos casos reportados en Tailandia que se encontraron en inhaladores de rapé,

* Hospital de Cardiología y Neumología. Centro Médico Nacional. IMSS.

el cual es una mezcla de tabaco y goma oriental con un alto contenido de fosfato de calcio.¹² En los casos reportados no se ha encontrado una clara alteración en el metabolismo del calcio a nivel sistémico. Es evidente por tanto, que las personas pueden estar inhalando calcio y sin embargo, no todas las que lo hacen desarrollan microlitiasis alveolar. Por lo tanto lo que más se acepta en la actualidad es que se trata de una alteración local a nivel pulmonar, en el metabolismo del calcio, cuyo factor precipitante no se ha podido demostrar. Por lo mencionado anteriormente, se infiere que la vía de entrada puede ser la inhalación de partículas de calcio que, por un factor aún no determinado, se deposita en los alveolos pulmonares.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los pulmones poseen forma y volumen normal pero su peso y consistencia se encuentran notablemente aumentados. El daño tiende a predominar en las bases y a respetar en cierto grado, a los vértices.

Alteraciones microscópicas. El estudio del tejido pulmonar debe hacerse tanto en fresco sin descalcificar por cortes por congelación, como después de descalcificar y haber embebido en parafina.

La microlitiasis o calcosferitas poseen una dimensión uniforme en ambos pulmones (0.02 a 2 mm) y se localizan tanto en la luz de los alveolos como en la de las vías aéreas periféricas, aunque también se pueden observar en la pared

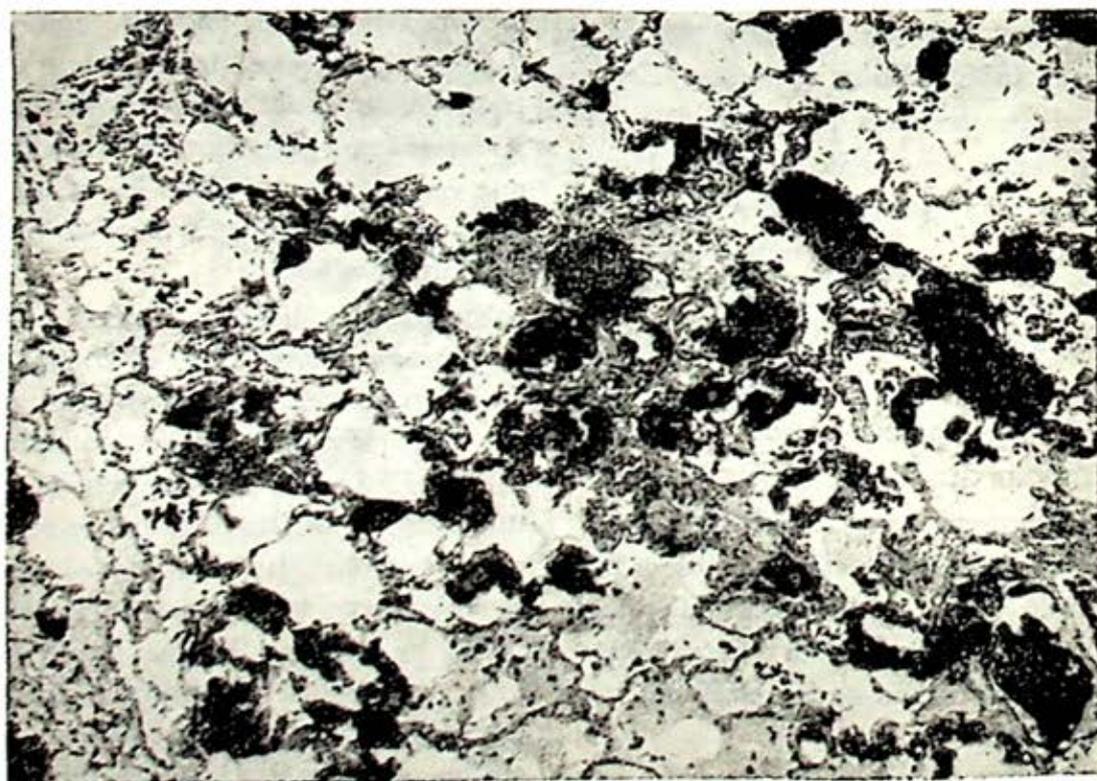


FIG. 1. Septos interalveolares levemente engrosados por depósito de colágena e infiltrado inflamatorio e inmunológico. Los alveolos y algunos septos muestran numerosas calcosferitas acelulares. H.E. 100 x.

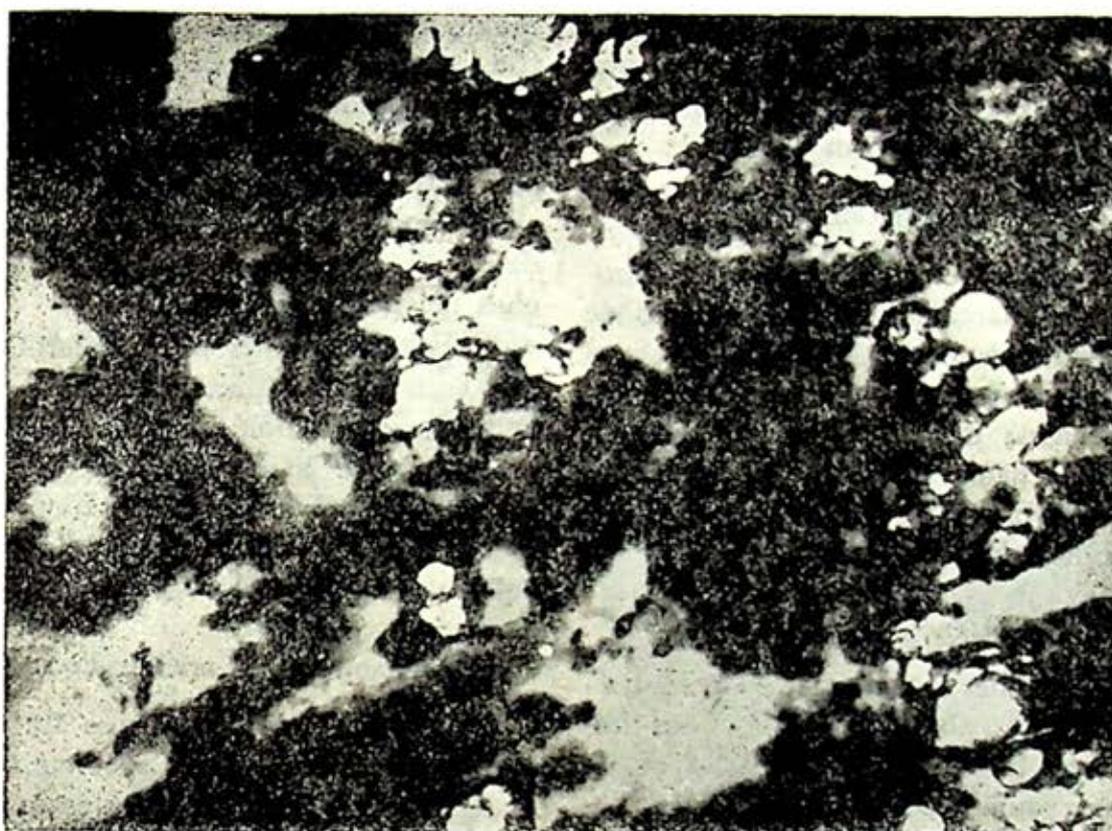


FIG. 2. Corte por congelación de pulmón visto bajo luz polarizada. Calcosferitas birrefringentes, brillantes (blancas en la fotografía). Azul de Toluidina bajo luz polarizada, 400 x.

de estas estructuras. Algunos septos alveolares se encuentran destruidos mientras que otros se notan engrosados por el depósito de colágena y el infiltrado de células inflamatorias (neutrófilos y macrófagos) e inmunológicas (células plasmáticas y linfocitos) (Fig. 1).

Las calcosferitas son estructuras acelulares, multilaminadas en forma concéntrica con ocasionales estriaciones finas dispuestas en forma radiada. Con hematoxilina-eosina su centro es más oscuro que la periferia y captan con avidez las tinciones de PAS y hierro coloidal. Químicamente contienen fosfato de calcio, carbonato de calcio, hierro y trazas de magnesio.¹³⁻¹⁴ Los cortes por congelación

muestran la presencia de material sudanofílico y material lípido birefringente (Fig. 2).

CUADRO CLÍNICO

Al principio el paciente se encuentra prácticamente asintomático y éste ha sido el motivo de que la mayor parte de los casos descritos hayan sido hallazgos fortuitos de radiografías tomadas ya sea para el servicio militar, la compra de un seguro de vida la consecución de un empleo, etc.,^{8, 15} y la minoría de los pacientes acude al médico por sintomatología respiratoria. Es característico que los hallazgos radiológicos que se encuentran, coin-

cidan con la ausencia de sintomatología; en fases avanzadas se presenta disnea progresiva, tos con expectoración mucosa, cianosis e hipocratismo digital.¹⁶

RADIOLOGÍA

La imagen radiológica muestra microopacidades marcadamente calcificadas de apariencia "arenosa", distribuidas en ambos campos pulmonares de preferencia en las bases; en ocasiones existe borramiento de hemidiafragmas y de perfiles cardíacos, patrón trabecular hilio-sugal (rama de coral) y estrías pleurales.³

LABORATORIO

Los exámenes de rutina se encuentran prácticamente normales en las fases iniciales y en las etapas avanzadas se puede encontrar aumento en las cifras del hematocrito y la hemoglobina.

OTROS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Desde el punto de vista funcional al depositarse calcio en los alveolos y ocuparlos produciendo en etapas avanzadas fibrosis locales, se desarrolla hipoxemia con hipercapnia lo que se debe tanto a la disminución del área de hematosis, como al engrosamiento de la membrana alveolo capilar, por lo que la hipoxia sola o asociada al aumento de hidrogeniones, conducen a un aumento de las resistencias vasculares,¹ que evoluciona hacia la hipertensión arterial pulmonar e hipertrofia de cavidades derechas lo que a su vez ocasiona insuficiencia cardíaca congestiva venosa e insuficiencia respiratoria. Por lo tanto en la gasometría arterial se observa presión arterial de oxígeno disminuida, presión de bióxido de carbono

aumentada y pH ácido. En la espirometría se encuentra la capacidad vital disminuida, igual que el volumen de espiración forzada del primer segundo y un aumento del volumen residual;³ en el electrocardiograma se pueden apreciar datos de hipertrofia de cavidades derechas del corazón.

Es posible identificar los microlitos en el esputo¹⁷ lo que unido al cuadro clínico y hallazgos radiológicos característicos, prácticamente hacen el diagnóstico; sin embargo, si existen dudas, la biopsia pulmonar es el siguiente paso aunque debe dejarse como último recurso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El padecimiento con el que frecuentemente se confunde es la tuberculosis hematógena y de hecho muchos casos reportados, han sido tratados con tuberculostáticos por lapsos largos y el no haberse tenido respuesta positiva, ha motivado la práctica de estudios más específicos. Algunos elementos de juicio importantes para diferenciar estas dos entidades son: En la tuberculosis hematógena, el estado general es malo y existe sintomatología que denota insuficiencia respiratoria; en las radiografías pueden encontrarse claridades que coexisten con opacidades y habitualmente las bases son menos densas; puede encontrarse fibrosis local o cavitaciones y también calcificaciones pero limitadas a pequeñas áreas y siempre existe adenopatía hilar.³

En padecimientos por hongos, también existen calcificaciones pero son más grandes, de forma diferente y aunque pueden ser numerosas, no lo son tanto como en la microlitiasis alveolar.

Se debe tomar en cuenta para el diagnóstico diferencial, la fibrosis intersticial difusa, la amiloidosis,¹⁸ las neumoconiosis, la hemosiderosis y sin embargo, con éstas, la confusión es menos frecuente.

PRONÓSTICO

El padecimiento evoluciona siempre a la insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardíaca congestivo venosa;⁸ el lapso en que se desarrollan ambas, es variable pues ocurren en términos generales entre los 10 y 15 años a partir del principio de la enfermedad, pero existe un caso reportado en que se diagnosticó microlitiasis alveolar a los 14 años y tuvo una supervivencia de 25.¹⁹

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico; se han experimentado los corticoesteroides, el ACTH y agentes quelantes como el varsenato de sodio^{7, 16} sin ningún resultado positivo, por lo que el tratamiento se ha limitado a tratar de mejorar la insuficiencia respiratoria y cardíaca así como combatir las infecciones agregadas cuando se presentan, a base de antibióticos, oxígeno, broncodilatadores, digitálicos y diuréticos.

CASUÍSTICA

En los últimos 20 años se han diagnosticado dos casos de microlitiasis alveolar en el Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional del IMSS. Ambos de 21 años de edad, uno del sexo masculino y otro del femenino.

El primero de 5 años de evolución cursó con tos, esputo mucoso y disnea que progresó de grandes a pequeños esfuerzos. En la exploración se encontró taquipnea, cianosis central y periférica, reforzamiento del segundo ruido cardíaco en foco pulmonar, e hipocratismo digital. La radiografía de tórax mostró microopacidades basales bilaterales, con bulas apicales bilaterales y engrosamiento pleural también bilateral (Fig. 3).

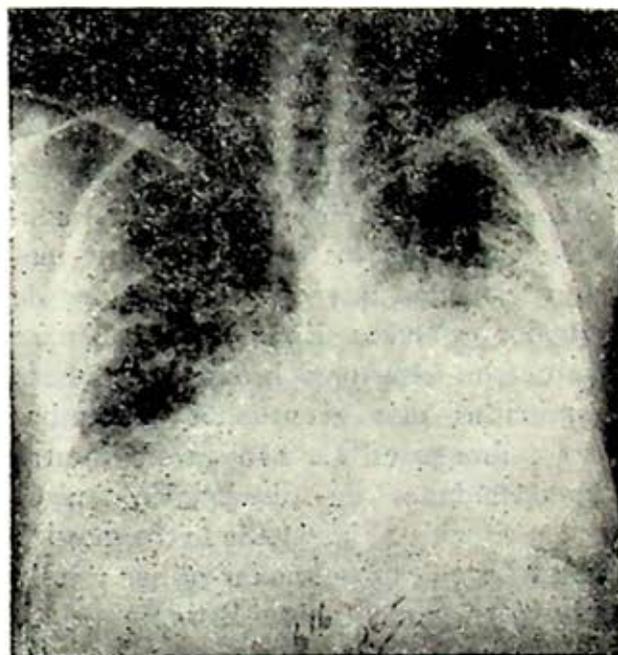


FIG. 3. En la radiografía se observan múltiples opacidades calcificadas bilaterales que dan imagen de aspecto "arenoso".

La hemoglobina fue de 20 g y el hematocrito de 50. Las pruebas funcionales respiratorias mostraron capacidad vital de 48%, capacidad respiratoria máxima de 33%, volumen espiratorio forzado del primer segundo de 64%, el espacio muerto fisiológico de 239%, la frecuencia respiratoria de 22 por minuto. Su tratamiento inicial fue a base de estreptomina e hidrazida del ácido isonicotínico,

pues se pensó en el diagnóstico de tuberculosis.

Dada la nula respuesta a la terapéutica, se le practicó biopsia pulmonar, cuyo estudio anatómico reportó: alveolos moderadamente dilatados con paredes fibrosas, vasos con discreto engrosamiento de la capa media y numerosos cuerpos nodulares de estructura concéntrica, intensamente basófilos que corresponden a depósitos de calcio. Conclusión: microlitiasis alveolar.

El paciente falleció 11 años después a pesar del tratamiento esteroideo, por insuficiencia respiratoria mixta debida a gran hipoxemia y muy importante retención de bióxido de carbono.

El segundo caso de cinco meses de evolución cursó con tos seca, disnea de medianos esfuerzos que evolucionó a ser de pequeños esfuerzos. En la exploración se encontraron estertores bronquioalveolares diseminados más acentuados en ambas bases pulmonares. La radiografía mostró microopacidades de distribución apicobasal y cisuritis (Fig. 4). Se le diagnosticó como tuberculosis pulmonar miliar y se le instituyó tratamiento con Estreptomycin,

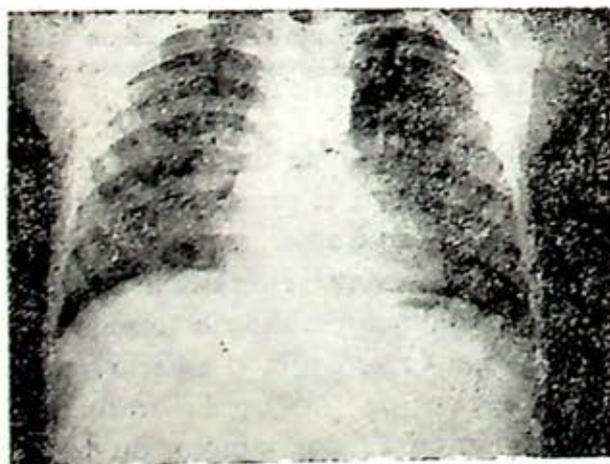


FIG. 4. Tele-radiografía de tórax que muestra opacidades nodulares basales bilaterales.

Hidrazida del ácido isonicotínico que se mantuvo por tres años. El 13 de mayo de 1968 presenta neumotórax espontáneo izquierdo por lo que se le practica pleurotomía cerrada; dos meses después presenta recidiva del neumotórax por lo que decide practicarse toracotomía izquierda y se encuentran bulas apicales en segmento apico posterior y se resecan. En febrero de 1974 sufre de neumotórax derecho que se resuelve con pleurotomía de ese lado y que recidiva en marzo del mismo año por lo que se hace toracotomía, reseándose bulas apicales y un fragmento del lóbulo medio que reportó microlitiasis alveolar con bronquio y bronquioloectasias, bronquiolitis, hipoplasia bronquiolar y fibrosis pulmonar difusa.

Ninguno de los exámenes de laboratorio practicados durante su control tuvieron alguna significación y las gasometrías que al principio se encontraban dentro de los límites normales en 1974 continuaban igual; en cambio en este último año se comenzaron a notar algunos datos restrictivos como la reducción de la capacidad vital al 49% de lo normal.

REFERENCIAS

1. O'Neill RP, Cohn JE, Pellegrino ED: Pulmonary alveolar microlitiasis. *A Family Study Inter Med*, 67: 953. 1968.
2. Varma BN: Pulmonary alveolar microlitiasis in a child of thir teen years: *Brit J Dis*, 57: 213. 1963.
3. Saputo V, Zoocchi M, Mancosu M: Pulmonary alveolar microlitiasis. A case report with discussion of differential diagnosis. *Hel Paed Acta*, 34: 245. 1979.
4. Onakedo BO, Abieye AA, Beetlestene CA, Detuvibi A: Pulmonary alveolar microlitiasis. *Post Med J*, 53: 165. 1977.
5. Gómez GE, Lichtemberger E, Santamaría A, Carbajal L: Familial pulmonary alveolar microlitiasis. Four cases from Colombia SA. *Radiol*, 72: 550. 1959.

6. Oka S, Shiraishi K, Ogata GO, Yasuda T, Yanagi H: Pulmonary alveolar microlithiasis. Report of three cases. *Am Rev Resp Dis*, 93: 612. 1966.
7. Taxay EP, Montgomery RD, Wildish DM: Studies of pulmonary alveolar microlithiasis in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Clin Path*, 34: 532. 1960.
8. Petitjean R, Bierry JP, Burghard G: Microlithiase alveolaire. *Le poumon*, 31: 145. 1975.
9. Yang S, Lin C: Pulmonary alveolar microlithiasis. A report of two youngest cases in family. *Dis Chest*, 44: 163. 1959.
10. Sosman MC, Dodd GD, Jones WD, Pillmore GV: The familial occurrence of pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Roentg*, 77: 947. 1957.
11. Tao LG: Microliths in sputum specimens and their relationships to pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Clin Pathol*, 69: 482. 1978.
12. Chinachuti N, Tangchai P: Pulmonary alveolar microlithiasis associated with the inhalation of snuff in Thailand. *Dis Chest*, 32: 648. 1959.
13. Leicher F: Pneumomicroolithiasis. *Zbl Allg Path Anat*, 85: 49. 1949.
14. Schoenhals JA and Fishman AP: Pulmonary alveolar microlithiasis. In: *Pulmonary Diseases and Disorders*. AP Fishman Ed McGraw-Hill Book Co. 1980. pag 987.
15. Balikian JP, Fulcihan FJ, Nucho CN: Pulmonary alveolar microlithiasis. Report of five cases with special reference to roen gen manifestations. *Amer J Roentgenol*, 103: 504. 1968.
16. Thin GS, Bhatia JL: Pulmonary alveolar microlithiasis. *Brit J Dis Chest*, 72: 151. 1978.
17. Viswanathan R: Pulmonary alveolar microlithiasis. *Thorax*, 17: 251. 1962.
18. Baar HS, Ferguson FF: Microlithiasis alveolaris pulmonum. Association with diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Arch Path*, 76: 659. 1957.
19. Vix V: Radiographic manifestations of broncolithiasis. *Radiology*, 128: 295. 1978.

SHIM CS, WILLIAMS MH: *Evaluation of the severity of asthma: Patients versus physicians.* Am J Med, 68: 11, 1980.

La determinación exacta de la gravedad del broncoespasmo requiere la medición de la obstrucción de las vías aéreas, por ejemplo, por medio de la velocidad de flujo máximo espiratorio. En este estudio se demostró que los médicos eran poco exactos para predecir el grado de alteración de la velocidad del flujo máximo espiratorio, por medio del examen físico; en general los pacientes siempre lo hicieron mejor, y pudieron decir si era mejor, peor o igual que el día anterior. Los síntomas de los enfermos constituyen índices importantes de la severidad de la obstrucción de las vías aéreas, lo cual se debe de considerar en su manejo.

PROTEINOSIS ALVEOLAR

EFREN GUERRERO, ANTONIO PADUA G. Y ESTANISLAO C. STANISLAWSKI*

DEFINICIÓN

ES UNA enfermedad de origen desconocido caracterizada por el depósito de material rico en proteínas y lípidos en el interior de los alveolos, con poca o ninguna reacción tisular.¹⁻¹⁰

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad se caracteriza por presentarse predominantemente en el sexo masculino con respecto al femenino, variando la relación de acuerdo a los trabajos publicados de diferentes autores, de 1.8 a 1 y de 3 a 1.^{3, 21} Sin embargo, existen referencias de que la proteinosis alveolar se presenta también en niños entre los 4 meses y los 2 años como lo reportaron Rosen y Castleman. No tiene relación con alguna raza en especial ni es propia de determinados medios de trabajo.^{7, 12, 20, 21} Desde la primera publicación del primer caso en 1958 por Rosen y Castleman,⁹ la mayoría de los reportes se han presentado predominantemente en Estados Unidos, pero existen algunos de Alemania, Japón, Francia, Oceanía, México,⁷ Inglaterra y España.¹²

Hay que añadir que no existe relación climática. Se ha relacionado con infecciones por nocardia asteroides o *Pneumocystis carinii*.^{7, 12, 20-21} y con la aspiración de humo de tabaco u otras sustancias de origen orgánico, sin que se haya demostrado relación de causa a efecto. En revisiones de grandes series de pacientes tratados y no tratados, el 30 por ciento murieron, el 20 tenían una enfermedad no progresiva y del 18 al 42 por ciento presentaron parcial o completa recuperación.

ETIOLOGÍA

Existen algunas hipótesis que tratan de explicar de una u otra manera la causa o posibles causas que originan este padecimiento. La primera de ellas propuesta por Larxon,¹² indica que la proteinosis alveolar se origina como resultado de una sobreproducción de lipoproteínas anormalmente secretadas por los neumocitos tipo II, lo que ocasiona un acúmulo excesivo de las mismas a nivel de los espacios alveolares, dificultando lógicamente su transporte fuera del alvéolo por parte de los macrófagos alveolares.

Rosen, Castleman y Liebow,² propusieron inicialmente que la alteración fundamental estaba a nivel de la capa de re-

* Hospital de Cardiología y Neumología. Centro Médico Nacional. IMSS.

vestimiento celular en la pared del alvéolo y que la manifestación de esta "degeneración" era la formación de este material lipoproteínico. Posteriormente Ray y col. y Txay y col.¹² afirmaron que el acúmulo del material lipoproteínico se debe a un tipo de trasudación pasiva de los constituyentes del plasma hacia la luz alveolar.⁸

Otra explicación⁴ se refiere a que el padecimiento es consecuencia o respuesta del organismo frente a la agresión de un número determinado de irritantes químicos no especificados basándose en las observaciones hechas en el laboratorio, en donde se expuso a ratas a un medio ambiente rico en polvo de sílice, y después de unos días, en el estudio anatomopa-

tológico se encontró la presencia de este material lipoproteico en la luz alveolar.²³

A pesar de las investigaciones realizadas, hasta el momento no se tiene una explicación clara del origen de este padecimiento, pero es necesario señalar la última hipótesis al respecto la cual postula que la alteración fundamental se encuentra a nivel del macrófago alveolar que no tiene la capacidad funcional adecuada para eliminar el material lipoproteico del alvéolo.^{4, 11}

PATOGENIA

El efecto del acúmulo de este material lipoproteico en el alvéolo ocasiona bloqueo alvéolo capilar cuya manifestación más específica es el fenómeno restrictivo.



FIG. 1. Alveolos y bronquiolos ocupados por material eosinófilo finalmente granular, acelular, H.E. 250 x.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Alteraciones macroscópicas: las lesiones pulmonares son bilaterales y difusas; consisten en nódulos amarillo-grisáceos, firmes, de varios milímetros a 2 o 3 centímetros de diámetro. Tienden a confluir e involucrar extensas áreas. Los septos interlobulillares se aprecian prominentes y el tejido pulmonar que se encuentra entre las zonas dañadas, puede tener aspecto normal o verse colapsado de color rojo oscuro.

Alteraciones microscópicas: Extensas áreas de tejido alveolar se encuentran ocupadas por material eosinófilo y granular en su mayor parte libre de células. Este material llena en forma total a los alvéolos y tiende a ser más compacto y eosinófilo en los vértices de los acinos pulmonares (Fig. 1). Ocasionalmente pueden identificarse macrófagos espumosos y neumocitos de tipo II en la periferia de los acinos y en los alvéolos que no se encuentran totalmente llenos por el material amorfo, el cual parece proceder de la desintegración de dichas células. Los septos interalveolares se observan intactos. En algunas áreas sin embargo, se puede apreciar hiperplasia focal de neumocitos de tipo II (células cuboidales de citoplasma finamente granular), fundamentalmente a nivel de los ángulos alveolares. No existe evidencia de respuesta inflamatoria ni presencia de bacterias, hongos o protozoarios.

El estudio histoquímico revela la presencia de lípidos neutros dentro del material amorfo y de los macrófagos alveolares. La reacción PAS-diestasa es inten-

sa en el material amorfo, especialmente donde se encuentra más compacto, al igual que dentro de los macrófagos y neumocitos granulares hiperplásicos (Fig. 2). Tanto el material amorfo como los neumocitos poseen altas concentraciones de sialomucina, pero no de sulfomucina.¹³ Aunque la concentración total de lípidos en el pulmón se encuentra elevada, la composición de los lípidos y la proporción relativa de sus diversos fosfolípidos es normal.¹⁴

La microscopía electrónica revela tanto en los macrófagos como en el material amorfo, la presencia de estructuras osmiofílicas laminares ricas en fosfolípidos¹⁵ y apoproteínas específicas de la sustancia tensioactiva del pulmón.¹⁶

Diversos estudios experimentales han inducido en los roedores lesiones indistinguibles de la proteinosis alveolar cuando se los expone a polvo de cuarzo.^{13, 17} En el humano existe una lesión similar ante la exposición aguda y masiva de sílice.^{18, 19}

Se ha sugerido que esta enfermedad se debe a una hipersecreción de sustancia tensioactiva por parte de los neumocitos tipo II; sin embargo, recientemente se ha demostrado que la velocidad de síntesis de lípidos en el pulmón con proteinosis alveolar, es similar a la del pulmón normal, por lo que tal parece que el defecto en esta entidad consiste en un defecto primario de la función fagocítica limpiadora de los macrófagos alveolares.

CUADRO CLÍNICO

Existen casos asintomáticos con radiografía de tórax anormal; sin embargo, en la revisión de algunos autores, los sínto-

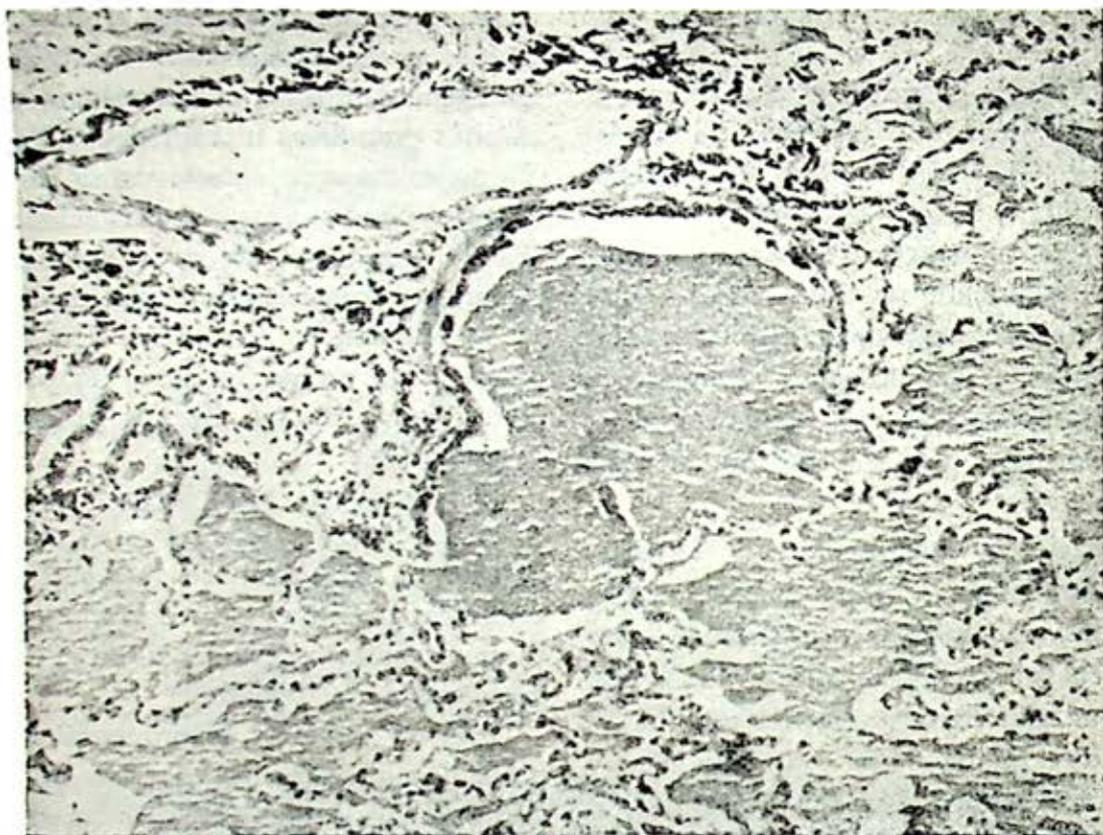


FIG. 2. Alveolos y bronquiolos ocupados por material PAS-positivo. PAS 250 x.

mas predominantes son la disnea en el 89 por ciento, la tos en el 89, la pérdida de peso en el 32, el dolor torácico en el 32 la debilidad en el 23 y la hemoptisis en el 15 por ciento.^{7, 28, 30} Además existen otras manifestaciones como son la cianosis, astenia, hiporexia, aumento progresivo del trabajo respiratorio y la expectoración de moldes bronquiales de material lipoproteico. Los hallazgos en el examen físico son variables e igualmente, están de acuerdo a la extensión de la enfermedad; debemos mencionar la presencia de estertores bilaterales y dedos en palillo de tambor, así como alteración pontoestatural en los niños, con retardo en el crecimiento.

RADIOLOGÍA

Las imágenes radiográficas son predominantemente simétricas y bilaterales similares a las del edema pulmonar.^{4, 21-27} Como el sitio más afectado es el espacio alveolar, se trata de una imagen de condensación del espacio aéreo de tipo acinar cuya confluencia entre sí, da el aspecto de un pulmón con sombras nodulares de bordes irregulares y distribución dispersa.^{2, 7, 8, 24} Muchas veces adoptan estas sombras la imagen de "alas de mariposa" parecidas a la del edema pulmonar; es por ello que resulta difícil desde el punto de vista radiológico, la diferenciación entre proteinosis alveolar y edema pulmonar cardiogénico o no cardiogénico y lógica-

mente, los datos clínicos y de laboratorio son los que ayudarán a orientar el diagnóstico.

Algunos autores consideran que es importante también dentro del cuadro radiológico, la presencia de las líneas B de Kerley, y al tratar de explicar su presencia, unos dicen que se trata de fibrosis² y otros sugieren que se trata de microatelectasias. Igualmente se han reportado neumatoceles y neumotórax²⁴ como consecuencia de la obstrucción de los bronquiolos de pequeño calibre por el material lipoproteínico.⁹ Existen reportes aislados de la presencia de la imagen inicialmente descrita, en un paciente silicotuberculoso en el que existía infiltrado nodular bilateral.³³ Asimismo, la proteinosis alveolar asociada a linfoma produce la imagen de un infiltrado perihiliar y pulmonar en "alas de mariposa".²⁷

LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio no son específicos y en esta revisión solamente señalaremos los más importantes. Se señala que en ciertos casos existe poliglobulia secundaria; la cuenta de leucocitos está ligeramente aumentada, la deshidrogenasa láctica también y la electroforesis de las proteínas séricas muestra incremento importante de las globulinas.⁴ El estudio del esputo revela exudado alveolar,³ la gasometría franca hipoxemia¹ y el cultivo del esputo algunos hongos del tipo de la nocardia.

OTROS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Las pruebas de funcionamiento respiratorio muestran un patrón predominantemente restrictivo, con disminución de la

capacidad vital y de la distensibilidad; aumento de la diferencia alvéolo arterial de oxígeno y disminución de la capacidad para la difusión del monóxido de carbono.^{1, 3, 4, 11, 29, 30}

La broncoscopia revela la presencia de los moldes del material lipoproteínico en la luz bronquial. Además la toma de muestras con este método endoscópico, será de utilidad en el diagnóstico.^{3, 4, 7}

La biopsia pulmonar muestra la presencia de material eosinófilo lipoproteico en el interior de los alvéolos y todo lo señalado en el capítulo de anatomía patológica. Debe practicarse además cultivo del tejido pulmonar, para investigar la asociación con hongos.

El electrocardiograma señala el eje desviado a la derecha y el crecimiento de cavidades derechas del corazón.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las entidades que con más frecuencia deben considerarse en el diagnóstico diferencial²⁴ son: el edema pulmonar cardiogénico, las infecciones pulmonares agudas, neumonía lipoidea endógena, el síndrome de Loeffler, linfomas y leucemias, sarcoidosis, hem siderosis pulmonar idiopática y enfermedades de la colágena. El diagnóstico definitivo se obtiene por biopsia pulmonar.^{3, 4, 24}

PRONÓSTICO

Es generalmente desfavorable; la muerte se origina por la presencia de cada vez mayor cantidad de material lipoproteico en la luz alveolar y bronquial.^{1, 2, 4, 23, 28} Sin embargo, con el avance en el conocimiento de la enfermedad y en los medios

de tratamiento actual, se tienen reportes de casos en los que se ha conseguido resolución parcial o total del padecimiento.

TRATAMIENTO

Se ha sugerido y ensayado por parte de algunos autores la terapia destinada a la movilización y eliminación del material lipoproteico de la luz broncoalveolar: el lavado broncopulmonar masivo con soluciones isotónicas y heparina o acetil cisteína; esto se lleva a cabo instilando las soluciones con un volumen de 30 litros en cuatro sesiones, previa intubación con sonda de Carlens a través de la cual se ventila un pulmón con oxígeno al 100% y el otro se lava. Con esta medida se consigue mejorar la capacidad vital del enfermo, pero no se llega a su curación.^{5, 12, 21}

La aerosolterapia con enzimas proteolíticas según los reportes de algunos autores, han sido satisfactorias ya que el material lipoproteínáceo se disuelve bajo la acción enzimática. La tripsina en solución de agua destilada, es el fármaco ideal en dosis de 12,500 unidades por día, repartida en tres o cuatro sesiones; se mantiene la terapéutica tres o cuatro semanas y si la respuesta del paciente es pobre, se procede a elevar la dosis hasta 100,000 unidades.^{7, 21, 23, 25}

Los antibióticos deben usarse de acuerdo a la sensibilidad del germen que se demuestre, los antimicóticos, si se comprueba la presencia de hongos y para tal efecto, se recomienda la utilización de anfotericina B a las dosis ya establecidas y, los corticoesteroides según algunos autores, se encuentran contraindicados en esta entidad.^{1, 7, 21, 24, 25}

CASO CLÍNICO

En el año de 1971 se publicó el único caso de lipoproteinosis alveolar que se ha diagnosticado hasta la fecha en el Hospital de Cardiología y Neumología⁷ y cuyos datos aparecen a continuación: se trató de una persona del sexo femenino de 37 años de edad, con padre diabético y madre con hipertensión arterial sistémica. Era casada con dos hijos sanos; secretaria de una fábrica de aparatos eléctricos situada cerca de una fábrica de cemento; con tabaquismo discreto en los últimos 7 años y antecedentes de haber padecido hepatitis viral. El cuadro clínico se caracterizó por tos con esputo mucopurulento, disnea de medianos esfuerzos y ortopnea; se le trató con hidrazina del ácido isonicotínico, estreptomina y prednisona y la enferma mejoró particularmente de la disnea.

El laboratorio reportó leucocitosis y la presencia de estafilococo dorado en el cultivo de esputo. La radiografía de tórax mostró lesiones nodulares de bordes irregulares de 1 centímetro de diámetro, diseminadas en ambos campos pulmonares con predominio en regiones basales. (figura 3).

La biopsia pulmonar reportó alvéolos distendidos con material lipoproteínáceo de tipo granular con la tinción de ácido peryódico de Schiff, rodeado de detritus celulares.

Las pruebas de funcionamiento respiratorio: restricción con disminución de la capacidad vital al 62 por ciento, hipoxemia de 50, saturación de oxígeno de 82 por ciento y cortos circuitos elevados. En el control realizado después del tratamiento con aerosoles, los resultados me-

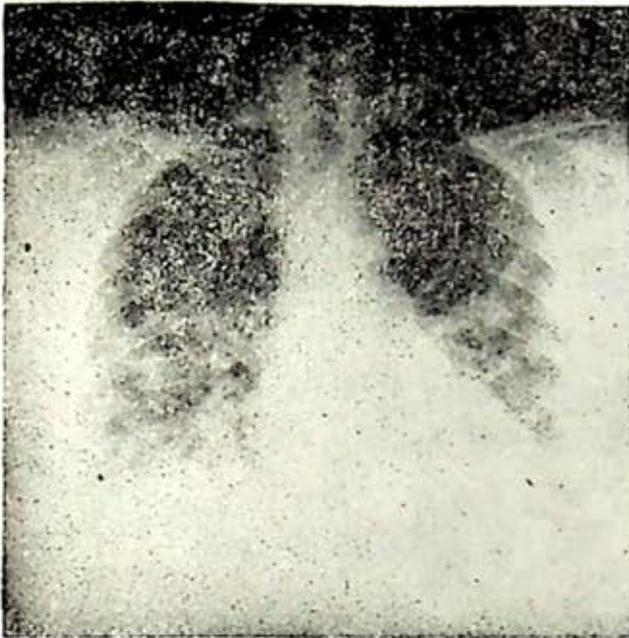


FIG. 3. Telerradiografía de tórax que muestra nódulos confluentes basales bilaterales.

poraron: capacidad vital de 89 por ciento presión parcial de oxígeno arterial de 57 mm Hg con saturación de 86 por ciento y disminución de los cortos circuitos.

El tratamiento con aerosolterapia fue a base de fibrinolíticos.

REFERENCIAS

1. Zeck RT y Cugell WD: Proteinosis alveolar. *Ci Med Nort Am*, 61: 1254-58. 1977.
1. Fraser-Pare: *Diagnosis of Diseases of the Chest*. 2nd. Edition. WB Saunders Co. 1979. pp 1081.
3. Baum G: *Textbook of pulmonary diseases*. Little Brown 2nd edition. 1974. pp 662.
4. Moser K: *Manual of clinical problems in pulmonary medicina*. Frst-Edition. Toray. 1980. pp 432.
5. Ramírez J: Treatment by massive broncopulmonary lavage of pulmonary alveolar proteinosis. *Arch Int Med*, 119: 147. 1977.
6. McClenahan I: Pulmonary proteinosis. *Arch Int Med*, 133: 284. 1974.
7. Ramos A: Proteinosis alveolar pulmonar. *Neumol Cir Torax Mex*, 32: 284. 1971.

8. Ramírez J: Pulmonary alveolar proteinosis. A roentgenologic analysis. *Radiology* 92: 571. 1974.
9. Preger L: Pulmonary alveolar proteinosis. *Radiology*, 92: 1291.
10. McClenahan J: Proteinosis alveolar. *Arch Int Med*, 133: 284. 1974.
11. Golde D: Defective lung macrofages in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Int Med*, 85: 304. 1976.
12. Ramírez J: Pulmonary alveolar proteinosis. *Am Jour Med*, 45: 502. 1968.
13. Heppleston AG, Wright NA y Stewart JA: Experimental alveolar lipoproteinosis following the inhalation of silica. *J Pathol*, 101: 293. 1970.
14. McClenahan JB y Mussenden: Pulmonary alveolar proteinosis. *Arch Int Med*, 133: 284. 1974.
15. Costello JF, Moriorty DC, Turner WBM: Diagnosis and management of alveolar proteinosis. The role of electron microscopy. *Thorax*, 230. 1970.
16. King RJ, Gikas EG, Ruch J y Clemens JA: The radioimmuno assay of pulmonary surface active material in sheep lung. *Am Rev Resp Dis*, 110: 273. 1974.
17. Gross P y de Treville RTP: Alveolar proteinosis: its experimental production in rodents. *Arch Pathol*, 86: 255. 1968.
18. Beuchner HA y Ansari A: Acute silico-proteinosis. *Dis Chest*, 55: 274. 1969.
19. Stanislawski EC: Observación personal.
20. Selecky P: The clinical and physiological effect of whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *An Of Thorac Surg*, 24: 451. 1977.
21. Ramírez J, Alveolar proteinosis. *Am Rev Resp Dis*, 103: 666. 1971.
22. Simon M: Proteinosis alveolar pulmonar. *Rev Clin Española*, 148: 1978.
23. Stephen J: Pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Med*, 66: 348. 1979.
24. Castleman B: Presentation of a case of alveolar proteinosis. *New Eng J Med*, 270: 1242. 1974.
25. Riker J: Trypsin aerosol treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Resp Dis*, 108: 113. 1973.
26. Mobilization of alveolar lipids. *Am Rev Resp Dis Vol*, 108: 1424. 1973.
27. Carnovale R: Pulmonary alveolar proteinosis. *Diagnosis Radiology*, 303: 306. 1977.
28. Sahu S: Lipids found in pulmonary lavage of patients with alveolar proteinosis. *Am Rev Resp Dis*, 114: 117. 1976.

29. Lovettej E: Proteinosis alveolar pulmonary. *Arch Int Med*, 108: 611, 1961.
30. Manfredi F: Pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Med*, 242: 51, 1961.
31. Harrison E: Pulmonary alveolar proteinosis. *JAMA*, 173: 327, 1960.
32. Ramírez J: Pulmonary alveolar proteinosis. *Arch Int Med*, 112: 419, 1963.
33. Xipell JM: Acute silicoproteinosis *Thorax*, 32: 104, 1977.
34. Anton H: Pulmonary alveolar proteinosis. *Cl Radiol*, 18: 428, 1967.

SARCOIDOSIS

Estudio de 26 casos con lesiones tóracopulmonares

SOTERO VALDEZ OCHOA,* MARIO MEJÍA CRUZ,*
Y ESTANISLAO STANISLAWSKI*

DEFINICIÓN

LA SARCOIDOSIS es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida que afecta comúnmente a los adultos jóvenes y que se manifiesta como adenopatía hiliar bilateral o mediastinal, infiltrados pulmonares y lesiones en la piel y en los ojos.^{1, 2}

SINONIMIA

Sarcoidosis de Boeck, enfermedad de Besnier-Boeck-Schauman.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad parece ser más común en los climas templados que en los tropicales. Las series más grandes han sido reportadas en Suecia, Noruega, Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica.^{3, 4} Un estudio reciente llevado a cabo en 23 países de Europa demostró que no existieron diferencias significativas en cuanto

a la frecuencia de la sarcoidosis entre norteamérica y el sur europeo.⁵

Algunos estudios sugieren que la enfermedad existe universalmente, pero los criterios de diagnóstico son distintos o se confunden con los de otras enfermedades. El estudio cooperativo de 8 naciones de Africa y Asia, ha demostrado un comportamiento geográfico y racial diferente pues por ejemplo, nunca se ha reportado un caso en Corea.⁶ En los Estados Unidos de Norteamérica se ha encontrado con mayor frecuencia en la raza negra y la diferencia por sexo no es muy marcada.⁷ La incidencia de la enfermedad es variable de 0.7 por 10,000 habitantes en Dinamarca a 0.45 en Inglaterra, con franco predominio en el sexo femenino. La enfermedad ocurre entre los 25 y los 34 años con un pico de máxima incidencia alrededor de los 30.⁸

ETIOLOGÍA

A pesar de que la causa de la sarcoidosis se desconoce, la búsqueda de un factor desencadenante continúa en la actualidad lo que ha dado origen al estableci-

* Hospital de Cardiología y Neumología. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

miento de las hipótesis siguientes: 1a. La enfermedad se produce por la presencia de complejos inmunes circulantes. 2a. Es debida a un agente transmisible. 3a. Obedece a la presencia de ciertos factores genéticos.^{1, 9}

Al parecer existen múltiples anomalías del sistema inmunitario en esta enfermedad, que pueden circunscribirse a las alteraciones siguientes: a). Depresión de la hipersensibilidad retardada. b). Linfoproliferación con aumento del nivel de gamaglobulina en el suero. c). Reacciones granulomatosas características, pero no patognomónicas de sarcoidosis. La presencia de altos títulos de anticuerpos circulantes reflejan una hiperreactividad general del sistema inmune más que una respuesta a un agente específico.^{9, 10} Se ha observado aumento en la gravedad de los síntomas y de los signos de la enfermedad, con la presencia de mayor cantidad de complejos inmunes circulantes y una disminución de los mismos por la acción depresora que los esteroides ejercen sobre los complejos inmunes.^{11, 12} Desde 1969 se ha reportado que los complejos antígeno anticuerpo son los responsables de las lesiones multisistémicas pues tanto la IgG como el complemento, pueden identificarse en los granulomas pulmonares y de los ganglios linfáticos.¹³

Existen reportes de que el tejido sarcóide humano contiene en ocasiones una gran cantidad de agentes viables capaces de inducir la enfermedad en el ratón y hacer que se transmita de animal a animal. Se sabe que la presencia de proteínas pueden inducir la formación de granulomas por procesos inmunes locales; sin embargo, todos los estudios han falla-

do en demostrar agentes virales específicos.¹⁴ Es probable que la asociación de sarcoidosis con infección mycobacteriana ocurra más frecuentemente de lo que se sospecha;¹⁵ las dificultades en la diferenciación histológica y la semejanza de ciertos casos de sarcoidosis que se aceptan como formas indolentes de tuberculosis, y los casos raros de pacientes con tuberculosis crónica sin padecimientos intercurrentes y que no reaccionan a la tuberculina, son compatibles con la posibilidad de que algunos casos de sarcoidosis estén relacionados de alguna manera con la infección mycobacteriana; más aún, es importante el hallazgo de *M. tuberculosis* del 15 al 25% de pacientes con sarcoidosis que fallecen por otras causas.^{16, 17} Por otro lado, se ha demostrado una alta incidencia de reacciones cutáneas positivas a micobacterias atípicas, en zonas geográficas en donde la sarcoidosis es elevada, y el aislamiento de otros agentes transmisibles como el *Mycoplasma pneumoniae* y algunas cepas de nocardia, en ciertos casos de sarcoidosis.¹⁸

En el tejido alveolar de un individuo normal, los linfocitos T representan menos del 8% de todas las células inflamatorias e inmunológicas; sin embargo, en la sarcoidosis esta proporción se eleva a un 35%. Además, en las personas normales el total de células inflamatorias e inmunológicas a nivel alveolar es de 25×10^9 , aproximadamente, y en la sarcoidosis es cinco a 20 veces mayor.^{4, 5} Esto indica un importante incremento en el número total de linfocitos T en el pulmón de los pacientes con sarcoidosis. Como la proporción de linfocitos T en relación a la de linfocitos B se eleva de un 65-80% a un 90%, esto indica que

existe también un incremento en el número total de linfocitos B en el pulmón de los pacientes con sarcoidosis. Recientemente se ha observado que en la sarcoidosis el incremento de linfocitos T en el tejido pulmonar corresponde fundamentalmente a linfocitos T supresores.¹⁹

En vista de que el daño morfológico inicial en la sarcoidosis consiste en una alveolitis que evoluciona a granuloma y el pulmón en esta enfermedad posee un considerable incremento en la población de linfocitos T, es posible pensar en una probable secuencia de eventos en el desarrollo de la sarcoidosis pulmonar. El estímulo, aún no identificado, conduce al acúmulo de monocitos, macrófagos y linfocitos T en el intersticio alveolar (alveolitis). La alveolitis puede resolverse o evolucionar a la formación de granulomas. La presencia de granulomas habitualmente se asocia a cierto grado de daño alveolar intersticial, epitelial y endotelial. Aunque aún no es claro si la alveolitis, los granulomas, o ambos, son los que provocan este daño,²⁰ si es evidente que en algunos casos (20%) estas lesiones progresan a fibrosis intersticial difusa e insuficiencia respiratoria crónica.

Esta secuencia de eventos no se da en todos los alvéolos al mismo tiempo y con el mismo ritmo, por lo que en un momento dado, algunos alvéolos podrán observarse normales mientras que otros podrán mostrar alveolitis o grados variables de transición entre alveolitis y lesiones granulomatosas; inclusive, algunos otros alvéolos podrán mostrar evidencia de regeneración o reparación (fibrosis).

Aunque en el momento actual se desconoce la razón por la cual algunos casos

regresan después de llegar a la fase de alveolitis o de inflamación granulomatosa y otros evolucionan a la fibrosis y la muerte, la evidencia actual indica que posiblemente participe en ello el sistema HLA, fundamentalmente el haplotipo B7.¹⁹

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde el punto de vista morfológico, esta enfermedad sistémica de causa desconocida, se caracteriza por la presencia de granulomas sin necrosis caseosa. Aunque involucra a varios tejidos, es el daño pulmonar el más importante por sus repercusiones. Un mínimo del 90% de los pacientes cursa con manifestaciones pulmonares y de éstos, el 20% presenta insuficiencia respiratoria permanente y en el 10% muere de la enfermedad.²¹

Los estudios morfológicos indican que la sarcoidosis se inicia en la forma de alveolitis, la cual evoluciona a un proceso granulomatoso. Posteriormente, puede seguir dos alternativas: 1) regeneración pulmonar con resolución de los granulomas dejando un tejido pulmonar relativamente normal (80% de los pacientes) o, 2) reparación pulmonar con fibrosis progresiva intersticial difusa (20% de los pacientes).²²

La alveolitis en la sarcoidosis se caracteriza por mostrar un infiltrado intersticial difuso de células mononucleares, fundamentalmente monocitos, macrófagos y linfocitos (células efectoras de inflamación e inmunidad). Los monocitos presentes en el intersticio alveolar en esta enfermedad provienen de la circulación para posteriormente transformarse en macrófagos; estos macrófagos actúan más como células secretoras que como células

fagocíticas;²³ el 90% de los linfocitos corresponden a linfocitos T (en un individuo normal los linfocitos T alveolares representan del 65 al 80%) lo cual llama la atención en vista de que estos pacientes cursan con linfopenia.^{19,20}

El granuloma habitualmente se encuentra bien limitado y su porción central está constituida por células epitelioides (macrófagos activados inmunológicamente por linfocitos T) y células gigantes multinucleadas, ambas con funciones fundamentalmente de tipo secretor. Alrededor existen monocitos, macrófagos, linfocitos y fibroblastos. En las fases iniciales de la formación del granuloma predominan los monocitos, macrófagos y linfocitos sobre las células epitelioides; posteriormente, a medida que el granuloma

"madura", incrementa el número de células epitelioides en relación a los monocitos, macrófagos y linfocitos. En las etapas más tardías aparecen fibroblastos y depósitos de colágena perigranuloma (figura 1).

Las células gigantes poseen diversas inclusiones dentro de su citoplasma, tales como centrósféricas, cuerpos asteroideos, cuerpos de Schaumann y cuerpos cristaloides. Las centrósféricas son colecciones de vacuolas de dimensión variable, coalescentes, de contornos poco precisos. Los cuerpos asteroideos son estructuras estelares o arañeiformes de 5 a 20 micras de diámetro formados por colecciones de bandas transversales de fibras colágenas (figura 2). Los cuerpos de Schaumann, o cuerpos conchoides, son estructuras ba-

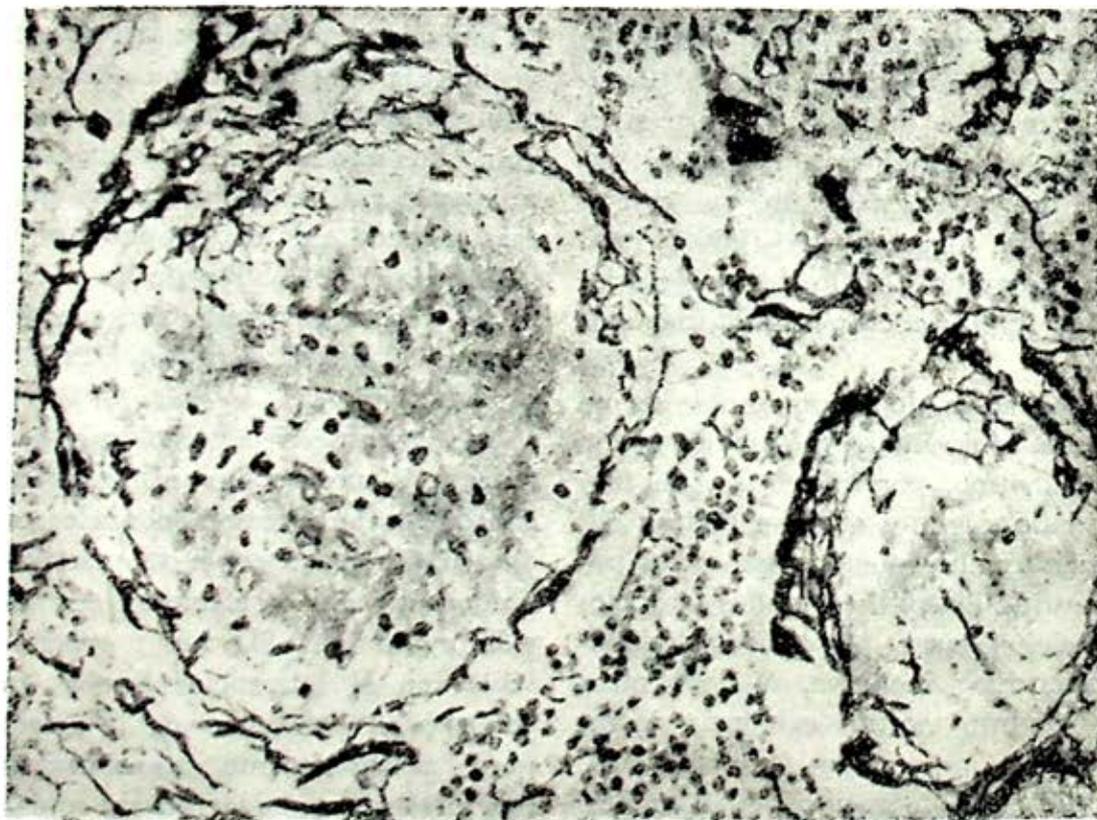


FIG. 1. Dos granulomas rodeados por fibras reticulares y colágena. Foot's 400 x.

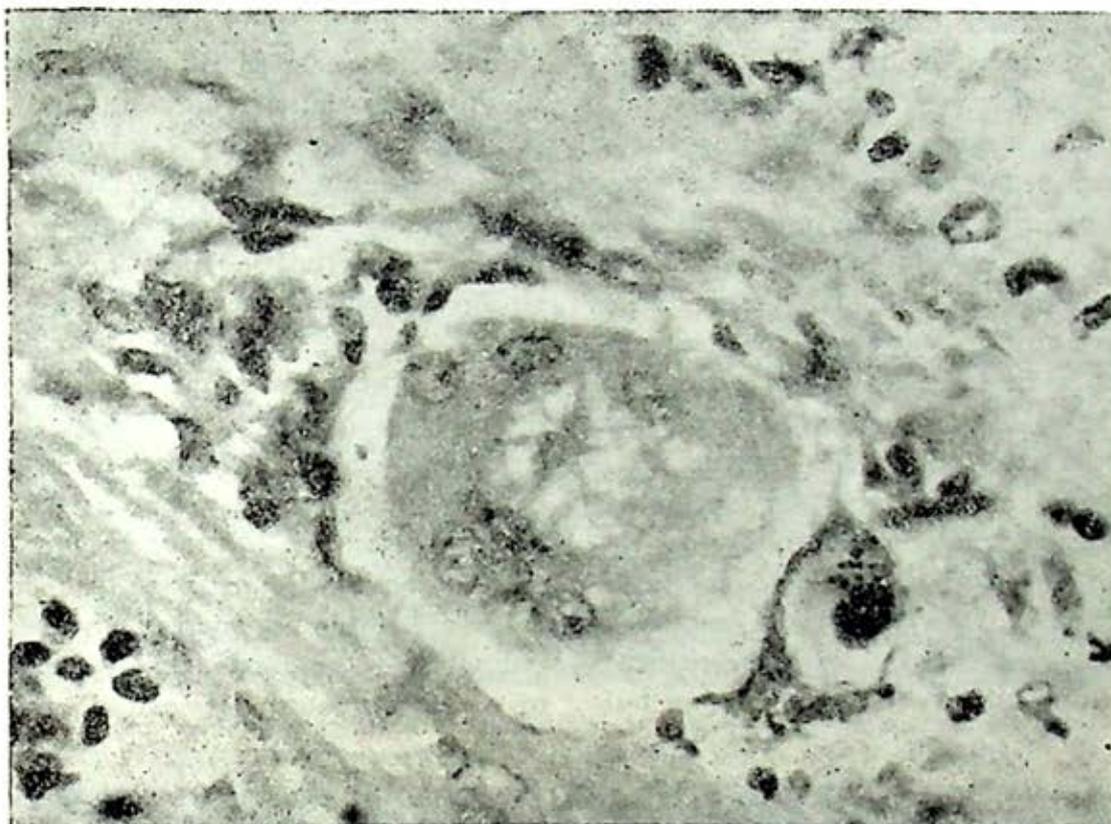


FIG. 2. Célula gigante multinucleada con cuerpo asteroide en su citoplasma.
H. E. 680 x.

sófilas, laminadas, de doble contorno, de dimensión variable (figura 3); su origen parece ser doble: 1) mucopolisacáridos impregnados de sales de calcio y hierro que modifican su aspecto amorfo por el de laminado por cambios físico-químicos análogos a la formación de los anillos de Liesegang, y b) fibras elásticas impregnadas de calcio y hierro. Los cuerpos cristaloides consisten en estructuras basófilas que bajo la luz polarizada muestran birrefringencia; parecen corresponder a un estado previo a la formación de los cuerpos de Schaumann (figura 4).

Las lesiones granulomatosas en la sarcoidosis se encuentran en todo el intersticio del pulmón, incluyendo los septos interalveolares y el tejido perivascular,

peribronquial y subpleural (figura 5). En las etapas finales existe distorsión de la arquitectura pulmonar con severa fibrosis y formación de una imagen de pulmón terminal en "panal de abeja". Los vasos pulmonares muestran engrosamiento de la íntima y proliferación de la media, responsable de hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar hipertensiva crónica (cor pulmonale crónico).

Los ganglios linfáticos hiliares y mediastinales revelan adenitis granulomatosa sin necrosis caseosa, con la presencia de inclusiones similares a las del pulmón.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de la sarcoidosis son diferentes de acuerdo al aparato o.

sistema afectado y dependen de la actividad de la enfermedad, el grado de avance de la misma y el sitio del compromiso tisular más importante. A ellos suelen agregarse síntomas constitucionales como la fiebre, la pérdida de peso, la fatiga y el ataque al estado general. Aproximadamente del 30 al 50% de los enfermos presentan síntomas y el resto cursa asintomático y la sospecha del padecimiento responde en estos casos al hallazgo incidental de una radiografía anormal.²⁴

Como ya se anotó el compromiso pulmonar es el más frecuente y probablemente el más importante de ahí que los síntomas habituales sean la tos seca y la disnea en grados variables que dependen de la importancia del compromiso pul-

monar. La alteración del intercambio gaseoso debido a la fibrosis intersticial provocan hiperventilación secundaria y son la causa determinante de la disnea.²⁵ El derrame pleural puede presentarse del 1 al 10% del total de pacientes.²⁶ La tos puede ser severa e incapacitante y el esputo escaso y ocasionalmente con estrias de sangre cuando existen granulomas intrabronquiales o en asociación a bronquiectasias. A la exploración los movimientos respiratorios están limitados, hay estertores, roncus y a veces sibilancias debidas a lesiones bronquiales localizadas con estenosis. En etapas avanzadas la enfermedad pulmonar evoluciona al cor pulmonale y se encuentra desdoblamiento o reforzamiento del segundo ruido en

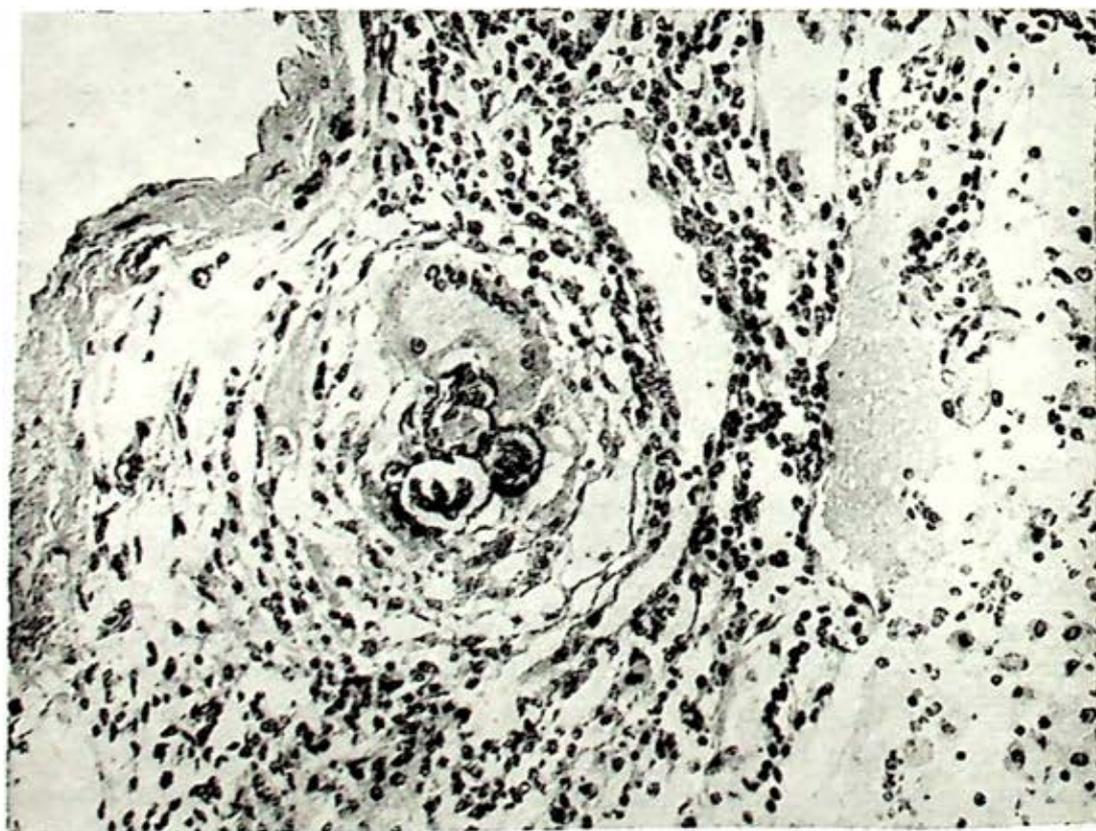


FIG. 3. Célula gigante multinucleada con tres cuerpos multilaminados de Schaumann H.E. 375 x.

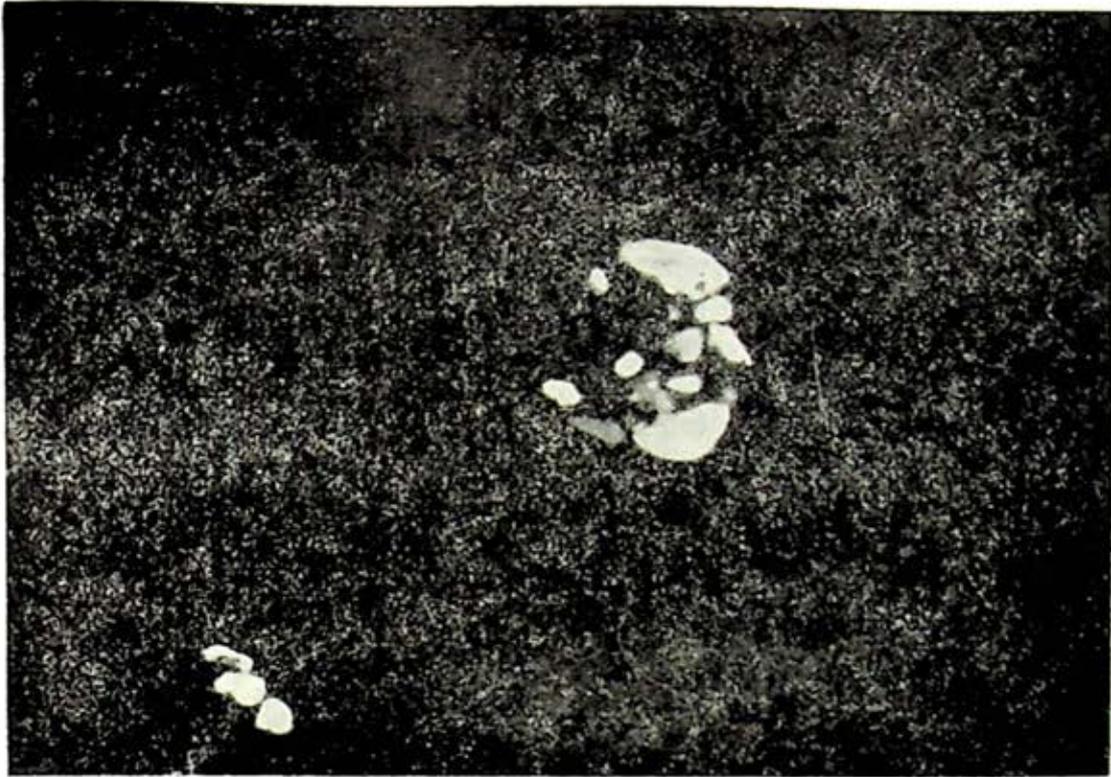


FIG. 4. Células gigantes multinucleadas con estructuras cristaloides en su citoplasma altamente birrefringentes a la luz polarizada (en la foto se observan de color blanco). H. E. bajo luz polarizada 400 x.

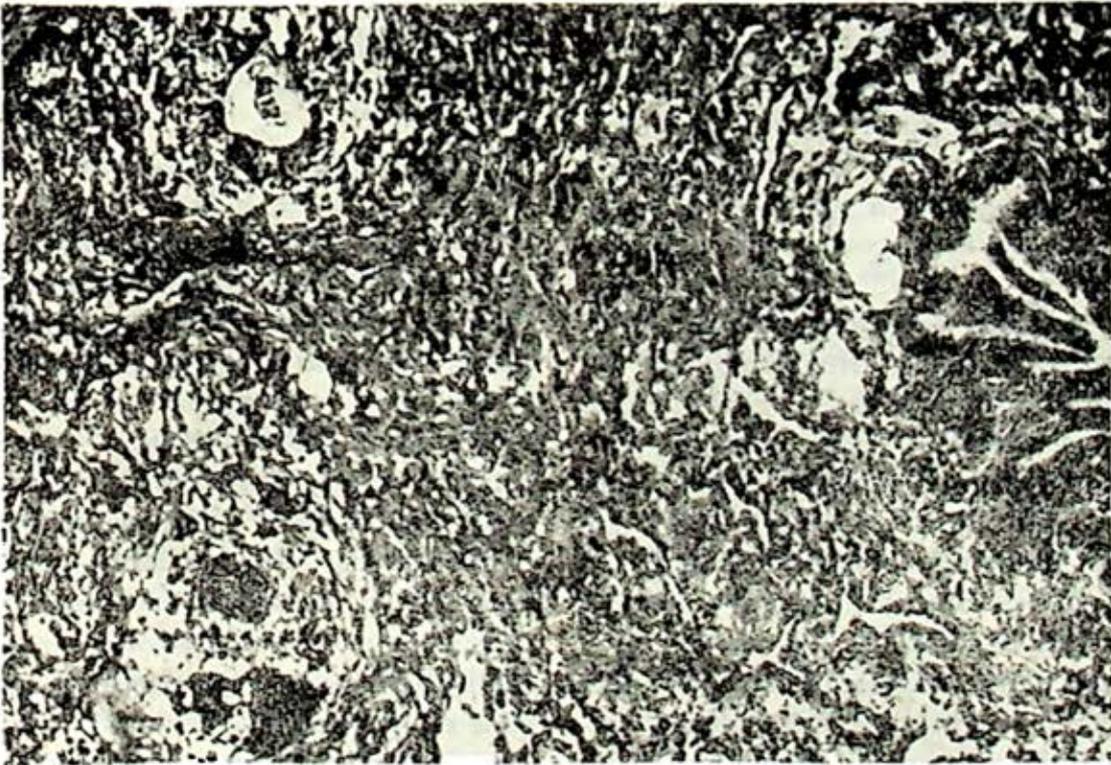


FIG. 5. Bronquio (derecha) rodeado de inflamación y fibrosis (resto de la foto) con granulomas sin necrosis (ángulo inferior izquierdo) y con cuerpos cristaloides (imagen blanco junto al bronquio). H. E. bajo luz polarizada 250 x.

foco pulmonar.²⁴ Cuando la enfermedad se asienta en el miocardio, se manifiesta por trastornos de la conducción, arritmias paroxísticas y puede ocurrir muerte súbita.^{27, 28} La uveítis suele ocurrir en el 25% de los casos y progresar a la ceguera con opacidades corneales y lenticulares y glaucoma secundario. Las lesiones cutáneas se presentan hasta en el 30% de los casos particularmente alrededor de ojos, nariz y boca en forma de placas y pápulas al principio pequeñas hasta lesiones extensas eritematosas; el eritema nodoso en etapas tempranas presenta un cuadro de vasculitis inespecífica.²⁹

Cuando la enfermedad invade el hígado se manifiesta por hepatomegalia asintomática o por cirrosis. La esplenomegalia se ha detectado del 20 al 30% de los casos produciendo un verdadero hiperesplenismo que regresa con tratamiento a base de esteroides.^{24, 24}

Los trastornos de la función renal pueden ser secundarios a la hipercalcemia e hipercalciuria, a la hiperuricemia y menos frecuentemente por compromiso granulomatoso directo.³⁰ El compromiso óseo y articular se manifiesta por poliartritis migratoria con eritema nodoso, fiebre y crecimiento de los ganglios hiliares; ataques simples de artritis mono o poliarticular recidivante o artritis persistente.³¹ Las parálisis faciales bilaterales son a veces las manifestaciones del ataque al sistema nervioso central lo cual ocurre en el 5% de los pacientes. La participación del hipotálamo produce diabetes insípida y los cambios corticales dan origen a convulsiones.³²

El ataque directo a las glándulas endócrinas es raro, pero en ocasiones se ha

interpretado que la hipercalcemia puede ser secundaria a la elevación de los niveles de hormona paratiroidea.³⁹ Cuando la enfermedad invade la faringe el paciente manifiesta dificultad para respirar y sensación de tirantez en el cuello. La invasión del esófago origina disfagia y otras implicaciones del aparato digestivo son raras, habiéndose reportado sangrado y perforaciones por la presencia de granulomas.³³

RADIOLOGÍA

Por acuerdo internacional las alteraciones radiológicas del tórax en la sarcoidosis se clasifican de la manera siguiente: estadio o estudio radiológico normal (5 al 16%). Estadio I, adenopatía hilar bilateral (25 al 40%); estadio II, adenopatía hilar bilateral con infiltrado pulmonar (24 al 40%). Estadio III, infiltrado pulmonar sin linfadenopatía hilar (6 al 15%).³⁴

El crecimiento de los ganglios linfáticos interlobulares, hiliares y mediastinales habitualmente es bilateral no obstante que en la radiografía póster anterior del tórax sean más ostensibles los del lado derecho. Se han reportado crecimientos ganglionares unilaterales, pero el estudio tomográfico puede mostrar con mayor claridad los crecimientos izquierdos. Al crecer los ganglios linfáticos, se observan los bordes del hilio lobulados y en la tomografía se identifican las imágenes clásicas en patata; ocasionalmente ocurre calcificación de la periferia de los ganglios en las etapas avanzadas.

La infiltración granulomatosa del parénquima pulmonar se manifiesta radiológicamente por la presencia de pequeños

nódulos diseminados en ambos campos pulmonares, dando la imagen miliar que sugiere diseminación hemática o linfohemática de la enfermedad.⁴² Cuando esta coexiste con imágenes lineales de red fina se le ha descrito como imagen reticulonodular. Cuando los nódulos coalescen, se producen imágenes de 7 mm de diámetro que adoptan la forma acinar y excepcionalmente se convierten en nódulos grandes, dando la apariencia de metástasis de tumor extratorácico.²⁵

La atelectasia, la cavitación, el derrame pleural, la paquipleuritis y el neumotórax, se presentan ocasionalmente. Cuando las lesiones pulmonares persisten por más de dos años, la resolución de las imágenes radiológicas es la excepción, observándose la imagen de fibrosis pulmonar, acompañada de bulas o vesículas enfisematosas. Pueden ocurrir además cambios radiológicos de rarefacción en las falanges y en los huesos del cráneo.¹

LABORATORIO

Los estudios de laboratorio que se abordan a continuación tienen un valor relativo en el diagnóstico de la enfermedad y de ninguna manera son específicos. Quizá debiéramos decir que son un complemento para confirmar la presencia de sarcoidosis, cuando se tiene evidencia de la misma por otros métodos. La hipercalcemia e hipercalciuria se presentó en 8 de 364 casos de sarcoidosis (2.2%); sin embargo, otros reportes de la literatura señalan incidencias de un 15 hasta 30% cuando existe enfermedad diseminada lo que se atribuye a una absorción intestinal aumentada del calcio por sensibilidad alterada a la vitamina D.³⁵ Hay eleva-

ción de las globulinas hasta en el 57% de los casos, con picos de gammaglobulina hasta en el 14% y reducción concomitante de la albúmina sérica. La fosfatasa alcalina aumenta en el 30 al 45% de los pacientes lo que es atribuible a la existencia de granulomas intrahepáticos más que a lesiones óseas. La anemia, la leucopenia y la eosinofilia se han reportado con una frecuencia de 22, 30 y 5% de los casos respectivamente.^{1, 34, 39}

La elevación de la enzima convertasa de la angiotensina I, es de valor diagnóstico en los pacientes con la fase activa de la enfermedad y compromiso pulmonar;³⁶ dicha enzima reside en el endotelio del capilar pulmonar y convierte a la angiotensina I en angiotensina II al pasar la primera por la circulación pulmonar. Esta enzima aumenta también en la enfermedad de Gaucher y la lepra, pero son entidades éstas que no forman parte del diagnóstico diferencial con la sarcoidosis.³⁷

OTROS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

La prueba de Kveim consiste en la inyección intradérmica de 0.1 a 0.2 ml. de una suspensión cruda de bazo en solución salina, de pacientes con sarcoidosis activa. En caso de positividad se desarrolla un granuloma típico en el sitio de la inyección el cual deberá de extirparse de 4 a 6 semanas después de haberse efectuado la prueba. La positividad de la prueba en pacientes con sarcoidosis varía del 70 al 88%.³ En las etapas crónicas, la positividad es alrededor del 64%. Las reacciones falsas positivas en personas sin sarcoidosis pueden ocurrir del 2 al 5%. Mitchell y colaboradores

encontraron una reacción positiva en el 50% de los pacientes con enfermedad de Crohn activa y porcentajes más bajos en la enfermedad celíaca, colitis ulcerativa y adenitis tuberculosa.¹ La prueba de Kveim no sustituye al diagnóstico por biopsia de los ganglios afectados, pues se ha demostrado plenamente un rendimiento inferior de la primera al hacer: estudios simultáneos de ambos procedimientos.³⁸

El centelleograma con Galio se ha utilizado en la evaluación de la sarcoidosis para delinear los sitios de compromiso y el grado de su actividad.⁴¹ El Galio se concentra en las áreas metabólica y mitóticamente activas, uniéndose a los granulocitos, específicamente a sus lisosomas. Este examen puede ser anormal en una gran variedad de afecciones torácicas por ejemplo linfomas, carcinomas, tuberculosis, neumonías silicosis y sarcoidosis; sin embargo cuando existe sarcoidosis el radiofármaco se concentra además en las parótidas, glándulas lacrimales y tejido extrapulmonar comprometido. La prueba es más sensible que el estudio radiológico pues cuando es normal, el centelleograma puede mostrar lesiones evidentes.⁴²

Parece ser que la asociación de la prueba de la Convertasa y el centelleo con Galio constituye el mejor procedimiento diagnóstico no invasivo en la sarcoidosis pues Nosal y colaborador en un estudio de 27 pacientes con sarcoidosis, encontraron una especificidad del 83 al 99% con la utilización de ambos procedimientos diagnósticos combinados.⁴⁰

Las pruebas funcionales respiratorias en los enfermos con sarcoidosis exhiben generalmente un patrón restrictivo particular-

mente en las primeras etapas del proceso. La capacidad vital y la capacidad residual funcional están disminuidas, el gradiente alvéolo arterial de oxígeno aumentado, la capacidad de difusión reducida lo mismo que la distensibilidad pulmonar. La causa más importante de la hipoxemia son los trastornos de la relación ventilación perfusión. La hipoxemia se acentúa con el ejercicio.⁴³ Con el tratamiento adecuado, se observa una mejoría gradual de la capacidad vital y en menor grado de la capacidad de difusión, sin embargo el deterioro de la función respiratoria suele ocurrir en forma gradual y progresiva.^{44, 45}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico depende de los hallazgos clínicos asociados a la evidencia histológica de granulomas no caseosos o a una prueba de Kveim positiva. Es imperativo haber excluido otras causas de enfermedad granulomatosa como la tuberculosis, micosis, beriliosis, reacciones a drogas, cuerpos extraños y reacción sarcoide local.^{1, 3} Para la identificación histológica del proceso pueden tomarse biopsias de ganglios linfáticos palpables, glándula parótida, lesiones de la mucosa nasal y piel.³⁴ La biopsia de ganglios escalénicos establece el diagnóstico del 70 al 80% de los casos cuando se realiza en forma bilateral. Otros métodos diagnósticos son la biopsia pulmonar a cielo abierto (100% de positividad). Mediastinoscopía (96%), biopsia transbronquial (91%); biopsia hepática (70%), biopsia de mucosa bronquial (50%).⁴⁶ La selección de cualquiera de estos procedimientos deberá guiarse por las manifestaciones clínicas y toman-

do en cuenta el riesgo y el beneficio para el paciente debiendo elegirse el que signifique menor riesgo y ofrezca mayor probabilidad diagnóstica.⁴⁷ La biopsia de músculo gemelo frecuentemente revela cambios granulomatosos en pacientes con artralgias y eritema nodoso. Winterbauer y colaborador han afirmado que la presencia de adenopatía hiliar bilateral en pacientes asintomáticos y asignológicos, que presentan eritema nodoso y uveitis deberán considerarse siempre como datos diagnósticos de sarcoidosis.⁴⁸

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En presencia de adenopatía hiliar bilateral con síntomas generales, habrá que descartar enfermedad de Hodgkin, enfermedad maligna metastásica o linfadenitis tuberculosa, recomendándose la mediastinoscopia como método diagnóstico de elección. Cuando además se asocia eritema nodoso y artropatía, la prueba de Kveim dará resultados positivos del 85 al 90% de los casos.^{1, 3} El hallazgo de un granuloma sarcoide localizado da dificultades especiales cuando un ganglio linfático drena una zona que tiene tumor maligno y en estos casos la prueba de Kveim es negativa. La imagen radiológica reticular y retículo nodular en un paciente con datos de infección, frecuentemente conduce a confundir el cuadro con un padecimiento pulmonar bilateral y difuso e infección respiratoria agregada o bien con tuberculosis hematógena y el crecimiento de los ganglios hilares y del mediastino sobre todo en personas relativamente jóvenes, ha hecho pensar al médico inicialmente en un padecimiento linfoproliferativo tipo de la Enfermedad de Hodgkin.²¹

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad es mejor en las personas de raza blanca que en las de raza negra; el curso más frecuente es de remisiones espontáneas en un período de 6 a 24 meses sin ninguna evidencia de enfermedad residual y con una expectativa normal de vida. Las recidivas son más frecuentes en presencia de eritema nodoso y adenopatía hiliar. Las manifestaciones sistémicas en la piel, huesos, ojos, glándulas salivales y presencia de hepatoesplenomegalia, tienen un pronóstico malo. Cuando los pacientes tienen crecimiento hiliar y enfermedad pulmonar difusa, menos de la mitad de ellos muestran resolución total de las lesiones. Si la enfermedad es intersticial menos de la cuarta parte presentan resolución. La muerte ocurre en un 5 a 10% de los casos y se presenta en la enfermedad pulmonar avanzada, con insuficiencia cardíaca, por hemoptisis o lesiones graves del sistema nervioso central. Aproximadamente el 65% de los enfermos se recuperan con pequeñas secuelas anatómicas de fibrosis pulmonar.¹

TRATAMIENTO

Los enfermos sintomáticos no requieren de ninguna terapéutica. Los esteroides suprimen rápidamente la actividad inflamatoria, estimulan la resolución de los granulomas y previenen la fibrosis. Sus indicaciones específicas son: a) Si hay evidencia de compromiso multisistémico. b) El tratamiento es urgente si hay compromiso ocular, miocárdico o del sistema nervioso central. c) En presencia de hipercalcemia, lesión cutánea desfigurante, par-

participación del aparato respiratorio y sintomatología general grave.⁴⁹

No deberá recibir ningún tratamiento el individuo que se encuentre en el estadio I pero debe controlarse radiológicamente hasta la curación total o hasta que evolucione al estadio II. Tanto los enfermos del estadio II como del III deberán recibir un régimen terapéutico de 40 mg. de prednisona en días alternos que se continuará sin interrupción por un período mínimo de 3 meses. Si hay mejoría radiológica, se reduce la dosis a 30 mgs.; si no hay se proseguirá con la misma dosis otros 3 meses hasta que el tratamiento sea discontinuado cuando se haya llevado durante 15 meses. Los enfermos que tengan recidiva se devuelven a las dosis más altas en que se encontraban previamente a la última reducción.^{50, 51}

CASUÍSTICA

En los últimos 20 años se han diagnosticado en el Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, 26 enfermos con sarcoidosis.

Se consideró que el paciente presentaba sarcoidosis si llenaba los requisitos que a continuación se expresan: Individuo de cualquier sexo, de 10 a 60 años de edad, asintomático hasta en el 50% de los casos o portador de tos seca, disnea, estertores, pérdida de peso, fatiga, debilidad, fiebre moderada y malestar general; con imagen radiológica de adenopatía hiliar y/o mediastinal, imagen retículo nodular, acinar, micronodular o de fibrosis pulmonar; presencia de granulomas sin necrosis caseosa con o sin inclusiones intracitoplásmicas en el material de biopsia de gan-

glios del espacio preescalénico y del mediastino o en tejido pulmonar, o en el material de necropsia; con reacción tuberculino negativa del 50 al 90% de los casos; eventualmente con hipercalcemia e hipergamaglobulinemia, que exhibían un patrón funcional de tipo restrictivo, básicamente con disminución de la capacidad de difusión o con irregularidades de la relación ventilación perfusión. Todo lo anterior, en ausencia de otras patologías respiratorias del tipo de la tuberculosis, cáncer, micosis, brucelosis, beriliosis, traumatismos, linfoma o toxoplasmosis.

RESULTADOS

De los 26 enfermos 13 fueron del sexo masculino y 13 del femenino y la enfermedad predominó en la tercera década de la vida. 18 pacientes tuvieron manifestaciones de la enfermedad dentro del período subagudo y 8 dentro del período crónico. El diagnóstico de ingreso fue de padecimiento pulmonar bilateral difuso en 9 pacientes, tuberculosis miliar en 3, enfermedad de Hodgkin en 5 y en los nueve restantes, de cáncer broncogénico, bronquitis, insuficiencia cardíaca, silicosis, tumor de mediastino, derrame pleural, pleuresía tuberculosa, tuberculosis ganglionar y neumonía (Tabla 1).

TABLA 1

<i>Diagnóstico de ingreso</i>	<i>No. de enfermos</i>
Padecimiento pulmonar bilateral difuso	9
Tuberculosis miliar	3
Enfermedad de Hodgkin	5
Otros	9
Total	26

tres de los enfermos cursaron ansintomáticos y fueron hallazgos del castastro torácico y en el resto la sintomatología fue variada destacando por su frecuencia la tos, la expectoración mucosa y la disnea en 18 enfermos; fiebre en 14, dolor pleural en 9 y cianosis en 3. A la exploración hubo 12 casos de adenopatía supraclavicular; 16 con estertores de distintos tipos y solo en 5 enfermos se pudo integrar síndrome de condensación pulmonar y en uno de condensación pleural; la hepatomegalia se presentó en 2 casos y la esplenomegalia en uno.

En 18 enfermos la tuberculino reacción con PPD fue negativa, en 5 positiva y en tres no se realizó (Tabla II).

TABLA II
ALERGIA TUBERCULINICA

Positiva	18
Negativa	5
No se investigó	3
Total	26

La eritrosedimentación estuvo acelerada en 10 pacientes. Hubo hipergamaglobulinemia en los 8 enfermos en los que se practicó este estudio; hipercalcemia en 2 de 10 y leucocitosis con neutrofilia en 4. Las determinaciones de calcio en orina y de fósforo en sangre, fluctuaron dentro de los límites normales.

TABLA III

<i>Imagen radiológica</i>	<i>No. de enfermos</i>
Adenopatía hiliar y nódulos	18
Reticular	6
Atelectasia	1
Derrame pleural	1
Total	26

La imagen fue adenopatía hiliar y nódulos en 18, reticular en 6, atelectasia y derrame pleural en 1 de cada uno (Tabla III) (Figs. 6, 7, 8, 9 y 10).

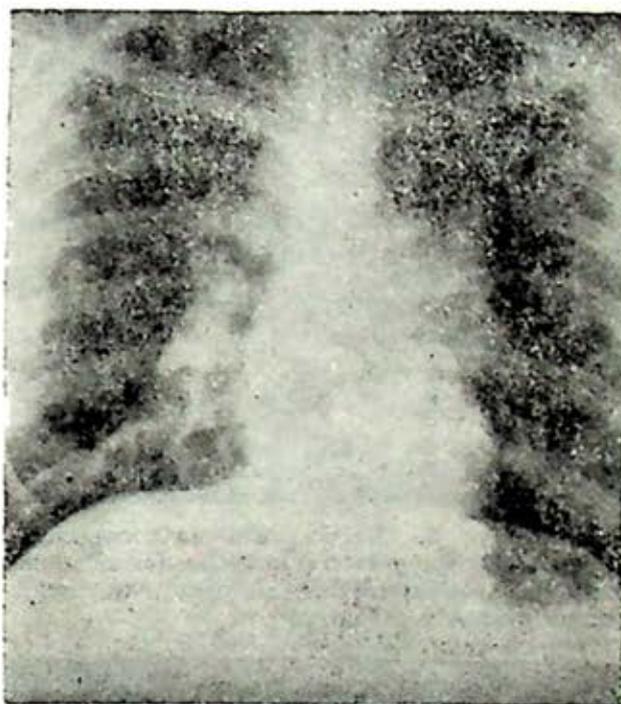
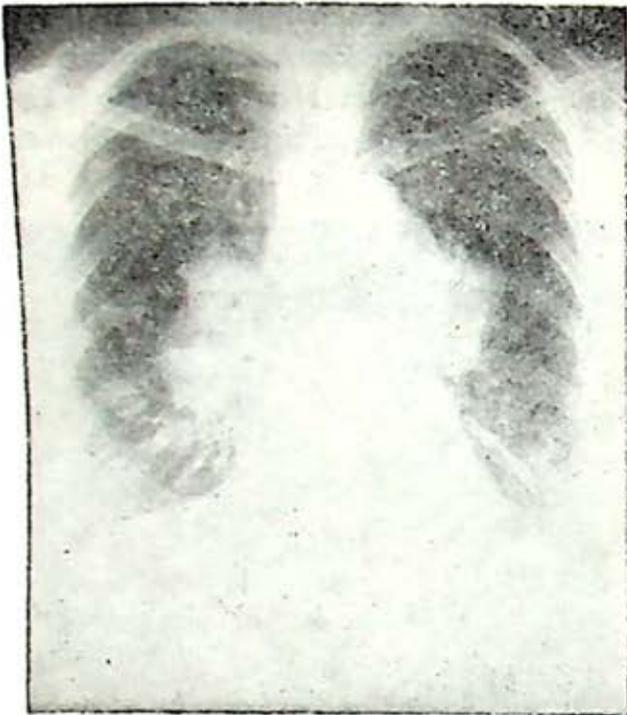


FIG. 6. Imágenes hiliares de adenopatía bilateral. Obsérvense algunos micronódulos en ambas bases pulmonares.

Se practicaron pruebas funcionales respiratorias a 17 enfermos; 12 tuvieron insuficiencia respiratoria oxigenadora, 1 mixta, 4 ninguna y en 9 casos no se valoró la función respiratoria. En 7 pacientes existieron alteraciones puras en la difusión identificándose en ellos un síndrome de bloqueo alveolo capilar; en los otros 5, los cambios fundamentales consistieron en alteraciones de la relación ventilación perfusión y cortos circuitos venoarteriales (Tablas IV y V).

En 11 enfermos se hizo biopsia de ganglios supraclaviculares y en 11 de tejido pulmonar con resultado positivo; en los



FIGS. 7 y 8. Radiografías en proyecciones postero anterior y lateral derecha. Gran adenopatía hiliar bilateral con glomerada que semeja la imagen en "patata".

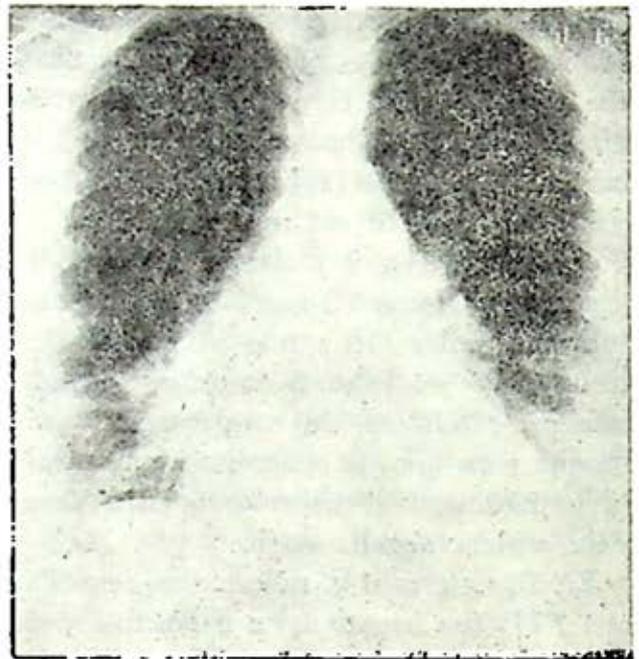
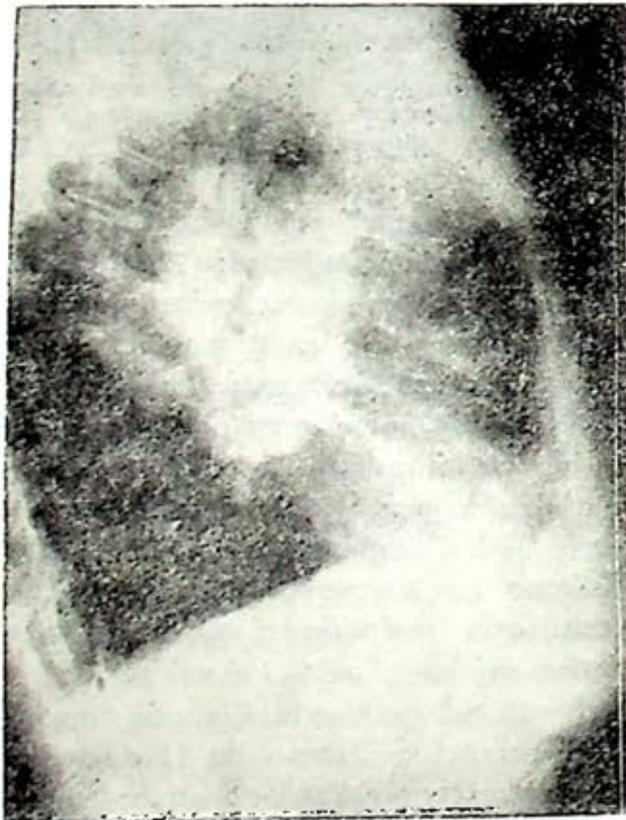


FIG. 9. Adenomegalia hiliar bilateral de predominio derecho. Imagen retículo-nodular basal bilateral.

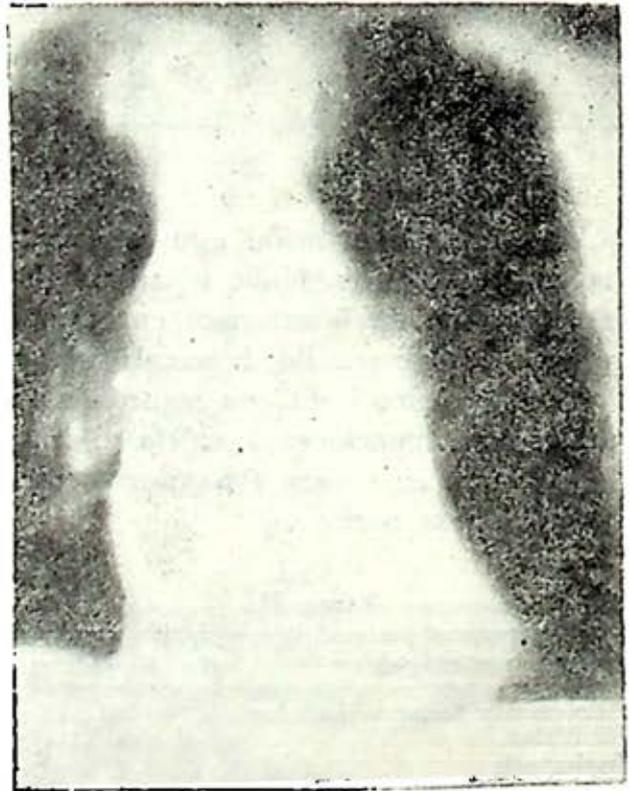


FIG. 10. Adenomegalia hiliar y mediastinal en un corte tomográfico en A. P.

TABLA IV
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Tipo	No. de enfermos
Oxigenadora	12
Mixta	1
Ninguna	4
No se evaluó	9
Total	26

TABLA V

Alteración funcional predominante	No. de enfermos
Bloqueo alveolocapilar	7
Trastornos de la relación ventilación perfusión	5
Ninguna	1
Total	13

cuatro restantes el diagnóstico se hizo por estudio necrópico (Tabla VI).

El estudio anatómico reveló la presencia de granulomas sin necrosis caseosa en los 26 enfermos, cuerpos asteroides en 8,

TABLA VI

DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO

Tipo de estudio	Positividad
Biopsia de ganglios supraclaviculares	11
Biopsia de tejido pulmonar	11
Necropsia	4
Total	26

TABLA VII

DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO

Tipo de lesión	No. de casos
Granulomas sin necrosis caseosa	8
Cuerpos asteroides	8
Cuerpos de Schaumann	8
Fibrosis intersticial difusa	6

cuerpos de Schaumann en 8 y fibrosis intersticial difusa en 6 (Tabla VII).

Siete enfermos cursaron con cor pulmonale, 3 con tromboembolia pulmonar, uno con enfermedad isquémica del corazón y uno con diverticulosis esofágica y del colon. Veinte enfermos mejoraron: 16 bajo tratamiento esteroide y 4 con reposo. Cuatro enfermos murieron y la causa del deceso fue la tromboembolia pulmonar en 3 y la insuficiencia cardiorespiratoria aguda en uno. Dos pacientes permanecieron sin variaciones clínicas o radiológicas de interés, hasta el momento de la última revisión.

BIBLIOGRAFIA

1. Mitchell DN, Scadding JG: State of the art. *Sarcoidosis Am Rev Respir Dis*, 110: 774-802, 1974.
2. Proceedings of the seventh International Conference on Sarcoidosis and other granulomatous disorders, Edit by LE Siltzbach. *Ann NY Acad Sci*, 278: 1-75, 1976.
3. Israel H, Current: *Pulmonology* Vol. 2; Edited by Daniel H. Simmons; Houghton Mifflin Professional Publishers, Medical Division, Boston: Sarcoidosis, 1979, pág 163.
4. British Thoracic and Tuberculosis Association: Geographical-variations in the incidence of sarcoidosis in Great Britain: A comparative study of four areas, *Tubercle*, 50: 211, 1969.
5. Levinsky L, Cumiskey J, Romer FK et al: Sarcoidosis in Europe; A cooperative study. *Ann N Y Acad Sci*, 278: 335-336, 1976.
6. Hosida Y, Kosuda T, Yamamoto M et al: A cooperative study of sarcoidosis in Asia and Africa: descriptive epidemiology. *Ann N Y Acad Sci*, 278: 347-364, 1976.
7. Israel HL: Influence of race and geographical origin in sarcoidosis. *Arch Environ Health*, 20: 608, 1970
8. Horwitz O, Payne PG and Wilbek E. Epidemiology of Sarcoidosis in Denmark *Dan Med Bull*, 14: 178, 1967.
9. Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ. Interstitial Lung Disease: Current Concepts of Pathogenesis, Staging and Therapy. *Am Jour Med*, 79: 542-569, 1981.

10. James DG, Neville E, Walker A: Immunology of Sarcoidosis. *Am Jour Med*, 59: 388-393, 1975.
11. Inman RD, Day NK: Immunologic and Clinical aspects of Immune Complex Disease. *Am Jour Med*, 70: 1097-1106, May 1981.
12. Grupta RC, Kueppers F, DeReeme RA et al: Pulmonary and extra pulmonary sarcoidosis in relationship to circulating immune complexes, a quantification of immune complex by two radio-immunoassays. *Am Rev Respir Dis*, 116: 261-266, 1977.
13. Ghose T, Landrigan P, Asif A: Localization of immunoglobulin and complement in pulmonary sarcoid granuloma. *Chest*, 66: 264-268, 1974.
14. Mitchell DN, Reese RJW: The nature and physical characteristics of a transmissible agent from human sarcoid tissue. *Ann N Y Acad Sci*, 278-233, 1976.
15. Sarcoidosis and Tuberculosis (editorial) *Br Med J*, 4: 124, 1974.
16. Winterbauer RH, Kraemer KG: the infectious complications of sarcoidosis. *Arch Intern Med*, 136: 220-229, 1976.
17. Schachter EN: Tuberculin negative tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 106: 587, 1972.
18. Baum GL, Schwarz J and Barlow PB: Sarcoidosis and specific-etiologic agents A continuing enigma. *Chest*, 63: 488, 1973.
19. Daniele RP, Dauber JH y Rossman MD: Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann Intern Med*, 92: 406-416, 1980.
20. Hunninghake GW: Characterization of the alveolitis of sarcoidosis, pág 76-81. En: Crystal RG moderator. Pulmonary sarcoidosis: A disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes. *Ann Intern Med*, 94: 73-94, 1981.
21. Crystal RG: Moderator, Pulmonary sarcoidosis: a disease characterized and perpetuated by activated Lung T Lymphocytes. *Ann Intern Med*, 94: 73-94, 1981.
22. Roberts, WC: Morphologic aspects of pulmonary sarcoidosis, pág 73-76. En: Crystal RG, moderator, Pulmonary sarcoidosis: a disease characterized and perpetuated by activated lung T-Lymphocytes. *Ann Intern Med*, 94: 74-94, 1981.
23. Hunninghake GW: Gadek JE; Kawamura O. y cols: Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: Evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Path*, 97: 149-198, 1979.
24. Mavock RL, et al: Manifestations of sarcoidosis. *Am J Med*, 35: 67, 1963.
25. Onal E, Lupata M, Lourenco R V: Nodular Pulmonary Sarcoidosis, Clinical roentgenographic, and physiologic course. *Chest* 72: 296-300, 1977.
26. Nelson DG, Loudon RG: Sarcoidosis with pleural involvement. *Am Rev Resp Dis*, 108: 647-651, 1973.
27. James TV: Sarcoid Heart Disease. *Circulation*, 56: 320-326, 1977.
27. Fleming HA: Sarcoid Heart Disease. *Br Heart J*, 36: 54-68, 1974.
29. Sharma OP: Cutaneous Sarcoidosis: Clinical features and management, *Chest*, 61: 320, 1972.
30. King PBM Esparza AR, Kahn SI: Sarcoid granulomatous nephritis occurring as isolated renal failure. *Arch Int Med*, 136: 241-243, 1976.
31. James DG: Bone and Joint sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum*, 6: 53, 1976.
32. Delaney P: Neurologic manifestations in sarcoidosis. *Ann Int Med*, 87: 337-345, 1977.
33. Neville E, Mills RGS: Sarcoidosis of the upper respiratory tract. *Thorax*, 31: 660-64, 1976.
34. Fraser and Pare; Diagnosis of Diseases of the Chest, Second Edition Vol III, WB Saunders Co, Philadelphia, 1979, pp 1959-1960.
35. Goldstein RA et al: The infrequency of hypercalcemia in sarcoidosis. *Am J Med*, 51: 21, 1971.
36. Baur X, Fruhmann G: Follow up of angiotensin converting enzyme in serum of patients with sarcoidosis. *Respiration*, 41: 133-138, 1981.
37. Turton CWG, Grandy E: Value of measuring serum angiotensin I converting enzyme and lysozyme in the management of sarcoidosis. *Thorax*, 34: 57, 1979.
38. James DG: Kveim test revisited, reasses. *N Eng J Med*, 292: 859-860, 1975.
39. Fishman AP: Pulmonary Diseases and Disorders; Part 9, Chapter 76, Sarcoidosis McGraw Hill Book Co, New York, Vol 1, 1980, pág 889.
40. Nosal A, Shleissner L: Angiotensin 1-converting enzyme and Gallium Scan in noninvasive evaluation of Sarcoidosis. *Ann Int Med*, 90: 328-331, 1979.
41. Siemen JK, Grebe SF, Sargent EN: Gallium-67 scintigraphy of pulmonary diseases as a complement to radiography. *Radiology*, 118: 371-375, 1976.
42. Littner MR, Schachter En; Putnam CE: The clinical assesment of roentgenographically atypical pulmonary sarcoidosis. *Am J Med*, 52: 361-368, 1977.
43. Dines DE, Stubbs SE, McDougall JC: Obstructive Disease of the airways as-

- sociated with stage I sarcoidosis. *Mayo Clin Proc*, 53: 788-791. 1978.
44. Levison RS, Metzger LF, Stanley NN: Airway function in sarcoidosis. *Am J Med*, 62: 51-59. 1977.
 45. Divertie MB, Casson SM, O'Brien PC: Fine structural morphometry at diffuse lung disease with abnormal blood-air gas transfer. *Mayo Clin Proc*, 51: 41-47. 1976.
 46. Zavala DC. Flexible Fiberoptic Bronchoscopy. in *Pulmonology Vol II*. Houghton Mifflin Professional Publishers, 1980, pág. 249.
 47. Herman P Hessel: The diagnostic accuracy and complications of closed lung biopsies. *Radiology* 125: 11. 1977.
 48. Winterbauer R, Belic N, Mooses KD: A clinical interpretation of bilateral adenopathy. *Ann Ubl Med*, 78: 65. 1973.
 49. De Reeme Ra: The present status of treatment of pulmonary sarcoidosis: a house divided (Critical Review). *Chest*, 71: 3m March 1977.
 50. Israel HL, Fouts DW, Beggs Ra: A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*, 107: 609-614. 1973.
 51. Johns CJ, Zachary JB, Ball WC: A ten year study of corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis. *Johns Hopkins Med J*, 134: 271-283. 1974.

CASTAÑEDA-ZÚÑIGA W, EPSTEIN M, ZOLLIKOFER C, ET AL: *Embolization of multiple pulmonary artery fistulas*. *Radio-logy*, 134: 309, 1980.

Se describe un caso de una niña de seis años con cianosis desde los 11 meses, cateterismo cardiaco normal y múltiples fistulas arteriovenosas pulmonares bilaterales; no había telangiectasia cutánea. Sus condiciones se deterioraron progresivamente y se consideró que no era tributario de resección quirúrgica, por lo que se procedió a hacer cateterismo percutáneo de las arterias pulmonares que alimentaban las fistulas, embolizándolas con metal y nylon; su saturación de oxígeno aumentó de 73 a 94% y se halla en buenas condiciones; en caso necesario, por recanalización o aumento de tamaño de fistulas muy pequeñas, se puede repetir el procedimiento que no sacrifica parénquima pulmonar.

BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

OCTAVIO NARVÁEZ PORRAS,* FAUSTO R. MORA BLACIO*
Y ESTANISLAO C. STANISLAWSKI*

DEFINICIÓN

La bronquiolitis obliterante es una enfermedad oclusiva del bronquiolo respiratorio que se caracteriza por el depósito de exudado rico en fibroblastos, la neoformación de capilares en su lumen y daño extenso de la pared bronquiolar.^{1, 4, 10}

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad fue descrita inicialmente por Lange en 1901 como una entidad muy rara en el género humano; La Due reportó sólo un caso en la revisión de 42,038 necropsias.² En una serie de 70,281 autopsias realizadas en un período de 34 años, se hallaron solo dos casos de esta enfermedad.³

ETIOLOGÍA

La mayoría de los casos descritos son debidos a la inhalación de gases tóxicos. Dentro de los más comúnmente reportados se encuentran: óxido nitroso, trióxido de nitrógeno, pentóxido de nitrógeno, óxido nítrico y las dos formas del dióxido

nitroso. Los óxidos del nitrógeno al diluirse en el agua, forma ácido nítrico libre que es un gas sumamente tóxico para el aparato respiratorio; la misma acción se ha observado con el ácido clorhídrico, el dióxido de azufre y algunos cloruros.³

Se han descrito un sinnúmero de agentes más: los gases usados en la guerra, amoníaco, aceites iodados, tricloronitrometano, clorurocarbonilo, dicloroetilsulfato (mostaza nitrogenada); el producto de la combustión de ciertos explosivos (trinitrotolueno); de la combustión de la nitrocelulosa.

También se ha descrito esta enfermedad como consecuencia de infecciones de tipo respiratorio como la tosferina; en algunas enfermedades por adenovirus, influenza tipo A; en ciertos tipos de asma; en infecciones por *Bordetella pertussis*, sarampión, fiebre escarlatina, bronquitis crónica, infecciones por el bacilo de Pfeiffer; después de la aspiración de un cuerpo extraño; en la inhalación de los gases provenientes de un incendio y en relación a la artritis reumatoide y a la administración de algunas drogas como la penicilina.^{6, 7, 8, 9, 14} No obstante, quizá la forma más frecuentemente descrita, sea aquella que no se pueda relacionar a

* Hospital de Cardiología y Neumología. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D. F.

ninguno de los tóxicos mencionados anteriormente y entonces deba catalogársele de: bronquiolitis obliterante de tipo "esencial".⁵

PATOGENIA

Se han descrito tres formas de agresión al bronquiolo:

- A) Por agente tóxico o cuerpo extraño en las vías aéreas.
- B) Por proceso infeccioso y
- C) La forma esencial en la cual el agresor no puede ser identificado o no existe.

Para considerar la posibilidad de esta enfermedad deben tomarse en cuenta la naturaleza, concentración y el tiempo de exposición al agente tóxico que causa un daño severo a las vías aéreas y a las paredes alveolares. Algunos gases irritantes como el amonio y el cloro, tienen un efecto inmediato sobre el tracto respiratorio superior, causando quemaduras intensas en faringe seguidas de espasmo laríngeo severo. Otros tóxicos inhalados producen edema pulmonar y bronquiolitis, lo cual puede ser debido al hecho de su relativa insolubilidad en agua que los lleva a una penetración más profunda dentro del árbol bronquial; en especial el dióxido nítrico que forma con el agua de la membrana respiratoria los ácidos nitroso y nítrico, los cuales ocasionan lesiones estrechamente relacionados con los síntomas clínicos y explican claramente la progresión de la enfermedad.

En el caso de los óxidos de nitrógeno, casi todos se derivan por entero de los nitratos inorgánicos de las plantas. Los factores que incrementan los nitratos de las plantas son los abonos que se usan para ellas y la inmadurez de las plantas

mismas; su importancia radica en el hecho bien comprobado de su relación directa en la producción del síndrome del "silo".³ Se sabe que los depósitos de grano contienen una concentración de óxido de nitrógeno superior a 25 ppm X vol., lo cual coloca en el rango necesario para producir patología en el caso de inhalarse.³

Como fuere, la lesión más temprana es una bronquiolitis aguda con destrucción del epitelio de revestimiento.¹⁴ Las descripciones de los cambios histopatológicos varían en los casos reportados aún en aquellos debidos a la misma causa y es posible que ello revele la inclusión de más de un mecanismo en la patogenia de la lesión.

Cuando los humos irritantes son el factor causal, es muy probable que exista daño alveolar; esto se basa en la observación de que los individuos expuestos en mayor medida, mueren en forma temprana con edema pulmonar masivo.^{2, 8}

Las células epiteliales tipo I son las más afectadas en el caso de que el agresor sea un agente tóxico y ello va de acuerdo con el concepto de que son extremadamente sensibles a los efectos directos o indirectos de toxinas inhaladas o ingeridas y algunos virus respiratorios; lo cual pudiera estar condicionado a la actividad protectora de sus sistemas enzimáticos antioxidantes.¹⁰

Los resultados de los experimentos con agentes tóxicos inhalados indican que las células tipo I que recubren a los bronquiolos respiratorios, son más susceptibles de ser afectadas que las células cuboides bronquiolares y las células tipo II que son las responsables de la renovación epitelial.¹⁰

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Alteraciones macroscópicas

Los pulmones muestran numerosos nódulos blanquecinos de 1 a 2 mm de diámetro, que corresponden a tapones de moco en los bronquiolos. Los casos más avanzados revelan imagen en "panal de abeja" de predominio subpleural, debida al atrapamiento de aire en los espacios distales a la obstrucción (figura 1). Esta imagen depende de la severidad de la obstrucción bronquiolar y de su efecto en la ventilación colateral.

Alteraciones microscópicas

Los bronquiolos terminales y las primeras dos o tres generaciones de bronquio-

los respiratorios se encuentran estenosados por masas polipoides de tejido de granulación; debido a estas masas, la luz de los bronquiolos queda reducida a una pequeña hendidura (figura 2). La estructura polipoide se origina de una porción de la pared donde el epitelio se ha perdido y la muscular y la elástica están destruidas. Habitualmente los bronquiolos dañados se encuentran rodeados de células inmunológicas (linfocitos y células plasmáticas) que pueden llegar hasta los alveolos adyacentes. Los alveolos distales al sitio obstruido se notan dilatados con importante hiperplasia regenerativa a partir de neumocitos tipo II. En algunos casos la hiperplasia regeneradora de

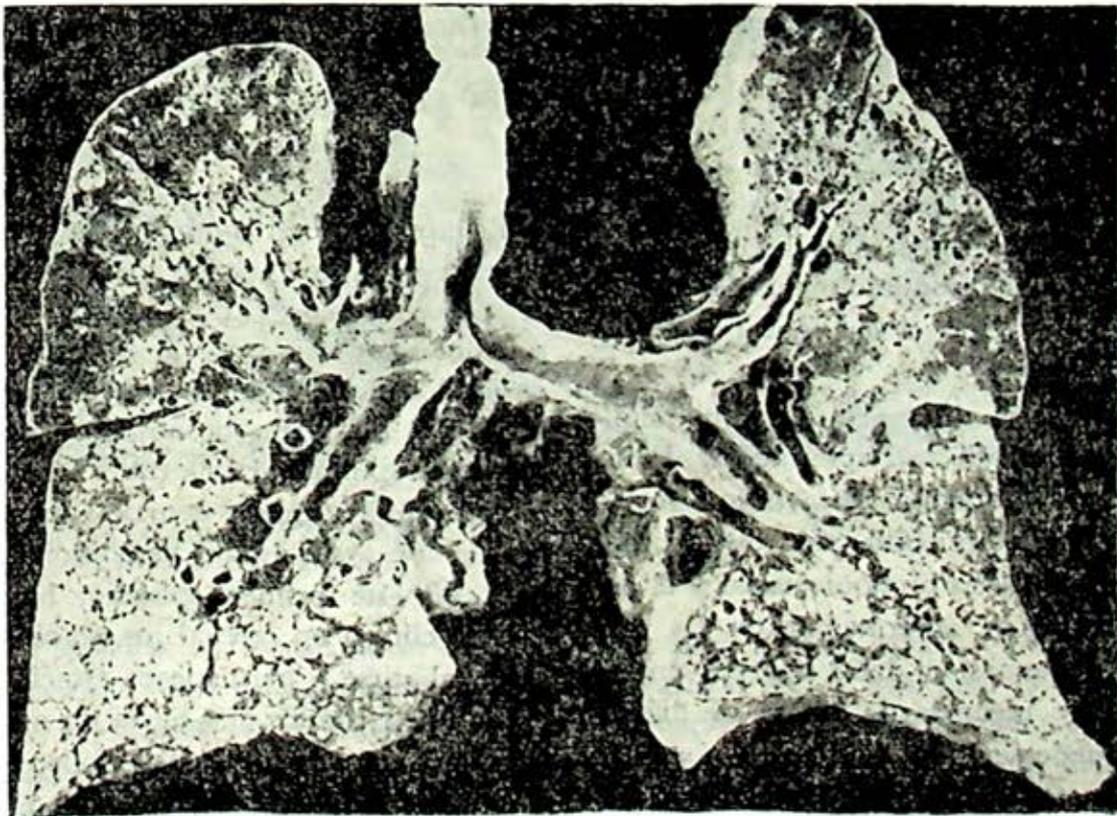


FIG. 1. Superficie de corte de ambos pulmones. Múltiples nódulos blanquecinos, bilaterales, que corresponden a bronquiolos dilatados con su luz ocupada por tapones mucosos.

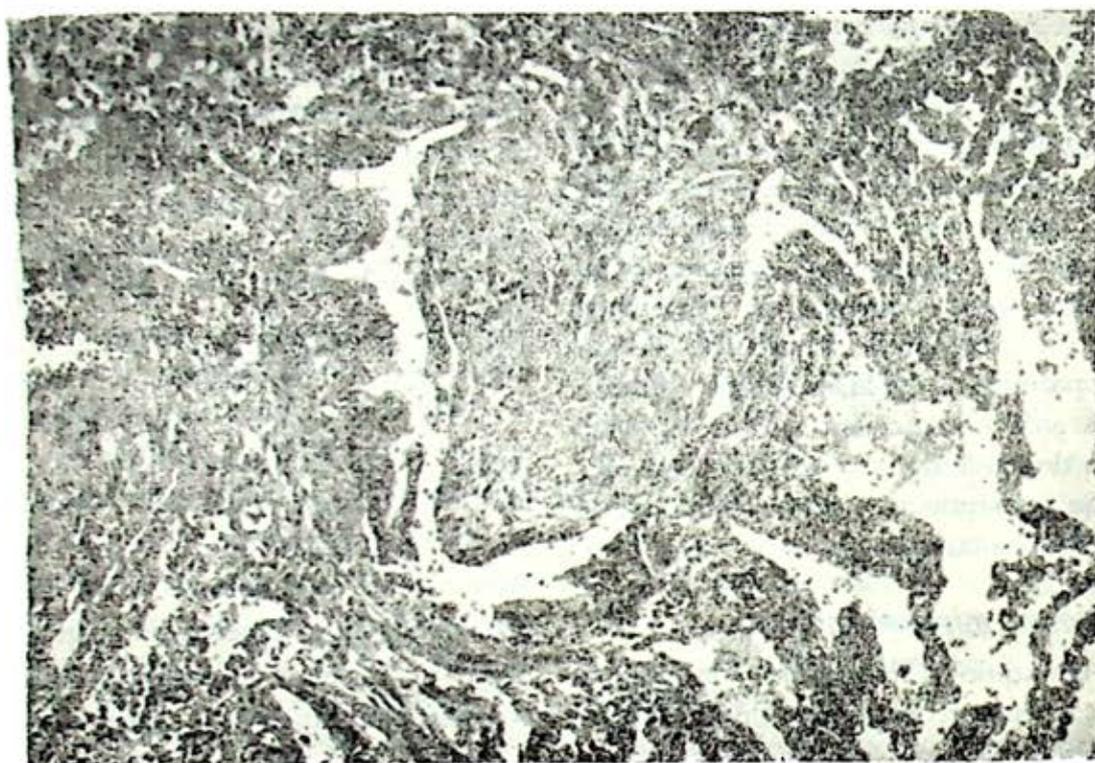


FIG. 2. Bronquiolo terminal estenosado por una masa polipoide de tejido de granulación; debido a esta masa, su luz ha quedado reducida a una simple hendidura. H.E. 400 x.

los alveolos se realiza a partir del epitelio bronquiolar el cual muestra un patrón de crecimiento septal alveolar, similar al del carcinoma bronquiolo-alveolar con el cual puede llegar a ser confundido (figura 3).

Es necesario diferenciar la bronquiolitis obliterante de la "enfermedad de las vías aéreas pequeñas". Esta última forma parte del cuadro obstructivo de la bronquitis crónica, las bronquiectasias y el enfisema.¹ En la enfermedad de las vías aéreas pequeñas el daño aparece en las vías aéreas menores de 2 mm de diámetro y puede ser muy variado: taponés de moco, metaplasia de células caliciformes, exudado inflamatorio (neutrófilos y macrófagos) y estenosis de su luz.^{1,2}

CUADRO CLÍNICO

El lapso entre el contacto con el agente agresor y la presentación de los síntomas es muy variable.¹³ Los síntomas iniciales son dolor torácico y tos incipiente. La severidad de la tos está en relación a la importancia del daño bronquial y del parénquima pulmonar. Durante el primer estadio clínico, puede ocurrir edema pulmonar con o sin esputo hemoptoico. Después de este primer episodio, hay una meseta clínica en la cual los síntomas parecen abatirse o permanecer estacionarios desde unos cuantos días hasta un mes. Sin embargo, después de este período, la disnea reaparece y progresivamente empeora; la tos es más frecuente, aumenta la expectoración y los hemoptoicos son co-

munes; la fiebre, habitualmente de poca monta, aparece por vez primera, el paciente manifiesta evidente dificultad respiratoria y se presenta cianosis que comúnmente continúa progresando hasta la muerte en cuestión de semanas o meses, si se deja transcurrir la historia natural de la enfermedad sin que se administre el tratamiento adecuado.

LABORATORIO

En la biometría hemática se aprecia leucocitosis con más del 80 por ciento de neutrófilos polimorfonucleares; la velocidad de sedimentación globular está muy aumentada. Los exámenes de química sanguínea, general de orina, pruebas funcionales hepáticas, electrólitos y los culti-

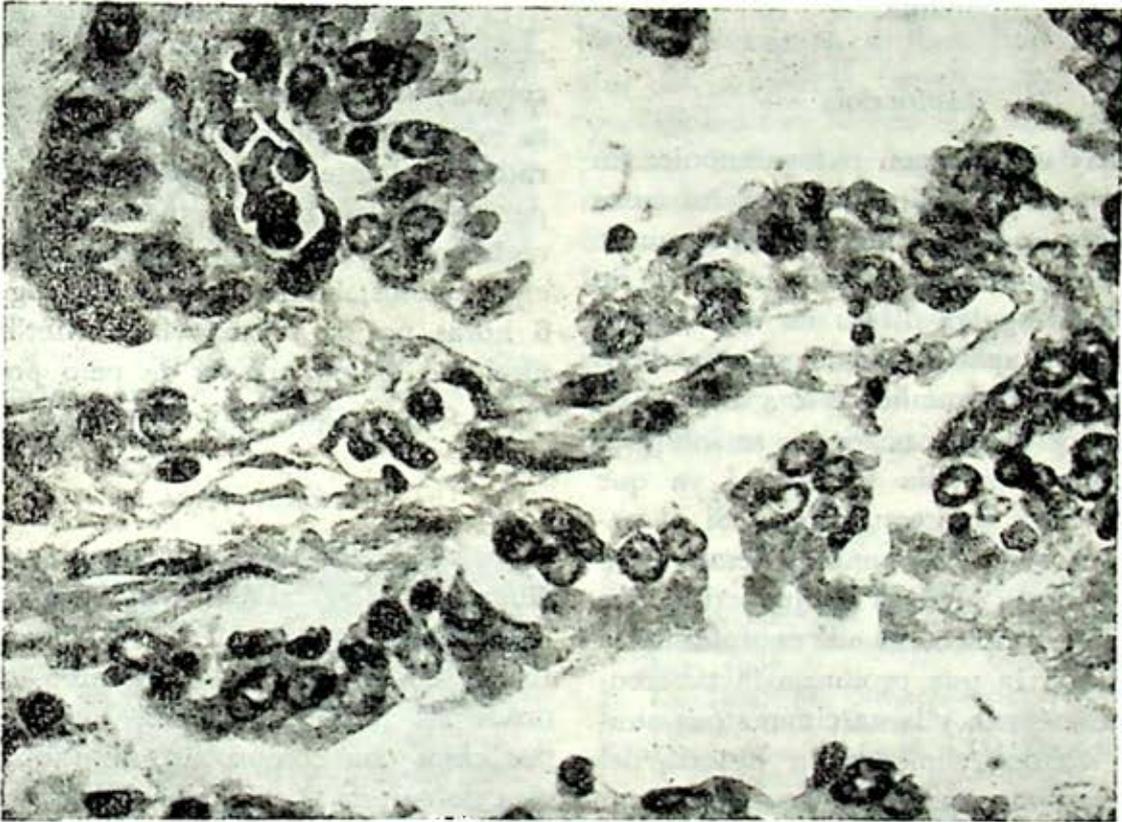


FIG. 3. Septos interalveolares con importante hiperplasia regenerativa a partir del epitelio bronquiolar. Este cambio puede llegar a ser confundido con carcinoma bronquiolo-alveolar. H.E. 400 x.

A la exploración física solo se detectan estertores crepitantes y subcrepitantes además de sibilancias generalizadas espiratorias; por lo demás, no hay ningún otro dato agregado; solo excepcionalmente puede haber frote pleural, cuando la inflamación progresa hacia la periferie.^{2, 4}

vos para hongos, virus y bacterias son negativos. Existe una muy discreta trombocitopenia y las pruebas de protrombina, sangrado y coagulación, se encuentran ligeramente alteradas. Un hallazgo muy significativo es el aumento progresivo del CO_2 arterial paralelo al incremento de

los signos de insuficiencia respiratoria aguda. Las pruebas funcionales respiratorias muestran alteraciones de la función ventilatoria asociadas a un decremento de la capacidad de difusión.^{6, 12} Los problemas más evidentes son obstrucción bronquial, distensión del parénquima pulmonar y disminución de la expansión inspiratoria del pulmón. La broncoscopia solo muestra una mucosa ligeramente enrojecida o con hiperemia.

RADIOLOGÍA

No hay una imagen patognomónica en la bronquiolitis obliterante; en los casos severos, la imagen es de edema pulmonar. Una reacción menos intensa muestra un moteado irregular difuso en ambos pulmones con apariencia de micronódulos que varían en tamaño de 2 a 10 mm de diámetro y que en ocasiones se interpretan como neumonía intersticial ya que algunas veces son confluentes. Si el paciente sobrevive, las sombras desaparecen rápidamente y la regla es que exista una resolución completa. Puede confundirse la imagen con la que producen la tuberculosis hematogena y la carcinomatosis aunque el cuadro clínico y la historia del caso, son claves para descartar estas entidades.^{17, 20, 21}

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos el diagnóstico se hace por el estudio necrópsico y mediante el análisis microscópico de los cortes del pulmón. Sin embargo, en los casos no tan graves, se ha podido realizar biopsia pulmonar, que invariablemente proporciona el diagnóstico preciso.

PRONÓSTICO

Dependerá de la exposición al agente causal y de la susceptibilidad del huésped y deberá individualizarse en cada caso. En términos generales y dadas las dificultades para establecer el diagnóstico, el pronóstico es malo a corto plazo.

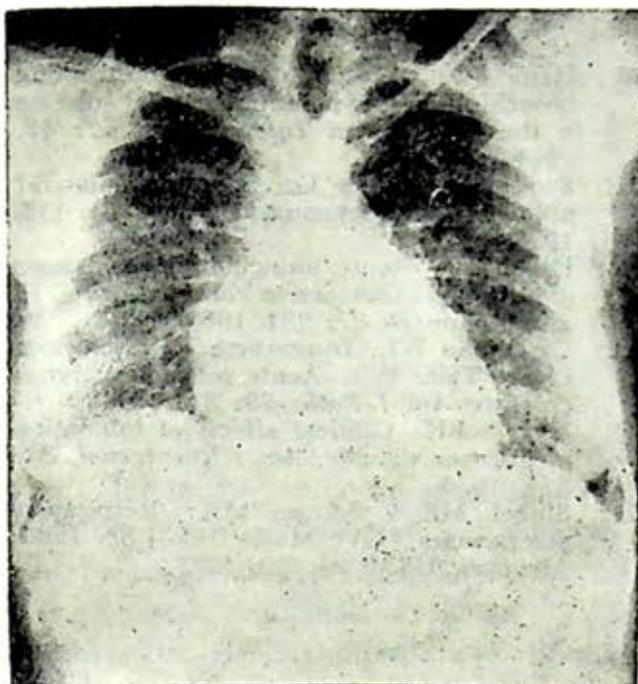
TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático y está dirigido a combatir la insuficiencia respiratoria; no obstante, la base del mismo es evitar la respuesta inflamatoria exagerada, mediante el uso de los esteroides; para lo cual se han recomendado diversos regímenes: Prednisona 16 a 24 mg al día endovenosos; Hidrocortisona 500 mg cada 6 horas por la misma vía o Metilprednisolona 30 mg por kg de peso por día hasta que el paciente se recupere.^{18, 21}

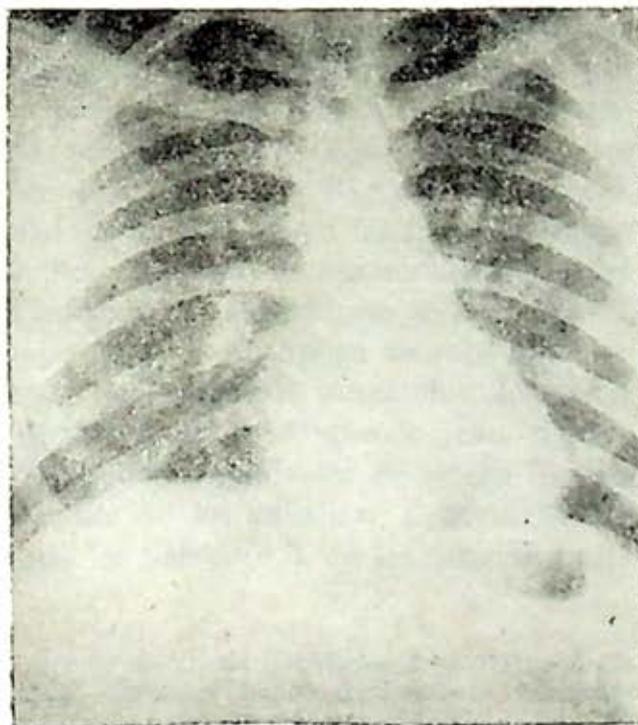
CASUÍSTICA

En el análisis realizado en el archivo clínico del Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional del IMSS, en un período que abarcó los últimos 20 años, tan solo se encontraron dos casos con comprobación histopatológica de certeza. La baja incidencia corrobora la rareza de la entidad; aún cuando debe hacerse notar que la gran mayoría de nuestros pacientes corresponden a una población fundamentalmente adulta. A continuación se presenta una síntesis clínica de ambos casos y la imagen radiológica correspondiente.

Se trató en el primer caso, de una persona del sexo femenino de 48 años de edad, sin antecedentes de importancia quien padecía desde 2 años antes, tos pro-



Figs. 4 y 5. Obsérvense en ambas radiografías micromoteado difuso bilateral que en algunas zonas adquiere la apariencia de micronódulos.



ductiva con esputo mucoso y disnea progresiva y en el segundo de un hombre de 23 años con antecedentes de haber estado en contacto continuo con féculas del maíz durante 2 años y que sufría desde un mes antes, de tos, expectoración, hipertermia y disnea progresiva. Ambos casos fueron negativos a la investigación de bacilos acidoalcohol resistentes en el esputo y a la determinación de la presencia de antígeno aviario; en el segundo enfermo la biopsia escalénica dio resultados negativos. En ambos la determinación de inmunoglobulinas fueron normales y las pruebas funcionales respiratorias mostraron restricción severa con hipoxemia moderada que aumentaba con el ejercicio. La biopsia de lingula demostró la presencia de fibrosis moderada y obliteración bronquiolar en ambos enfermos por lo que el diagnóstico anatómico fue de bronquiolitis obliterante (figuras 4 y 5).

REFERENCIAS

1. Lange W: Ueber eine eigenthümbliche erkrankung der kleinen bronchien and brondiolen. *Dtsch Arch Klin Med*, 70: 342, 1901.
2. La Due, JS: Bronchiolitis fibrosa obliterans. *Arch Intern Med*, 68: 663, 1941.
3. Lowry T y Schuman LM: "Silo-filler's": A syndrome caused by Nitrogen dioxide. *JAMA*, 162: 153, 1956.
4. Baar, HS y Galindo J: Bronchiolitis fibrosa obliterans. *Thorax*, 21, 209, 1966.
5. Löblich HF: Primaire bronchilitis obliterans. *Frankfurt Z Path*, 63, 350, 1952.
6. Wohl MEB y Chernick V: Bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis*, 118: 759, 1978.
7. Epler GR, Snider GL y Gaensler, EA: Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue disease. A posible relationship to the use of Penicillamine. *JAMA*, 242: 528, 1979.
8. McAdams AJ: Bronchiolitis obliterans. *Am J Med*, 19, 327, 1955.
9. Darke CS y Warrack AJN: Bronchiolitis from nitrous fumes. *Thorax*, 13, 327, 1958.

10. Hogg JC, Macklem PT y Thurlbeck WM: Site and nature of air way obstruction in chronic obstructive lung disease. *New Eng J Med*, 278: 1355, 1968.
11. Macklem PT, Thurlbeck WM y Fraser RG: Chronic obstructive disease of the small airways. *Ann Intern Med*, 74: 167, 1971.
12. Lepine CH y Soucy R: La broncho-pneumopathie d'origine toxique. *L'Union Med Canada*, 91: 7, 1962.
13. La Fleche LR, Boivin CH y Leonard CH: Nitrogen dioxide: a respiratory irritant. *Canad Med Ass J*, 84: 1438, 1961.
14. Sishid S y Iwai K: Clinical and pathological studies on diffuse panbronchiolitis and so-called chronic bronchitis. *J Thoracic Dis*, 16: 745, 1978.
15. Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, Davies RJ y Turner WM: Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. *Q J Med*, 46: 427, 1977.
16. Ham JC: Acute infectious obstructing bronchiolitis: A potentially fatal disease in the adult. *Ann Intern Med*, 60: 47, 1964.
17. Swyer P y James G: Case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax*, 8: 133, 1953.
18. Dines DD: Acute bronchiolitis as a cause of chronic obstructive lung disease in adults. *Lancet*, 87: 281, 1967.
19. Castleman WL, Dungworth DL, Schwartz LW y Tyler WS: Acute respiratory bronchiolitis. *Am J Path*, 98: 811, 1980.
20. Nichols BH: Clinical effects of inhalation of nitrogen dioxide. *Am J Roentgenol*, 23: 516, 1930.
21. Shibel ME y Moser MK: Respiratory emergencies. CV Mosby Co, St Louis Missouri, USA, 9: 179, 1977.

LINFADENOPATIA INMUNOBLASTICA CON DAÑO PULMONAR

ESTANISLAO C. STANISLAWSKI*

LA LINFADENOPATÍA inmunoblástica es una entidad parecida al linfoma, descrita recientemente, la cual se caracteriza por una proliferación difusa de inmunoblastos, células plasmáticas, linfocitos y pequeños vasos sanguíneos en los ganglios linfáticos, asociada a daño sistémico; algunos casos cursan con daño pulmonar¹ y con cierta frecuencia existe hipocomplementemia y angeítis.^{2, 3}

ETIOLOGÍA

Se desconoce la etiología de la linfadenopatía inmunoblástica; sin embargo, se piensa que se debe a la proliferación no neoplásica del sistema inmunológico humoral (linfocitos B),⁴ tal vez relacionado a un defecto en las funciones reguladoras del sistema inmunológico celular (linfocitos T reguladores y linfocitos T supresores).⁵ En apoyo de esta hipótesis están los hallazgos inmunohistológicos y ultraestructurales^{6, 7} que indican que la proliferación celular es de origen B y los estudios de los linfocitos T circulantes^{1, 8} y de los linfocitos T en los ganglios linfá-

uticos⁶ que demuestran que en esta entidad existe una severa depresión del sistema inmunológico celular, corroborada por una respuesta de anergia ante diversas pruebas cutáneas.^{2, 5, 8} Se ha sugerido que la reacción puede deberse a una respuesta a ciertas drogas^{2, 5} o a algún virus.⁶ Debido a la similitud morfológica que existe entre los ganglios linfáticos de los pacientes con linfadenopatía inmunoblástica y los ganglios linfáticos de pacientes estimulados antigénicamente, como la linfadenitis postvacunal⁹ y la mononucleosis infecciosa,¹⁰ se piensa que los pacientes con linfadenitis inmunoblástica pueden ser hiperreactores anormales a algún antígeno desconocido.

La hipocomplementemia y la angeítis sugieren la existencia de complejos inmunes circulantes capaces de provocar las manifestaciones clínicas de la linfadenopatía inmunoblástica. Tal vez no se trate de una enfermedad específica, sino de un síndrome donde la linfadenopatía constituye una parte inespecífica de una respuesta hiperinmune ante un antígeno desconocido. Existen informes en la literatura⁴ y ha sido nuestra experiencia también, de que algunos pacientes con linfadenopatía inmunoblástica pueden

* Hospital de Cardiología y Neumología. Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

evolucionar a sarcoma inmunoblástico, el cual es una neoplasia que se ha observado que puede presentarse en individuos con algunas alteraciones inmunológicas.¹¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La entidad se presenta entre los 29 y 92 años, con una media de 57. El 70% de los pacientes se encuentran entre la sexta y la séptima décadas de la vida. Nuestra experiencia consta de 6 casos, dos hombres y 4 mujeres cuyas edades fluctuaron entre los 58 y los 69 años. Clínicamente tanto nuestros pacientes como los reportados en la literatura^{4, 5} cursan con: 1) manifestaciones generales, tales como astenia, adinamia, anorexia mialgias, artralgias, sudoración, fiebre y pérdida de pesos; 2). Adenomegalias generalizadas o regionales (de predominio cervical o supraclavicular) con hepato y esplenomegalia; 3) erupción cutánea máculo papular que puede acompañarse de prurito; y 4) manifestaciones hematológicas, tales como gammopatía policlonal y anemia hemolítica. En muchos aspectos es un cuadro que puede recordar un linfoma, una angeítis sistémica o una reacción ante algún medicamento. Algunos pacientes cursan con daño pulmonar¹ y con cierta frecuencia puede existir hipocomplementemia y angeítis^{2, 3}. Cuatro de nuestros seis pacientes cursaron con severas manifestaciones pulmonares (v. gr., tos, disnea, cianosis, derrame pleural) y dos de ellos presentaron hipocomplementemia y angeítis pulmonar. Algunos pueden evolucionar a una forma de linfoma conocida como sarcoma inmunoblástico,⁴ como aconteció en uno de nuestros enfermos.

LABORATORIO

La inmensa mayoría de los pacientes cursan con anemia, que en algunos casos es de tipo hemolítico con prueba de Coombs positiva. Puede haber leucocitosis de hasta 30,000 con grados variables de eosinofilia. Algunos pacientes pueden mostrar linfocitos plasmocitoides e inmunoblastos circulantes. Puede existir trombocitopenia por secuestro esplénico demostrable por el estudio con cromio 51. Las pruebas de VDRL, anticuerpos antinucleares, células LE y factor reumatoide son negativas. Todos los pacientes cursan con hipergammaglobulinemia policlonal que en el 50% de los casos es de IgG, IgM e IgA y sólo en forma excep-

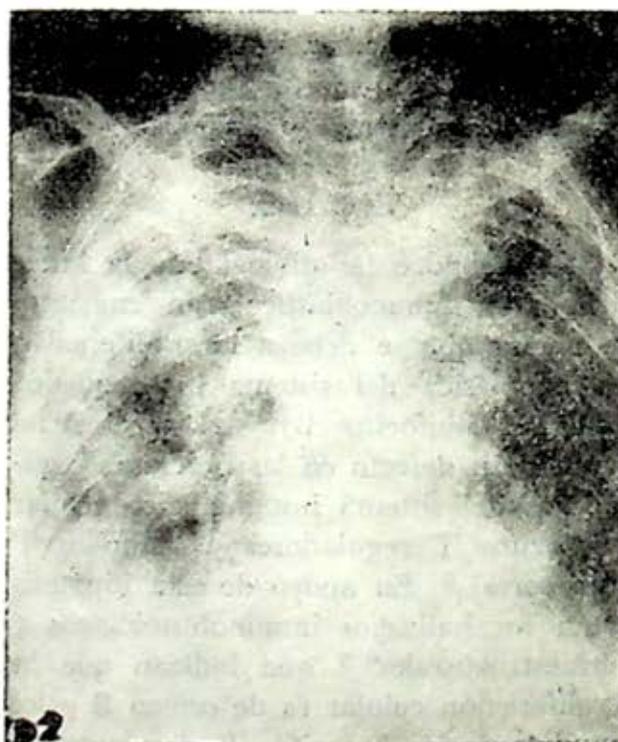


FIG. 1. Infiltrados reticulo-nodulares bilaterales por daño pulmonar secundario a linfadenopatía inmunoblástica asociada a lesiones multinodulares bilaterales debidas a tuberculosis broncogénica. Paciente con linfadenopatía inmunoblástica que evolucionó a sarcoma inmunoblástico.

cional es exclusivamente de IgM. Puede existir proteinuria de Bence-Jones y elevación de aglutininas frías. El 50 al 75% muestra hipocomplementemia incluidos los componentes C₃, C₄ y complemento total. Las pruebas cutáneas con tuberculina, coccidioidina, histoplasmina, candidina, DNCB, etc., son negativas, lo que indica anergia.

RADIOLOGÍA

Cuando la linfadenopatía involucra al pulmón, como lo hizo en cuatro de nuestros seis pacientes, la imagen radiográfica del tórax revela infiltrados reticulares o

reticulonodulares bilaterales (figura 1) de predominio basal asociados a derrame pleural bilateral. En el 50% de los casos existe importante adenomegalia hiliar y mediastinal.

MEDICINA NUCLEAR

La gammagrafía pulmonar revela múltiples defectos de captación y los estudios de hígado y bazo muestran crecimiento difuso de dichos órganos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Todos nuestros pacientes fueron estudiados por biopsia ganglionar y pulmo-

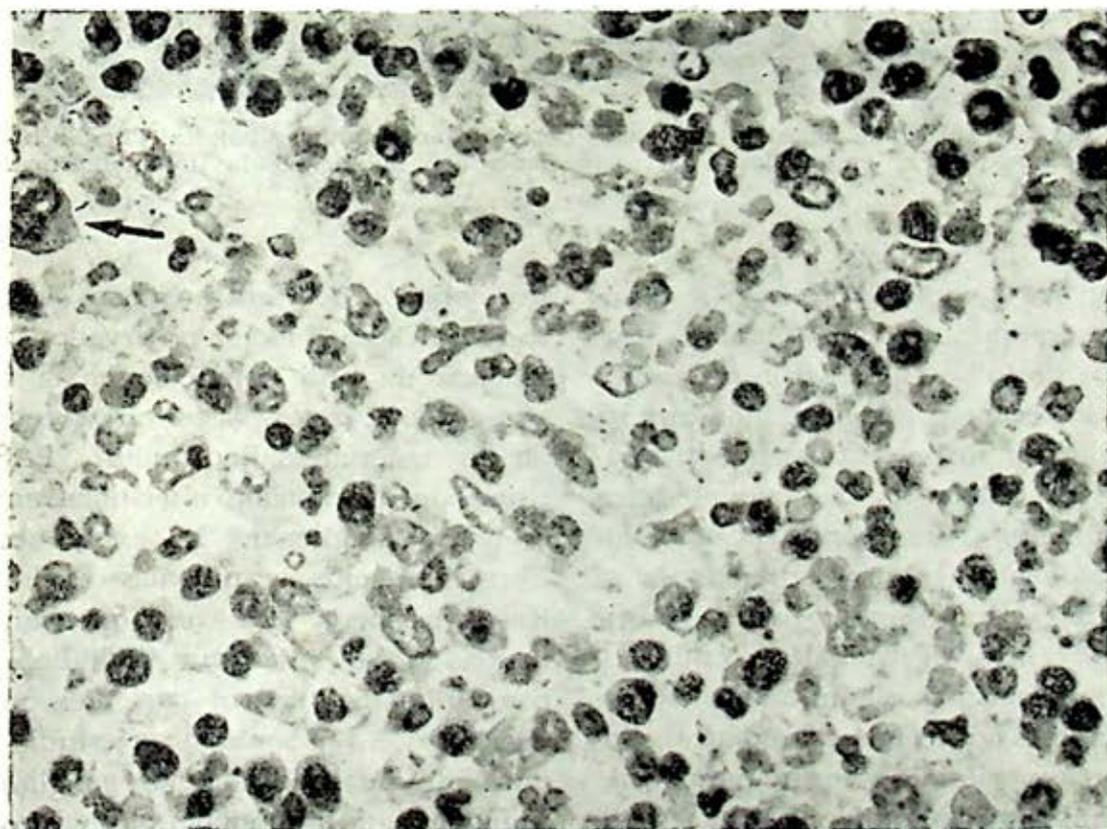


FIG. 2. Ganglio linfático con sarcoma inmunoblástico el cual muestra infiltrado monomórfico de células plasmocitoides con citoplasma anfófilo de bordes irregulares. núcleos grandes con dos o tres nucleolos brillantes. Se aprecia pleomorfismo nuclear y algunas células binucleadas (flecha). H.E. 400 x.

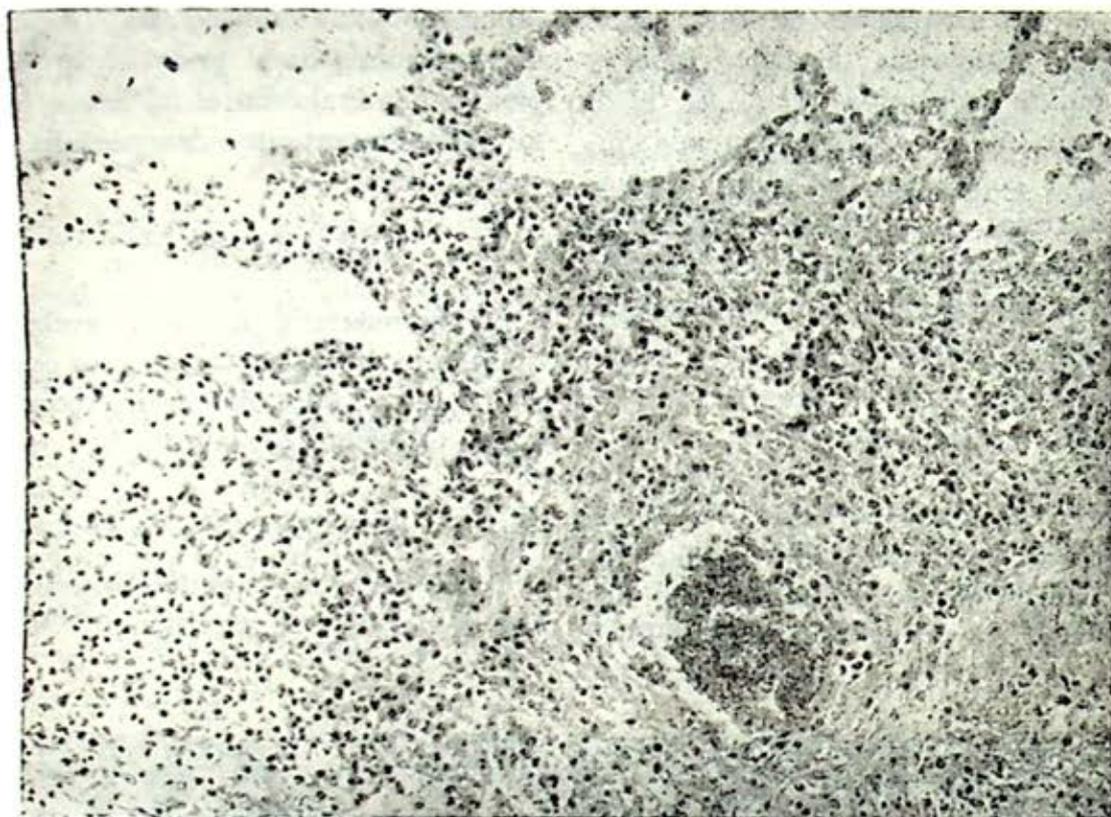


FIG. 3. Infiltrado septal interalveolar, perivascular y vascular por linfocitos, células plasmáticas e inmunoblastos en un paciente con linfadenopatía inmunoblástica. H.E. 25 x.

nar y en los dos que fallecieron se practicó estudio postmortem completo. Los hallazgos de todos ellos fueron muy similares a los reportados en la literatura.¹⁻⁶

Ganglios linfáticos Los ganglios linfáticos en la linfadenopatía inmunoblástica son voluminosos y de consistencia ahulada. Histológicamente su arquitectura se encuentra perdida aunque pueden existir algunos centros germinales residuales. Existe proliferación celular mixta a base de inmunoblastos, células plasmáticas, linfocitos plasmocitoides y un número variable de linfocitos bien diferenciados. Aquellos pacientes que cursaron con eosinofilia pueden mostrar eosinófilos en el tejido ganglionar. Se aprecia una importante

proliferación de vasos pequeños, altamente ramificados y mejor observados con las técnicas de PAS y retículo en la región paracortical; estos vasos están rodeados de un material hialino, amorfo PAS positivo, de distribución intersticial en todo el tejido ganglionar. No existe necrosis, fibrosis, angeítis, granulomas o células de Reed-Sternberg. Los casos que han evolucionado a sarcoma inmunoblástico como uno de nuestros pacientes que falleció y que fue sometido a estudio postmortem, muestran algunos ganglios con linfadenopatía inmunoblástica y otros con sarcoma inmunoblástico el cual se caracteriza por la proliferación monomórfica de células plasmocitoides de gran tama-

ño, con citoplasma anfófilo y pironinofílico de bordes irregulares y núcleos grandes, ovals, con finacromatina pálida y dos a tres nucleolos brillantes (figura 2).

Hígado y bazo. El hígado y el bazo muestran un infiltrado similar al ganglionar a base de linfocitos, células plasmáticas y células plasmocitoides. En los casos complicados con sarcoma inmunoblástico, el infiltrado celular es a base de linfocitos inmunoblásticos voluminosos similares a los descritos en los ganglios.

Pulmones. Los pacientes con linfadenopatía inmunoblástica asociada a daño pulmonar, muestran moderado a severo infiltrado septal e intersticial a base de

linfocitos, células plasmáticas e inmunoblastos (figura 3). Algunos casos como cuatro de nuestros seis enfermos, cursan con infiltrado celular tanto en arterias musculares como en arteriolas y algunas venas (figura 4) sin asociarse a necrosis de la pared del vaso afectado. Los casos que evolucionan a sarcoma inmunoblástico revelan infiltrado celular intersticial y vascular muy similar al observado en los ganglios linfáticos (figuras 5 y 6).

EVOLUCIÓN

El curso de la linfadenopatía inmunoblástica es habitualmente progresivo con

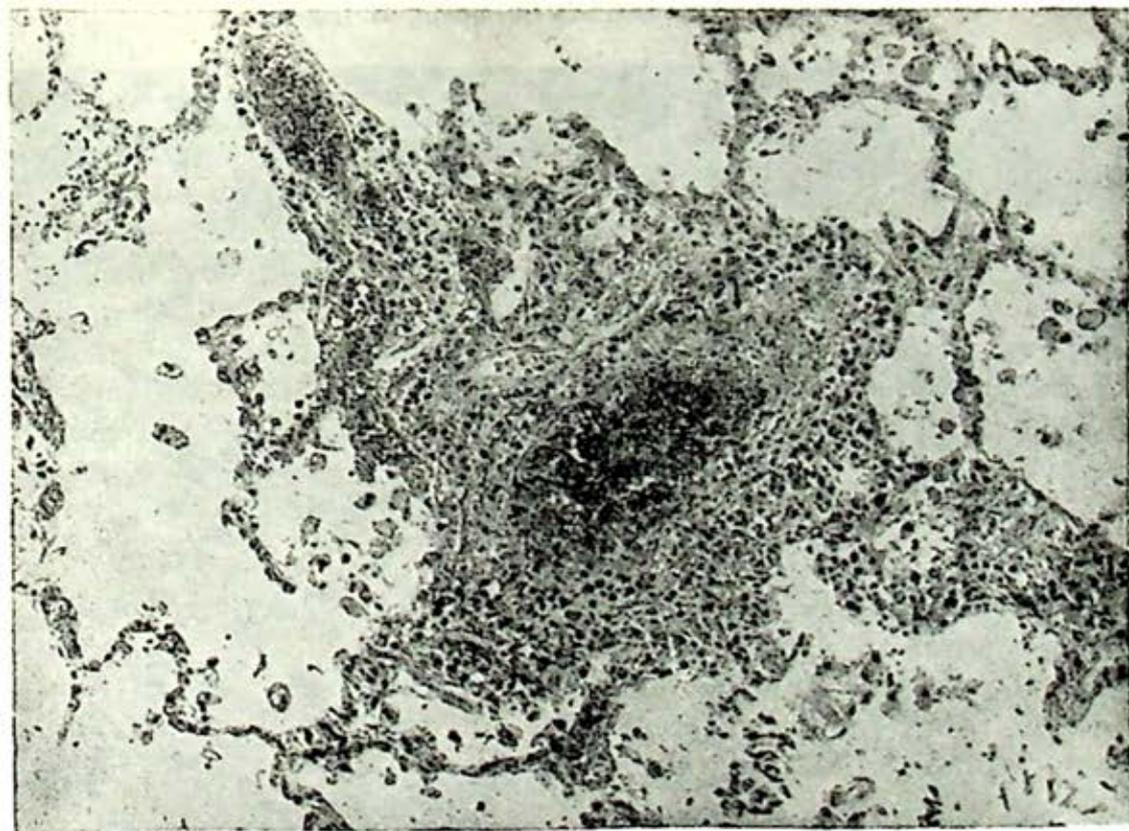


FIG. 4. Arteria muscular de pequeño calibre con denso infiltrado en su pared a base de linfocitos, células plasmáticas e inmunoblastos sin necrosis fibrinoide, en un paciente con linfadenopatía inmunoblástica, H.E. 300 x.

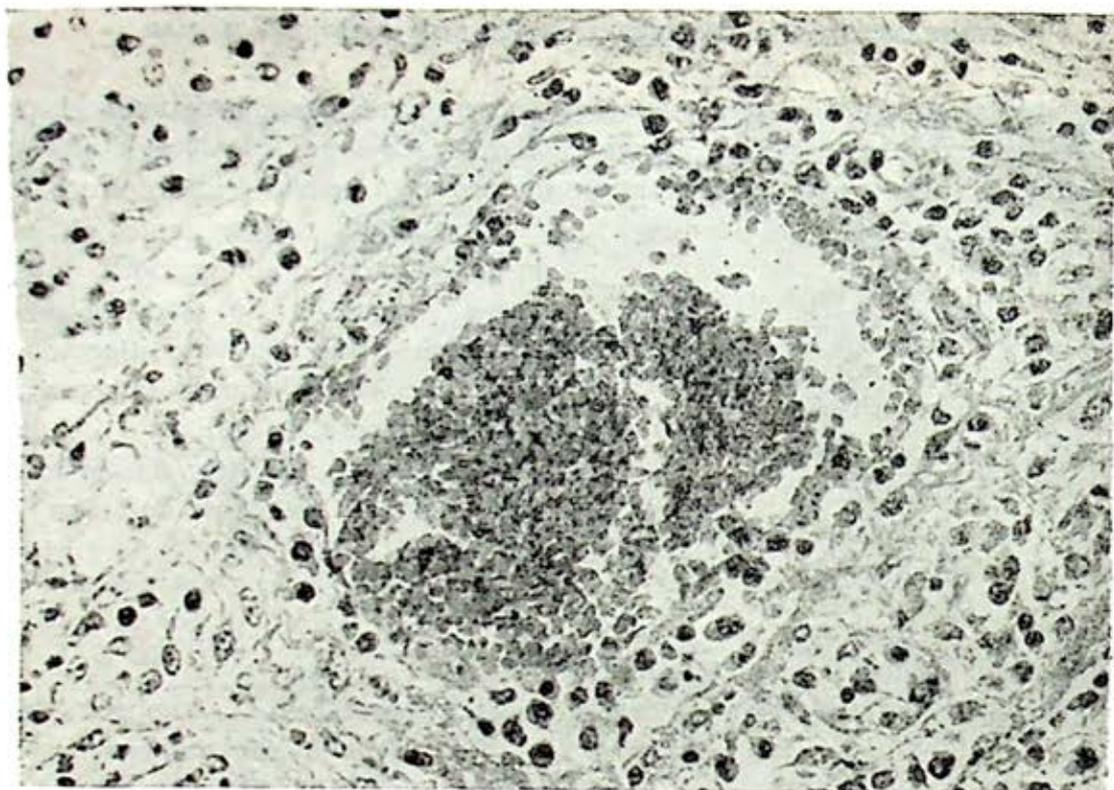


FIG. 5. Arteriola pulmonar con infiltración de su pared por células de sarcoma inmunoblástico, sin necrosis fibrinoide. H. E. 400 x.

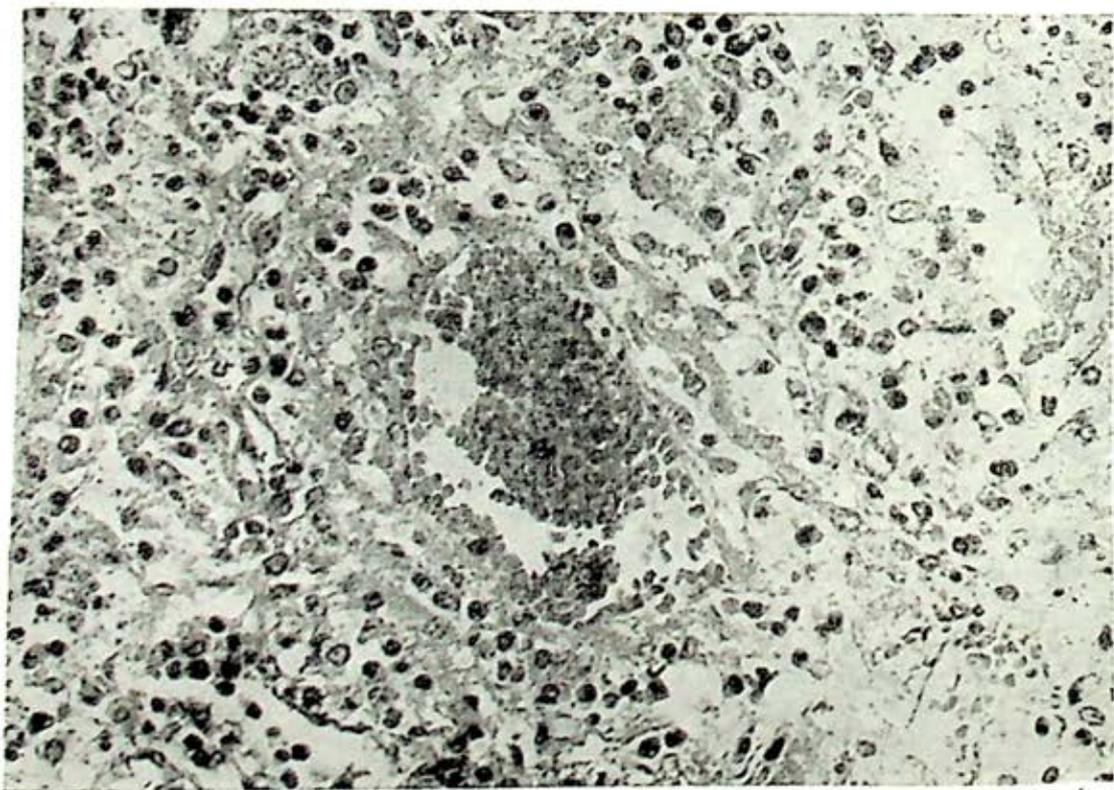


FIG. 6. Arteriola pulmonar con infiltrado a base de linfocitos y células plasmocitoides de gran tamaño con citoplasma anfófilo y pleomorfismo nuclear en un paciente con sarcoma inmunoblástico. H. E. 400 x.

una sobrevida media de 15 meses.^{4, 6} Dos de nuestros pacientes fallecieron a los 13 y los 21 meses de evolución, respectivamente, sin haber recibido tratamiento específico para esta entidad. Uno murió de insuficiencia renal por obstrucción extrínseca de los ureteros por grandes masas ganglionares y otro, el que evolucionó a sarcoma inmunoblástico, falleció por silicotuberculosis pulmonar cavitada con amplia diseminación broncogena y linfohematogena. Los 4 pacientes restantes continúan vivos con una evolución de 2 a 26 meses. En la literatura se reportan remisiones espontáneas, cursos de lenta evolución con remisiones y exacerbaciones, cursos complicados con daño sistémico de predominio cardíaco y cerebral y evolución a sarcoma inmunoblástico.^{1, 2, 4, 5}

TRATAMIENTO

Existe buena respuesta tanto a los esteroides como a las drogas citotóxicas,⁵ recientemente se han reportado buenos resultados con el empleo de levamisol.⁸ Como los resultados son muy similares con los esteroides y las drogas citotóxicas, se sugiere emplear tratamiento de soporte y corticoides con el objeto de evitar las posibles complicaciones de la terapia citotóxica.

REFERENCIAS

1. Iseman MD, Schwartz MI y Stanford RE: Interstitial pneumonia in angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Ann Int Med*, 85: 752, 1976.
2. Schultz DR y Yunis AA: Immunoblastic Lymphadenopathy with mixed cryoglobulinemia. A detailed case study. *N Eng J Med*, 292: 8, 1975.
3. Weisenburger D, Armitage T y Dich F: Immunoblastic lymphadenopathy with pulmonary infiltrates, hypocomplementemia and vasculitis. *Am J Med*, 83: 849, 1977.
4. Lukes RJ y Tindle BH: Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin disease. *N Eng J Med*, 292: 1, 1975.
5. Frizzera G, Moran EM y Rapaport H: Angio-immunoblastic lymphadenopathy. Diagnosis and clinical course. *Am J Med*, 59: 803, 1975.
6. Palutke M, Khilanani P y Weise R: Immunologic and electromicroscopic characteristics of a case of immunoblastic lymphadenopathy. *Am J Clin Pathol*, 65: 929, 1976.
7. Valdés AJ y Blais OM: Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. Immunohistologic and ultrastructural studies. *Am J Clin Pathol*, 66: 551, 1976.
8. Bensa JC, Faure J, Martin H: Levamisole in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Lancet*, 1: 1081, 1976.
9. Harsock JR: Postvaccinial lymphadenitis. Hyperplasia of lymphoid tissue that stimulates malignant lymphoma. *Cancer*, 21: 632, 1968.
10. Tindle BH, Parker JW y Luckes RL: "Reed Sternberg cells" in infectious mononucleosis? *Am J Clin Pathol*, 58: 607, 1972.
11. Lukes RJ y Collins RD: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*, 34: 1488, 1974.

GROSS D, LADD HW, RILEY EJ, ET AL:
*The effect of training on strength and
endurance of the diaphragm in quadri-
plegia.* Am J Med, 68: 27, 1980.

Se hicieron electromiogramas diafragmáticos para detectar fatiga diafragmática en seis cuadripléjicos crónicos, mientras respiraban durante diez minutos en contra de resistencia inspiratoria; se hicieron determinaciones funcionales pulmonares variadas al empezar, 8, 12 y 16 semanas después de entrenamiento muscular suficiente para producir cambios electromiográficos de fatiga. Se concluye que los cuadripléjicos están predispuestos al desarrollo de fatiga de los músculos inspiratorios debido a disminución de la fuerza muscular y de entrenamiento, y que el entrenamiento aumenta la fuerza y protege en contra de la fatiga.

NEUMONIA LIPOIDEA

OCTAVIO NARVÁEZ P.,* MARIO MEJÍA M.* Y ESTANISLAO
C. STANISLAWSKI*

DEFINICIÓN

SE DENOMINA neumonía lipoidea a la acumulación de lípidos en el pulmón, de origen endógeno o exógeno. La acumulación endógena de lípidos incluye un grupo de enfermedades poco comunes y deficientemente estudiadas como la neumonitis por colesterol, la proteinosis alveolar, la enfermedad por acúmulo de lípidos y la lipogranulomatosis diseminada que son entidades enteramente diferentes en su naturaleza, de las formas exógenas. Estas últimas son más frecuentes y tienen una etiopatogenia mejor conocida, por lo que nos referiremos primordialmente a este grupo, en el curso de esta descripción.

La neumonía lipoidea fue descrita por primera vez por Laughlen en 1925 en un adulto y tres niños. Ikeda en 1937 demostró que la neumonía lipoidea en el niño era diferente de la forma adulta desde el punto de vista patológico ya que en esta última, se desarrolla una lesión de tipo tumoral que desde entonces se denominó parafinoma. Petersson en 1938 estudió el efecto de diferentes aceites ins-

tilados en los pulmones, confirmando que la lesión era esencialmente una respuesta macrofágica con fagocitosis de las gotas de aceite.^{1, 2}

ETIOPATOGENIA

El aceite mineral es sin lugar a dudas el agente ofensor más frecuentemente implicado en el origen de la enfermedad.³ Una gran variedad de condiciones clínicas predisponen a la aspiración crónica del aceite, por ejemplo: el uso del aceite mineral como laxante, en los niños que tienen trastornos de la deglución o en personas ancianas que sufren constipación; asimismo, se presenta en pacientes que tienen disfagia y trastornos neurológicos asociados, divertículos esofágicos o acalasia.^{4, 5} Se han involucrado también a las suspensiones de metanamina que contienen aceite de ricino hidrogenado.⁶ En La India por la costumbre local de untar aceite de ajonjolí en la boca de los bebés, se han reportado un sinnúmero de casos de neumonía lipoidea infantil.⁷ Las gotas nasales oleosas causaron un gran número de casos, razón por la cual fueron retiradas del comercio.⁸ Se han descrito también granulomas difusos inters-

* Hospital de Cardiología y Neumología.
Centro Médico Nacional, IMSS.

ticiales como resultado de la inhalación de vapores aceitosos; este diagnóstico se basó en la presencia de un patrón reticular al estudio radiológico que presentaron 12 de 19 hombres expuestos a gotas de aceite mineral en el enfriamiento de láminas de acero.⁸

En Guyana se ha descrito la enfermedad en los nativos fumadores de tabaco negro, al cual le agregan aceite mineral y vaselina para aromatizarlo y humedecerlo. Estas personas presentan imagen radiológica de compromiso intersticial lo cual se identificó en 56 individuos o sea en el 19.6 por ciento del total de fumadores; las biopsias pulmonares que se efectuaron en estos pacientes, revelaron la presencia de fibrosis in-

tersticial y vasculitis con grandes depósitos de lípidos rodeados de material amorfo negro.⁹ El personal que participa en la limpieza de los aeroplanos con vapores aceitosos ha sido objeto de algunos reportes referentes a esta entidad.¹⁰

Este tipo de neumonitis aspirativa es particularmente frecuente en niños ya que son más lábiles y propensos a la aspiración de material lipóideo de sus biberones con leche a la cual se le agregan aceites animales ya que éstos son hidrolizados por las lipasas pulmonares formándose ácidos grasos libres que inducen una reacción inflamatoria severa en el pulmón, a diferencia de los aceites vegetales que son emulsificados y expectorados con facilidad. Los macrófagos "car-

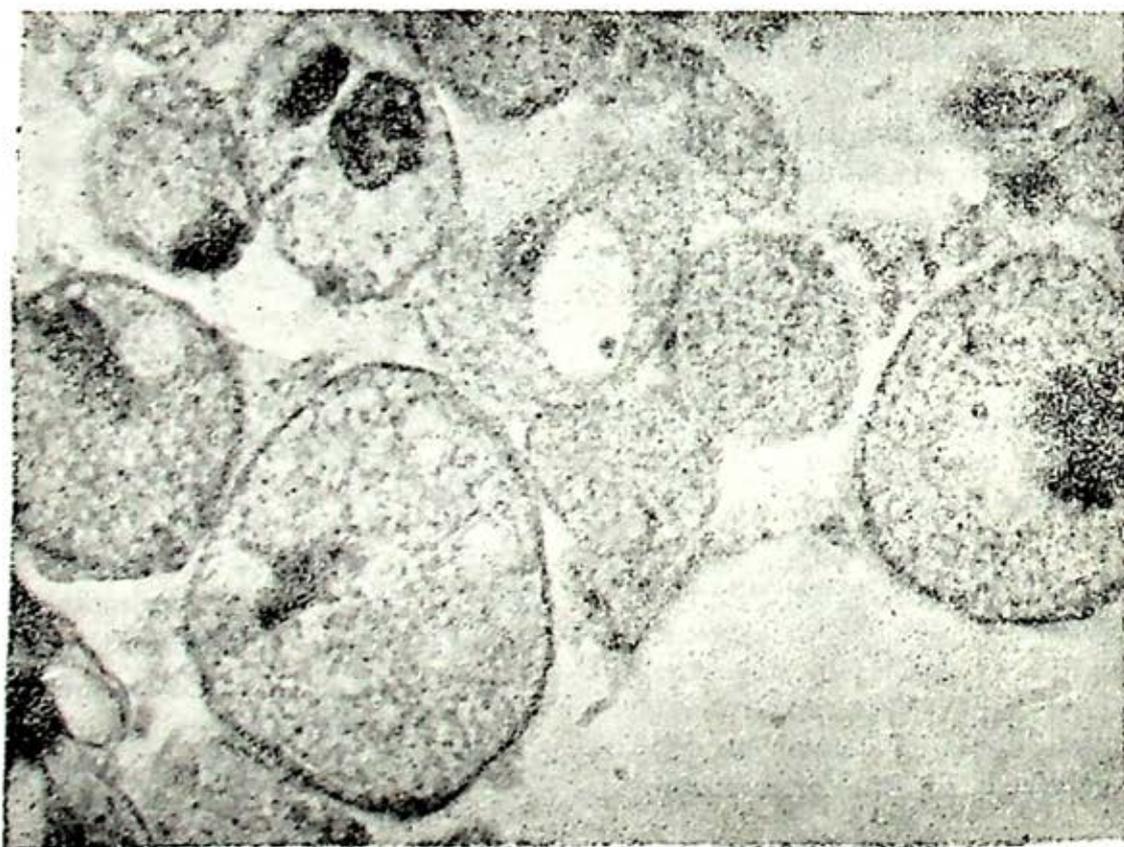


FIG. 1. Macrófagos intra-alveolares con abundante citoplasma espumoso rico en lípidos. H. E. 600 x.

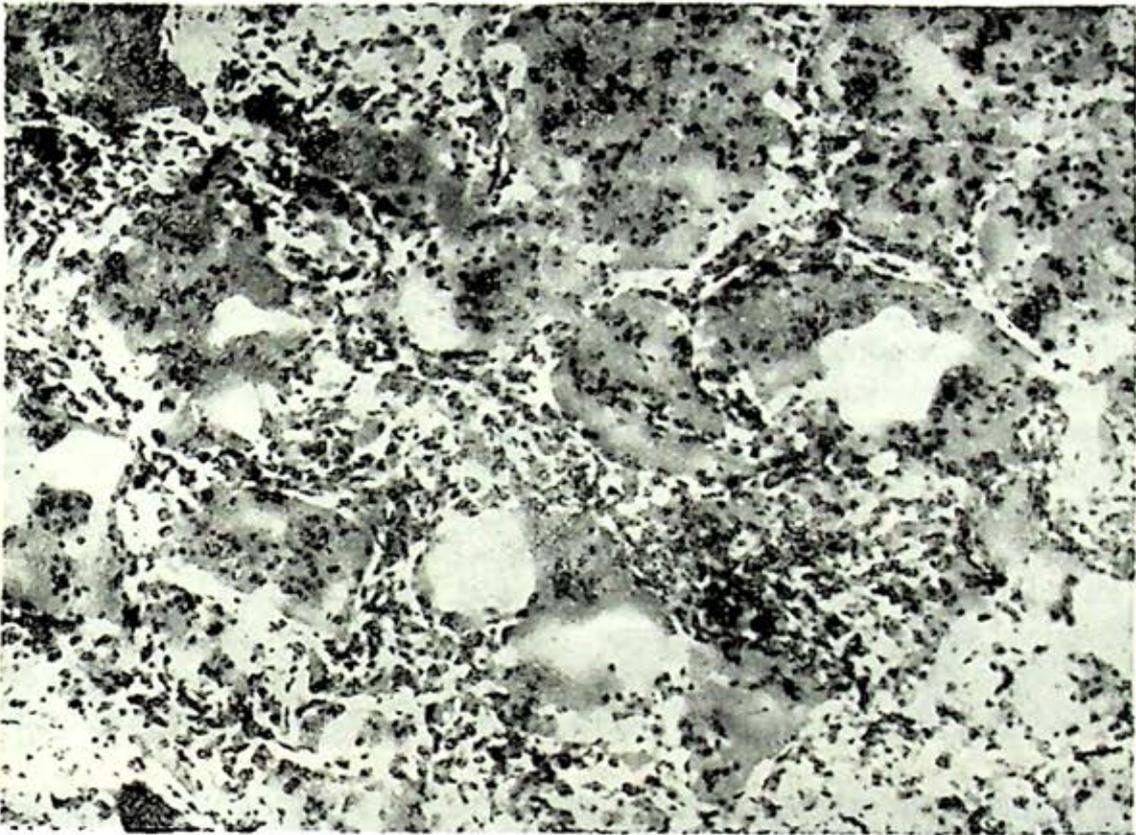


FIG. 2. Macrófagos intra-alveolares con citoplasma rico en lípidos positivos con el rojo-oleoso (de color gris) con abundantes células gigantes multinucleadas. Rojo Oleoso, 250 x.

gados" de lípidos se hallan frecuentemente asociados a la ingestión y aspiración de los catárticos o gotas oleosas; pero también se han descrito otros medicamentos como causales de esta respuesta, tales como la cloroquina, el triparanol y el thiomalato sódico, incluso se ha observado esta respuesta en algunos fumadores de tabaco y marihuana.¹¹

La parafina líquida y los aceites minerales producen las respuestas pulmonares más severas; le siguen los aceites y grasas de origen animal como el aceite de hígado de bacalao, el aceite de hígado de mero, leche crema y los aceites vegetales como el aceite de ricino y el aceite de semilla de amapola, parecen ser menos dañinos. Los pulmones en estos casos

muestran una neumonía intersticial difusa con un gran número de macrófagos que contienen pequeñas gotas de aceite tanto en los espacios intersticiales como en forma libre en los alvéolos y bronquiolos.

Otras complicaciones poco usuales de los aceites iodados de uso diagnóstico, incluyen la persistencia de infiltrados después de la realización de una broncografía con "lipiodol" y las alteraciones funcionales pulmonares asintomáticas después de los linfangiogramas con "ethiodol", que se caracterizan por disminución transitoria de la capacidad de difusión, disminución del volumen sanguíneo capilar y disminución de la distensibilidad pulmonar.¹²

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se describirán en este capítulo los hallazgos patológicos de la neumonía lipoi-dea verosimilmente de origen exógeno, y los de la neumonitis crónica de tipo co-lesterol, de origen endógeno.

Neumonía lipoi-dea. Alteraciones ma-croscópicas y microscópicas. La neumonía por broncoaspiración de material li-poi-dea puede clasificarse¹³ en cuatro eta-pas, de acuerdo a la evolución de los cambios histológicos.

Etapas 1. Se observa fundamentalmen-te en los infantes alimentados con leche. El daño inicial consiste en bronconeumonía hemorrágica en las zonas declives del pulmón, donde fue a depositarse el lípido

aspirado en forma accidental. El lípido presente en el tejido pulmonar, induce una respuesta inflamatoria a base de neu-trófilos y macrófagos con la aparición de algunas células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño. Sobre estos cam-bios puede sobrevenir una infección bac-teriana con subsecuente bronconeumonía supurativa.

Etapas 2. Incrementa el número de ma-crófagos y células gigantes en los al-véolos. Los macrófagos son espumosos con vacuolas en su citoplasma posi-tivas con el rojo oleoso (figuras 1 y 2). Los septos intraalveolares se se aprecian engrosados con regenera-ción epitelial, depósito de fibras retí-culares e infiltrado de células inmunológicas

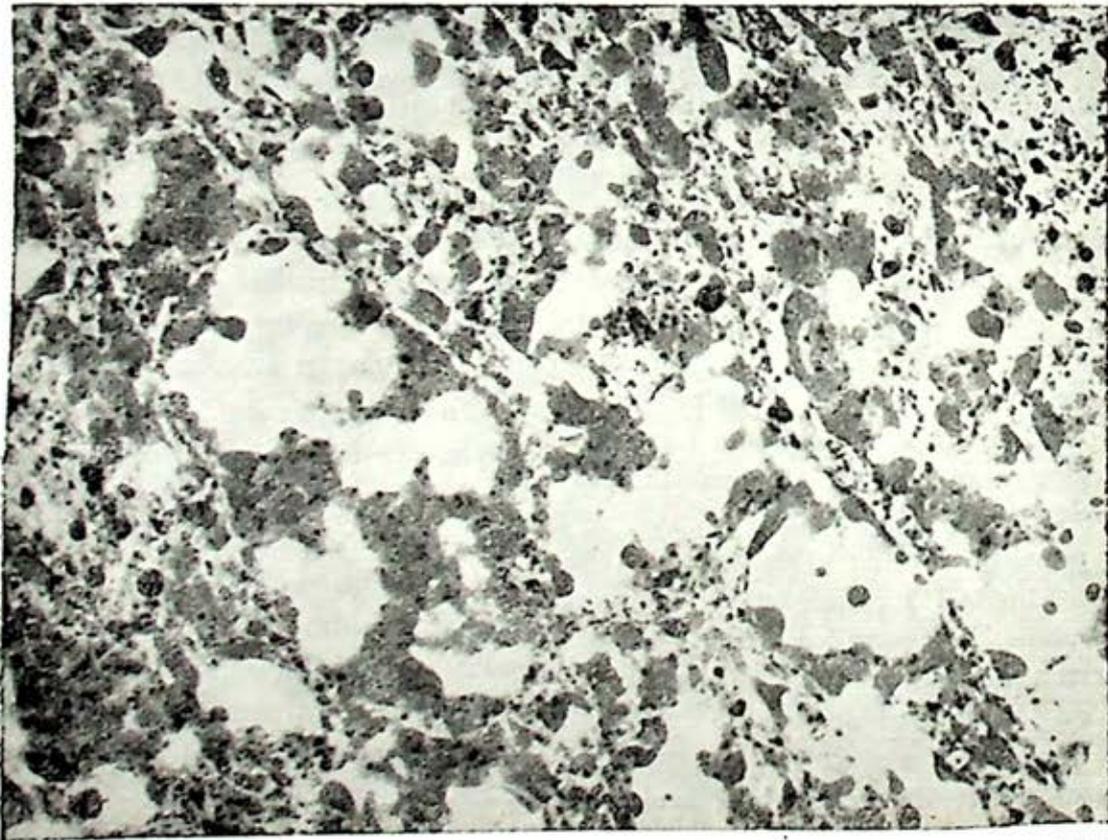


FIG. 3. Alveolos ocupados por abundantes macrófagos de citoplasma vacuolado rico en lípidos. H. E. 400 x.

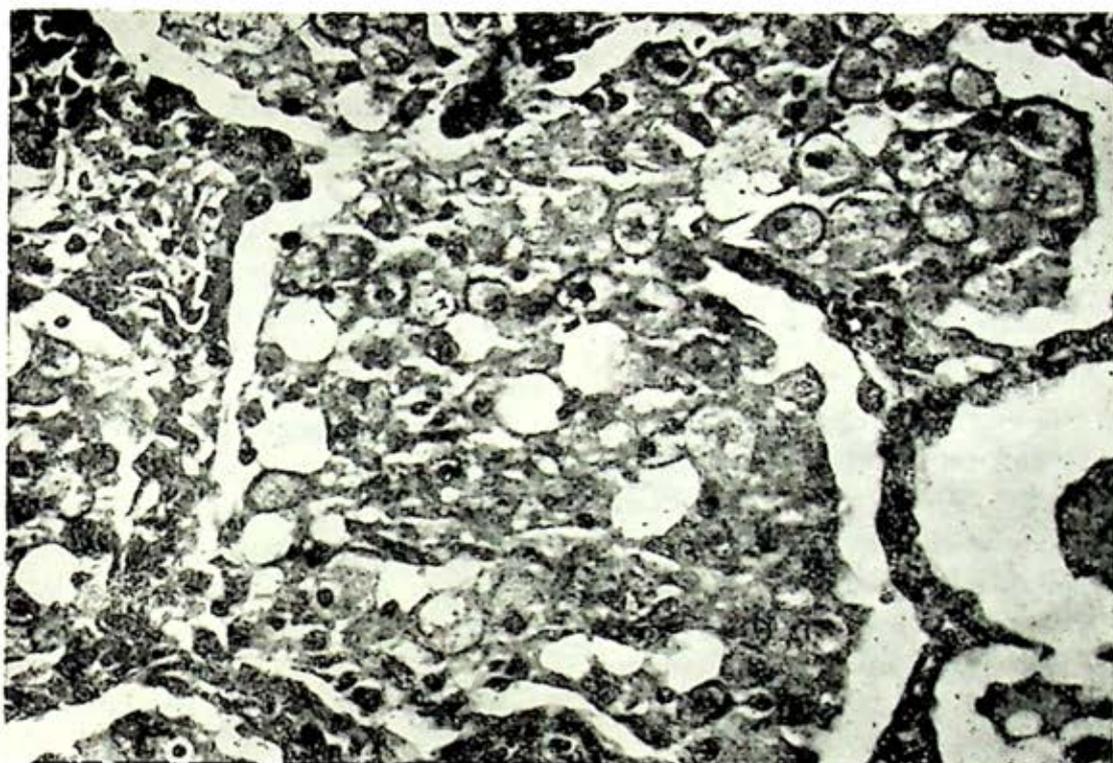


FIG. 4. Alveolos con abundantes macrófagos cuyo citoplasma muestra material lípido rojo-alcoso positivo (de color gris) y células gigantes multinucleadas. Rojo-Olcoso, 250 x.

(linfocitos y células plasmáticas). Los vasos arteriales y venosos menores de 300 micras muestran engrosamiento de la media y de la íntima; fundamentalmente en esta última por la presencia de lípidos y de arteritis obliterante. Los bronquiolos se encuentran relativamente respetados en esta etapa.

Etapa 3. Existe pérdida de la arquitectura alveolar normal por destrucción y fibrosis de los septos interalveolares. En lo que resta de la luz alveolar existen granulomas ricos en lípidos. Los vasos ahora muestran severo engrosamiento de la pared por fibrosis que se extiende desde la íntima hasta la adventicia con fragmentación de las fibras elásticas y musculares de la media. Los bronquiolos se aprecian ectásicos con destrucción de los

componentes musculares y elásticos de sus paredes.

Etapa 4. El aspecto es el de un pulmón terminal con esclerosis de todas las estructuras; aún pueden identificarse colecciones de lípidos dentro de las masas de colágena. Los vasos se encuentran totalmente ocluidos y son difíciles de reconocer por sus fibrosis.

Neumonitis crónica de tipo colesterol. Alteraciones macroscópicas. Los pulmones muestran importante engrosamiento pleural con adherencias fibrosas a la parilla costal. El tejido afectado se aprecia retraído, fibroso, firme, con puntillaje amarillento de hasta 5 mm de diámetro. Los septos interlobulillares y el tejido peribronquial se aprecian engrosados y fibrosos. Las vías aéreas se encuentran

permeables con inflamación de la mucosa.

Alteraciones microscópicas. Los cambios iniciales consisten en infiltrado intersticial alveolar peribronquial y perivascular por células inmunológicas sin células inflamatorias (neutrófilos) y presencia intraalveolar de grandes cantidades de macrófagos espumosos (figura 3) ricos en material rojo oleoso positivo (figura 4) y sudanofílico birrefringente (figura 5) positivo a la prueba de Schultz para colesterol y ésteres de colesterol. El análisis químico del contenido total de lípidos del tejido lesionado, revela ser hasta de 90 veces mayor que el contenido de colesterol de un pulmón normal;

sin embargo, hasta el momento se desconoce el origen de dicho colesterol.

Posteriormente, los macrófagos se fragmentan liberando su contenido lipoproteico (figura 6), lo que ocasiona daño alveolar con subsecuente reepitelización y depósito de fibras reticulares y finalmente de fibras colágenas (figura 7). En las etapas finales el tejido pulmonar es reemplazado por tejido fibroso. Aparte de los cambios parenquimatosos descritos, existe periarteritis y endarteritis con estenosis y obstrucción de los vasos afectados. El epitelio bronquial revela metaplasia escamosa y metaplasia de células caliciformes.

Se desconoce el origen de este padecimiento, sin embargo, recuerda los cam-

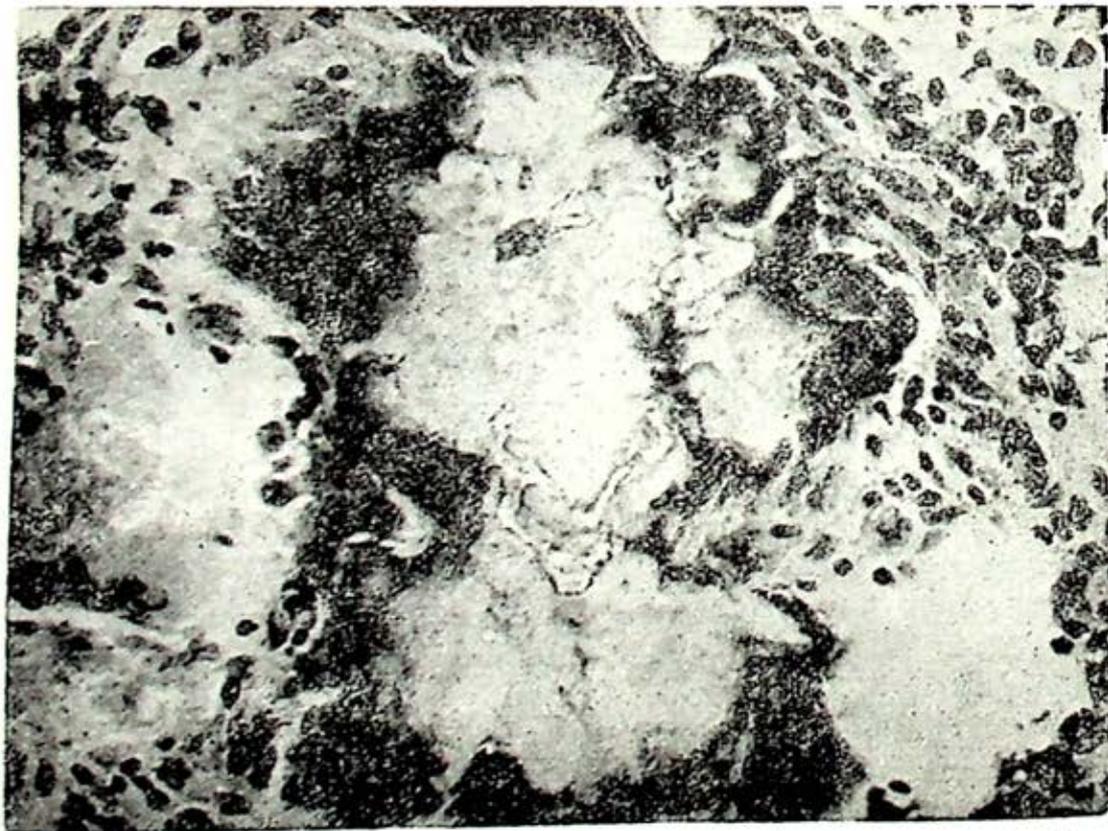


FIG. 5. Colección de material pulmonar sudanofílico birrefringente (de blanco) positivo a la prueba de Schultz para colesterol y ésteres de colesterol. Sudan III. 400 x.



FIG. 6. Macrófagos intra-alveolares. uno de los cuales se aprecia fragmentado liberando su contenido lipoprotéico. H. E. 600 x.

bios observados en el tejido pulmonar distal a una obstrucción bronquial. En esta entidad no hay obstrucción bronquial ni se ha identificado a algún agente bacteriano, micótico o viral responsable de los cambios. Se ha sugerido que puede deberse a una reacción pulmonar de hipersensibilidad.¹³ La presencia de áreas con aspecto de infarto en la neumonitis crónica de tipo co'esterol, similares a las que se encuentran en la granulomatosis alérgica, parecen apoyar este concepto. Sin embargo, diversos estudios experimentales sugieren que se trata de un trastorno en el metabolismo del colesterol.¹⁴ En un caso de nuestra experiencia, la paciente mejoró de su cuadro respiratorio, al sustituirle el cojín

de la cama de pluma de pato por uno de poliuretano; sin embargo, la paciente también cursa con obesidad extrema e hipercolesterolemia.¹⁵

RADIOLOGÍA

El patrón radiológico "típico" es el de una consolidación alveolar y dependiendo de la cantidad de material oleoso aspirado, las imágenes variarán desde áreas confluentes extensas, a sombras acinares aisladas. Como se refirió anteriormente, el aceite es tomado de los espacios aéreos por los macrófagos alveolares que pasan al espacio intersticial del pulmón por lo que en esta etapa de la enfermedad se desarrolla un patrón radiológico de tipo intersticial.

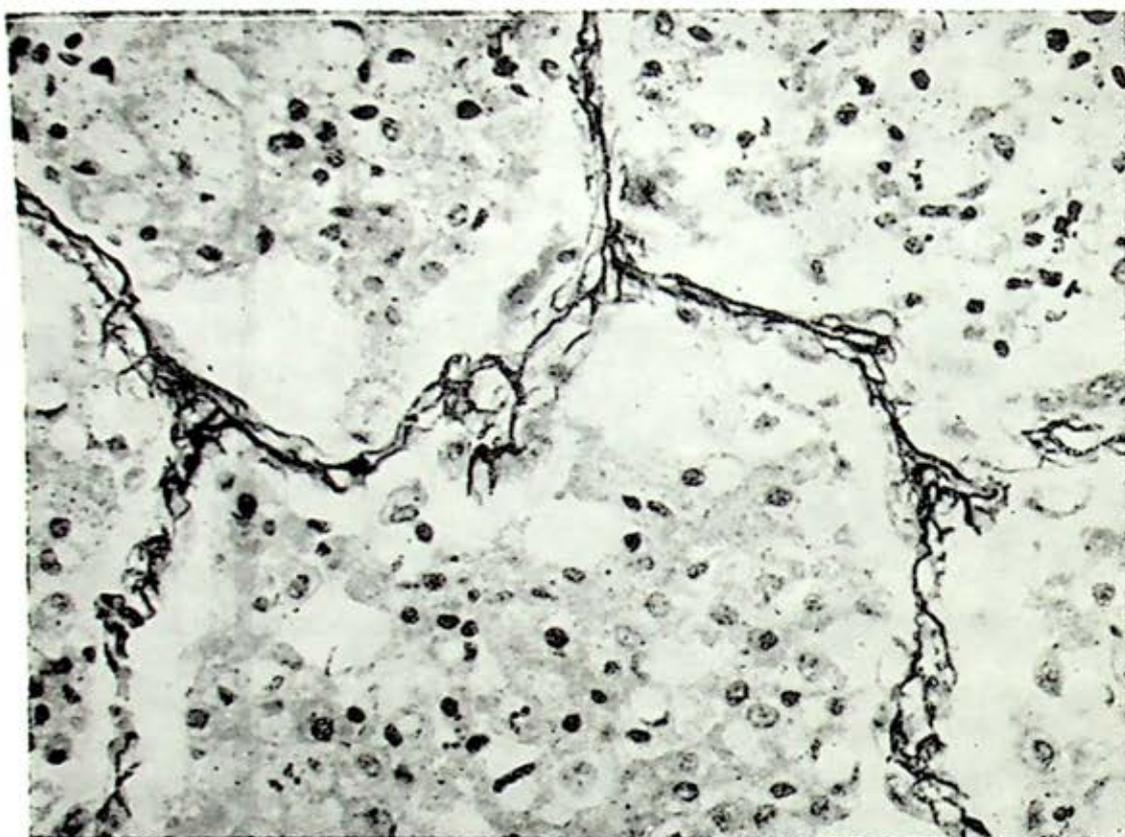


FIG. 7. Alveolos ricos en macrófagos cargados de lípidos y septos interalveolares engrosados con proliferación de fibras reticulares. Foot's 300 x.

A pesar de que el cuadro radiológico es cambiante, su forma más común muestra consolidaciones homogéneas de uno o más segmentos, en la mayoría de los casos localizados en los lóbulos inferiores, pero también en las zonas medias y ocasionalmente con delimitación segmentaria. El área de consolidación puede variar en tamaño y ser hasta de varios centímetros de diámetro con márgenes pobremente definidos, que en ocasiones se asemeja a un carcinoma de tipo broncogénico periférico con predominio en las partes declives del pulmón y ocasionalmente en lóbulo medio y lingula. Se

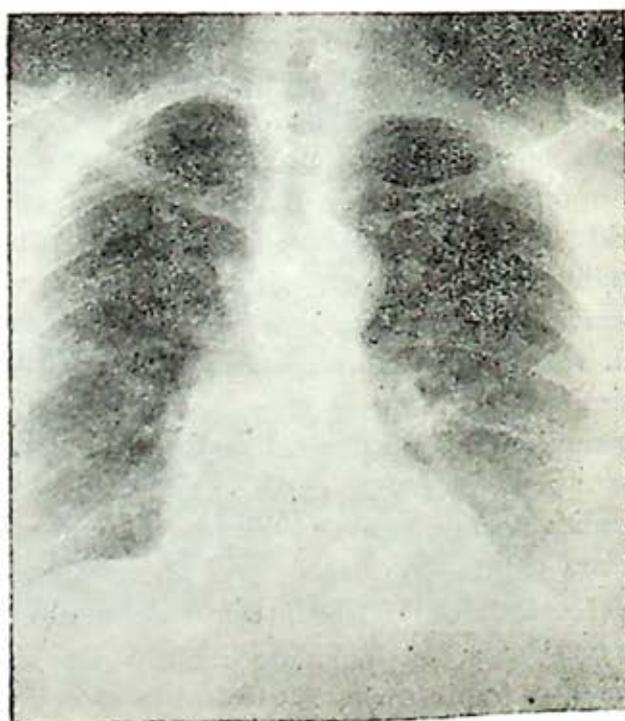


FIG. 8. Tele P. A. de tórax con imagen radiada bilateral a partir del hilio pulmonar.

observan también líneas radiadas que emanan de estas zonas periféricas y que están producidas por engrosamiento de los septos interlobares debido a la permeación linfática ocasionada por los macrófagos; edema perilinfático, infiltración celular y fibrosis (figuras 8, 9 y 10).

En los pacientes debilitados que están permanentemente en posición de decúbito, el compromiso pulmonar es más frecuente en los segmentos superiores de los lóbulos inferiores o en los segmentos posteriores de los lóbulos superiores.

La suspensión del factor causal puede producir una respuesta lenta, pero gradual de las imágenes radiológicas; raramente se asocia a calcificaciones a pesar de la larga evolución y muy raramente el proceso agudo produce cavitación pulmonar.^{16, 17}

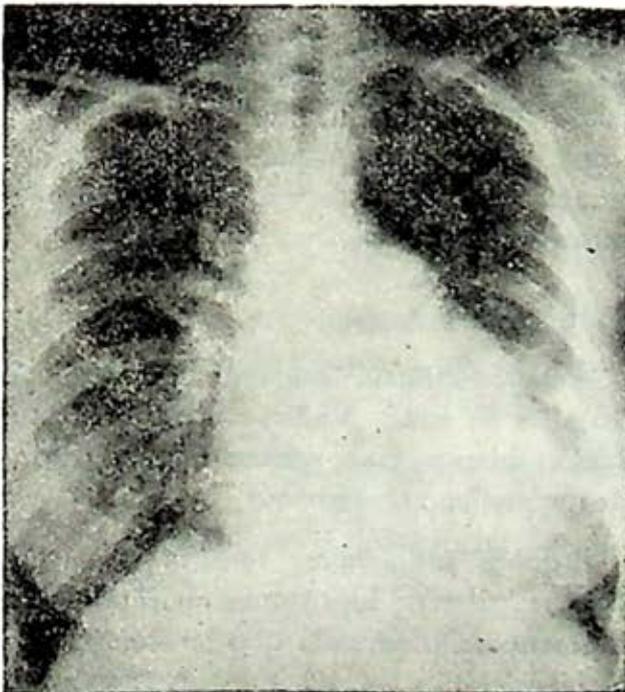


FIG. 9. Cardiomegalia importante, imagen nodular fina y radiada bilateral, con algunas calcificaciones.

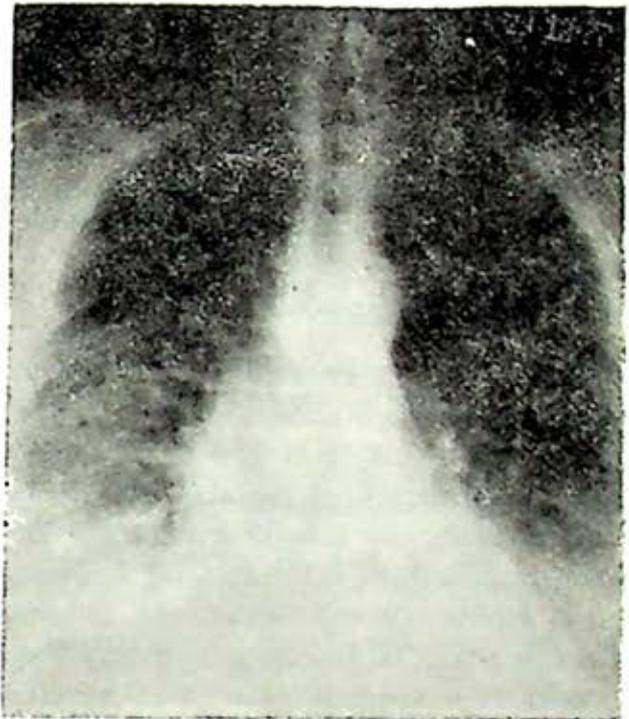


FIG. 10. Imágenes acinonodulares basales bilaterales de predominio del lado derecho con calcificaciones hiliares y en el parénquima pulmonar de diverso tamaño.

CUADRO CLÍNICO

En la mayoría de los casos el proceso es completamente asintomático y la anomalía se descubre al tomar una radiografía de tórax; algunos pacientes se quejan de tos crónica y dolor de tipo pleural. Deberá sospecharse la enfermedad, frente a una historia de exposición a sustancias oleosas, particularmente si existe enfermedad esofágica asociada. Si la aspiración ha sido considerable y es de larga evolución, eventualmente se desarrollará una fibrosis pulmonar y cor pulmonale secundario.^{6, 12, 17, 18}

LABORATORIO

El hallazgo de macrófagos cargados de gotas de grasa en la expectoración de los pacientes, apoya el diagnóstico; aunque

de ninguna manera este hallazgo es exclusivo de esta entidad, ya que se puede encontrar en personas normales. En el caso de las neumonías lipoideas de origen endógeno, se reporta la existencia de hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia.

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax no es concluyente en el diagnóstico de esta entidad; sin embargo, unida al uso de sustancias o a trastornos en el metabolismo de los lípidos, suele ser más orientadora.¹⁷ Deberá realizarse la búsqueda de lipófagos en el esputo o bien, por aspiración broncoscópica de la lesión pulmonar. Para confirmar el diagnóstico se requiere efectuar biopsia pulmonar a cielo abierto. Es frecuente que el diagnóstico de esta entidad se establezca por el patólogo en piezas que se le haya remitido con el diagnóstico de carcinoma broncogénico.¹⁶⁻¹⁸

TRATAMIENTO

Tiene dos modalidades de abordaje dependiendo del caso que se trate. Según el trabajo de Guidry,² las indicaciones para la resección de granulomas de aceite mineral, están pobremente definidas en la literatura; sin embargo, lo más importante durante el acto quirúrgico, es establecer el diagnóstico diferencial con carcinoma broncogénico.^{5, 16}

Existen datos para pensar que al retirar el factor desencadenante, el granuloma lipoidico tiende a estabilizarse y algunos reportes sobre el uso exitoso de la terapia esteroide comprobado por biopsia pulmonar, pre y posoperatoriamente en periodos de 6 meses.¹⁹

La experiencia quirúrgica en este padecimiento ha demostrado que al planearse la cirugía conservadora como segmentectomía o lobectomía, estas pueden convertirse en la mesa de operaciones en cirugías más extensas al encontrarse compromiso hilar o parenquimatoso no sospechado; por ello se recomienda que el procedimiento quirúrgico se realice exclusivamente en los pacientes altamente sintomáticos con enfermedad localizada.

La otra opción corresponde al tratamiento médico con terapia esteroidea el cual estará indicado en aquellos casos con enfermedad difusa bilateral que tienda a la progresión, a pesar de la supresión del factor causal y con empeoramiento de las pruebas funcionales respiratorias en su seguimiento clínico periódico.

CASUÍSTICA

En el análisis realizado en el Archivo Clínico del H.C.N. del C.M.N. en un periodo de 20 años, se encontraron dos casos de neumonía lipoidea exógena y uno de neumonía endógena; a continuación se presenta un resumen de los mismos.

Caso clínico 1

Historia clínica. Paciente femenino de 46 años de edad; 5 años con tos, expectoración blanquecina, pleurodinia y disnea de pequeños esfuerzos.

Pruebas funcionales respiratorias. Patrón restrictivo; hipoxemia en reposo con hipercapnia moderada que se acentúa con el ejercicio.

Laboratorio. BAAR negativos; inmunoglobulinas normales.

Procedimientos diagnósticos. Biopsia de piel y músculo normales; biopsia de la llingula con granuloma de reacción a cuerpo extraño, con cristales de colesterol y macrófagos con lípidos.

Antecedentes patológicos. Ocho años de aplicación de gotas nasales oleosas vaso constrictoras por tratamiento debido a sinusitis crónica.

Diagnóstico. Neumonía lipoidea exógena.

Caso clínico 2

Historia clínica. Paciente femenino de 34 años de edad; 4 años con tos, expectoración mucosa y disnea progresiva.

Pruebas funcionales respiratorias. Patrón restrictivo, hipoxemia discreta y disminución de la distensibilidad pulmonar.

Laboratorio. Colesterol y perfil de lípidos normales.

Procedimientos diagnósticos. Biopsia de la llingula con depósito de triglicéridos.

Diagnóstico. Neumonía lipoidea idiópática.

Caso clínico 3

Historia clínica. Paciente femenino de 51 años de edad; 8 años con tos, expectoración mucoide y disnea progresiva.

Pruebas funcionales respiratorias. Patrón restrictivo, hipoxemia que se acentúa con el ejercicio y disminución de la distensibilidad.

Laboratorio. Inmunoglobulinas normales. Hipertrigliceridemia.

Otros procedimientos diagnósticos. Endoscopia que sólo reveló traqueobronqui-

tis. Biopsia de la llingula con depósito de triglicéridos.

Diagnóstico. Neumonía lipoidea endógena.

REFERENCIAS

1. Sundberg RH: Evaluation of Lipid Pneumonia. *Dis Chest*, 36: 594, 1959.
2. Corrin B: Cholesterol in the lung of heavy cigarettes smoker. *Thorax*, 33 (5): 565, 1978.
3. Guidry LD: Pulmonary resection for mineral oil granulomas. *Ann Surg*, 150: 67, 1959.
4. Weill H: Early Lipoid Pneumonia. *Am J Med*, 43: 932, 1967.
5. Bryan CS: Adenocarcinoma of the lung with chronic mineral oil-pneumonia. *Am Rev Resp Dis*, 99: 272, 1969.
6. Leading Article. Lung disease caused by drugs. *Br Med J*, 3: 729, 1969.
7. Balakrishnan S: Lipoid pneumonia in infants and children in South India. *Br Med J*, 4: 329, 1973.
8. Editorial. Hazards of mineral oil mists. *Lancet*, 2: 967, 1970.
9. Neumonitis por lípidos. C.M.N.A. 1135ss, 1976.
10. Rotaghi R: Lipid pneumonia; case report. *Clin Notes Resp Dis*, 3: 11, 1979.
11. Hruban Z, Slesers A, Aschenbrenner I: Pulmonare intra-alveolar histiocytosis induced by drugs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 26: 72, 1973.
12. Fishman PA: Pulmonary Diseases and Disorders. *Mc Graw-Hill Inc*, 1: 707, 1980.
13. Spencer H: Inhalation Lipoid Pneumonia. In: Pathology of the Lung. 3a ed WB Saunders Co Philadelphia, Toronto. 1977 pág 468.
14. Fienberg R: Chronic pneumonitis of cholesterol type. *Amer J Path*, 29: 913, 1953.
15. Oppenheimer EH and Guild HG: Abnormal cholesterol metabolism in chronic pneumonitis of cholesterol type. *Bull Johns Hopk Hosp*, 88: 101, 1960.
16. Kershishian JM: Lipoid pneumonia review. Report of a case of carcinoma occurring within an area of lipoid pneumonia. *Ann Thorac Surg*, 7: 231, 1969.
17. Genereaux GP: Lipids in the lung; radiologic and pathologic correlations. *Br Med J*, 4: 329, 1973.
18. Borrie J: Paraffinoma of lung: lipoid pneumonia. *Thorax*, 28: 214, 1973.
19. Ayzavian LF: Diffuse lipoid pneumonitis treated with prednisone. *Am J Med*, 43: 930, 1967.

WEISS RB, MUGLIA FM: *Cytotoxic drug-induced pulmonary disease: Update 1980*. Am J Med, 68: 259, 1980.

Una gran cantidad de agentes citotóxicos pueden producir neumonitis intersticial, alveolitis y fibrosis pulmonar. Entre ellas: bleomicina, busulfan, metrotexate, carmustina, semustina, mitomicina, clorambucil, zinostatina, ciclofosfamida, melfalan, mostaza de uracilo, procarbamina y 6-mercaptopurina. El efecto de las drogas aumenta por sinergismo entre ellas y con irradiación torácica, local o total. También hay sinergismo entre algunas de estas drogas y altas concentraciones de oxígeno en el aire inspirado. El diagnóstico precoz del problema y la suspensión del agente causal son el mejor tratamiento; en algunos, los esteroides pueden disminuir las anomalías pulmonares, pero la muerte por hipoxia es frecuente. Se buscan análogos de la bleomicina con menor potencial tóxico sobre los pulmones.

SINDROME DE GOODPASTURE

ESTANISLAO G. STANISLAWSKI M.* Y ANTONIO PADUA*

ESTE PADECIMIENTO se caracteriza por cursar con hemorragia pulmonar difusa, hemosiderosis y fibrosis intersticial difusa asociada a glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP).

Este síndrome se presenta en individuos mayores de 16 años y predomina en el sexo masculino en proporción de 7 a 1. De los cuatro casos que hemos estudiado, tres correspondieron al sexo masculino y sus edades fluctuaron entre los 10 y los 48 años.

ETIOPATOGENIA

Se desconoce su causa, sin embargo, toda parece indicar que se trata de un proceso autoinmune con la presencia de anticuerpos circulantes dirigidos contra la membrana basal alveolar y glomerular.¹ Este hallazgo se correlaciona con el depósito lineal de IgG a lo largo de las membranas basales alveolar y capilar, lo cual sugiere que un mismo anticuerpo antimembrana basal es el responsable de dañar tanto al pulmón como al riñón.^{1,2} Estudios recientes han revelado: 1) los anticuerpos antimembrana basal alveolar y glomerular obtenidos de estos pacientes son capaces de provocar nefritis en los

monos;¹ 2) los anticuerpos antimembrana basal van dirigidos contra el componente glicoproteico de la membrana basal y no contra su componente de colágena;³ y 3) el síndrome de Goodpasture tiende a presentarse después de una in-



FIG. 1. Superficie de corte del pulmón izquierdo. Voluminoso, pesado, consolidado, rojivinoso con extensas áreas de hemorragia antigua y reciente.

* Hospital de Cardiología y Neumología. Centro Médico Nacional, IMSS.

fección pulmonar por influenza A2⁴ o por la exposición a hidrocarburos volátiles,⁵ lo cual sugiere que la aparición de los anticuerpos antimembrana basal pueden guardar relación con la liberación de estos antígenos durante el proceso agudo del padecimiento y para ello posiblemente

rrumbroso debidas a hemorragias recientes y antiguas (figura 1), con aspecto muy similar a las descritas en la hemosiderosis pulmonar primaria. Los riñones son voluminosos, edematosos con fino puntilleo hemorrágico en su corteza (figura 2).



FIG. 2. Superficie externa y superficie de corte de riñón con fino puntilleo hemorrágico en la corteza con aspecto de "piquete de pulga".

te existe una predisposición genética como lo demuestra el hecho de que predomina en individuos cuyo HLA posee el haplotipo DRw2.⁶

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Alteraciones macroscópicas

Los pulmones son voluminosos, pesados, consolidados rojo-vinosos y al corte muestran extensas áreas de aspecto he-

Alteraciones microscópicas

En los pulmones se observa hemorragia intraalveolar e intrabronquiolar con macrófagos cargados de hemisiderina fácilmente demostrable con la reacción de Pearl's (figura 3). El intersticio puede ser de aspecto normal o encontrarse engrosado por edema e infiltrado inflamatorio (neutrófilos y macrófagos) e inmunológico (linfocitos y células plasmáticas) (figura 4). La microscopía electró-

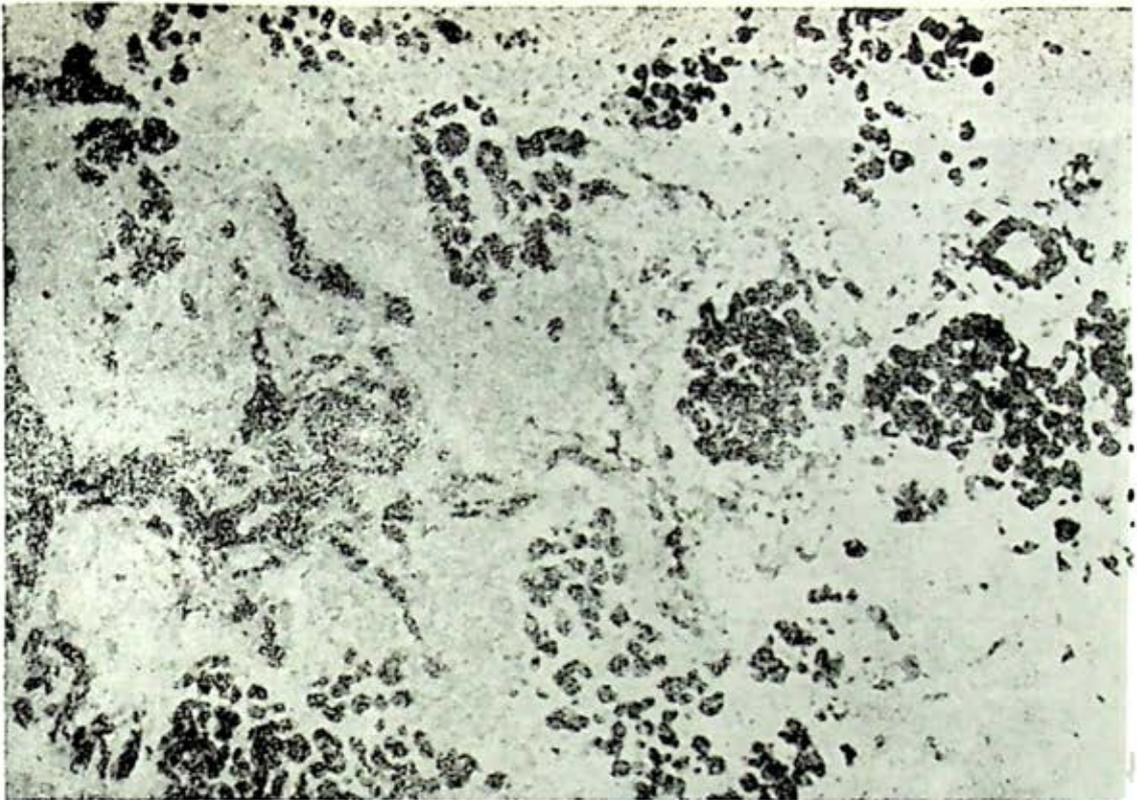


FIG. 3. Macrófagos intra-alveolares y septos inter-alveolares con depósitos de hemosiderina demostrada con la reacción de Pearl's; estos depósitos se observan de color oscuro. Pearl's 250 x.

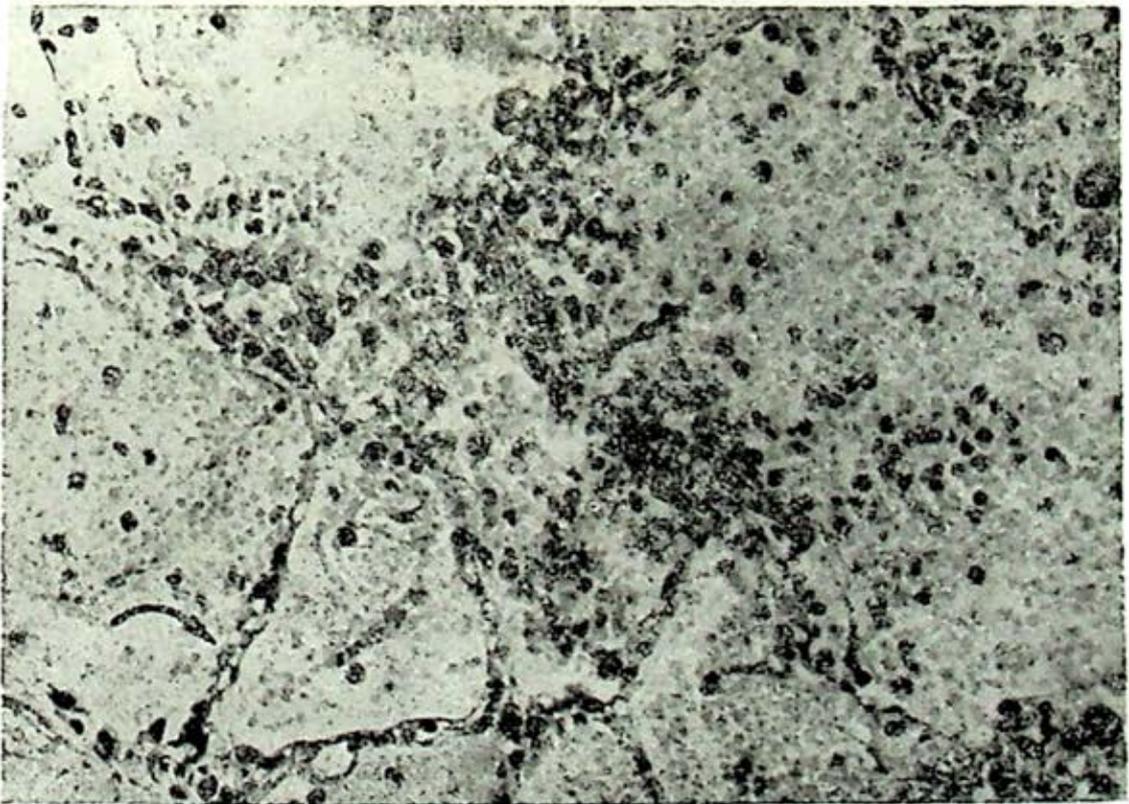


FIG. 4. Septos interalveolares normales (flecha curva) y septos con edema e infiltrado inflamatorio e inmunológico (flecha recta). Los alveolos se observan llenos de eritrocitos extravasados y ocasionales macrófagos con hemosiderina. H. E. 530 x.

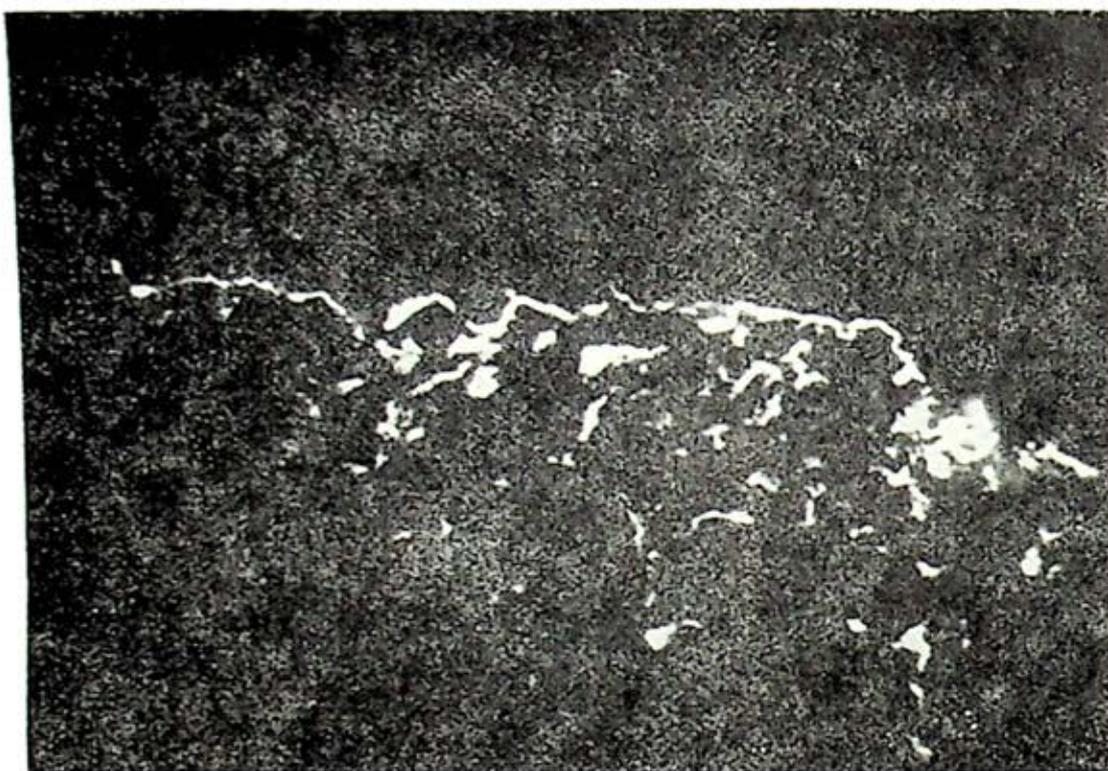


FIG. 5. Depósitos lineales de IgG a lo largo de la membrana basal alveolo-capilar. Inmunofluorescencia, 100 x.

nica revela fragmentación de la membrana basal capilar alveolar y la inmunofluorescencia muestra depósitos lineales de IgG y complemento a lo largo de la membrana basal (figura 5). En el caso de que el paciente sobreviva 2 o 3 semanas de iniciado el cuadro, los septos interalveolares poseen proliferación de fibras reticulares y fragmentación de fibras elásticas con impregnación de hierro y calcio. Estas impregnaciones favorecen la formación de nódulos sideróticos con células gigantes de cuerpo extraño, proliferación de fibroblastos y macrófagos cargados de hemosiderina. Después de la tercera semana de iniciado el daño, empieza a existir fibrosis intersticial. Característicamente los vasos arteriales y venosos se encuentran libres de daño.

En las etapas intermedias y tardías, especialmente si el paciente ha estado bajo terapia esteroidea y citotóxica, no será fácil demostrar la presencia de depósitos inmunes.

En los riñones se observa glomerulonefritis con daño intercapilar y extracapilar. El daño intracapilar consiste en glomerulonefritis proliferativa y necrosante y la lesión extracapilar en la formación de semilunas (figura 6). Los estudios de inmunofluorescencia demuestran depósitos lineales de IgG y complemento a lo largo de la membrana basal (figura 7). La microscopía electrónica revela mínimos depósitos osmiofílicos de tipo lineal del lado endotelial de la membrana basal glomerular.



FIG. 6. Glomérulo renal con daño intra y extracapilar. El daño intracapilar consiste en engrosamiento de la membrana basal (flecha recta) con proliferación endotelial y mesangial así como infiltrado de neutrófilos. El daño extracapilar consiste en hiperplasia de las células epiteliales de la Cápsula de Bowman con la formación de una "semiluna" (flechas curvas). PAS 350 x.

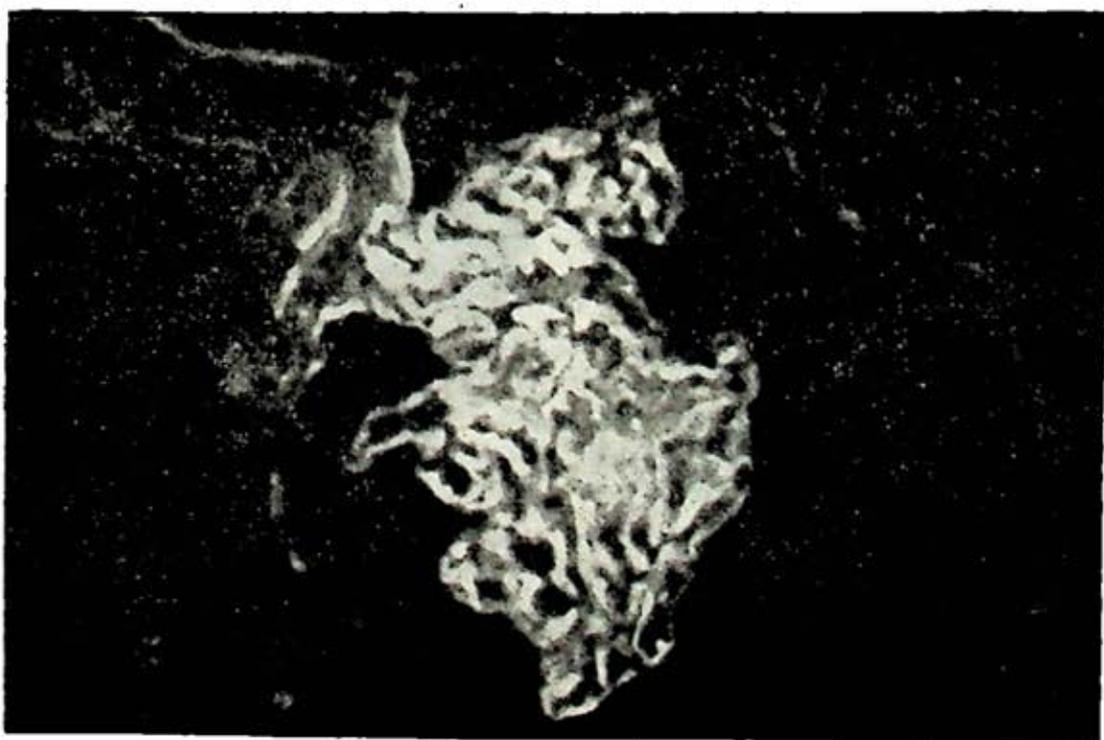


FIG. 7. Depósitos lineales de IgG a lo largo de la membrana basal glomerular. Inmunofluorescencia 350 x.

CUADRO CLÍNICO

Habitualmente las manifestaciones pulmonares se presentan varios meses antes que las renales, aunque en ocasiones pueden aparecer al mismo tiempo; jamás van precedidas por las renales.

El cuadro clínico pulmonar puede tener dos tipos de presentación: 1) episodios recurrentes de hemorragia alveolar acompañados de hemoptisis, disnea, tos, debilidad, taquicardia, cianosis y palidez; su progresión se asocia a artropatía pulmonar (dedos en palillo de tambor), hepatoesplenomegalia e ictericia, y 2) evolución insidiosa con un cuadro crónico con exacerbaciones y remisiones; las exacerbaciones son leves y la hemoptisis

se presenta en forma de hemoptoicos; las remisiones rara vez llegan a ser completas.

Inicialmente aunque existe daño renal, éste no se manifiesta o puede hacerlo en forma de una leve proteinuria o eritrocituria.

Cuando el cuadro renal se instala, las manifestaciones pulmonares llevan varias semanas o meses de estar presentes. El cuadro renal es el de una glomerulonefritis rápidamente progresiva, ésta se caracteriza porque la insuficiencia renal llega a oliguria y anuria irreversible en pocas semanas. Es la regla que exista hematuria; sin embargo, puede haber o no proteinuria e hipertensión arterial. El laboratorio revela anemia hipocrómica,

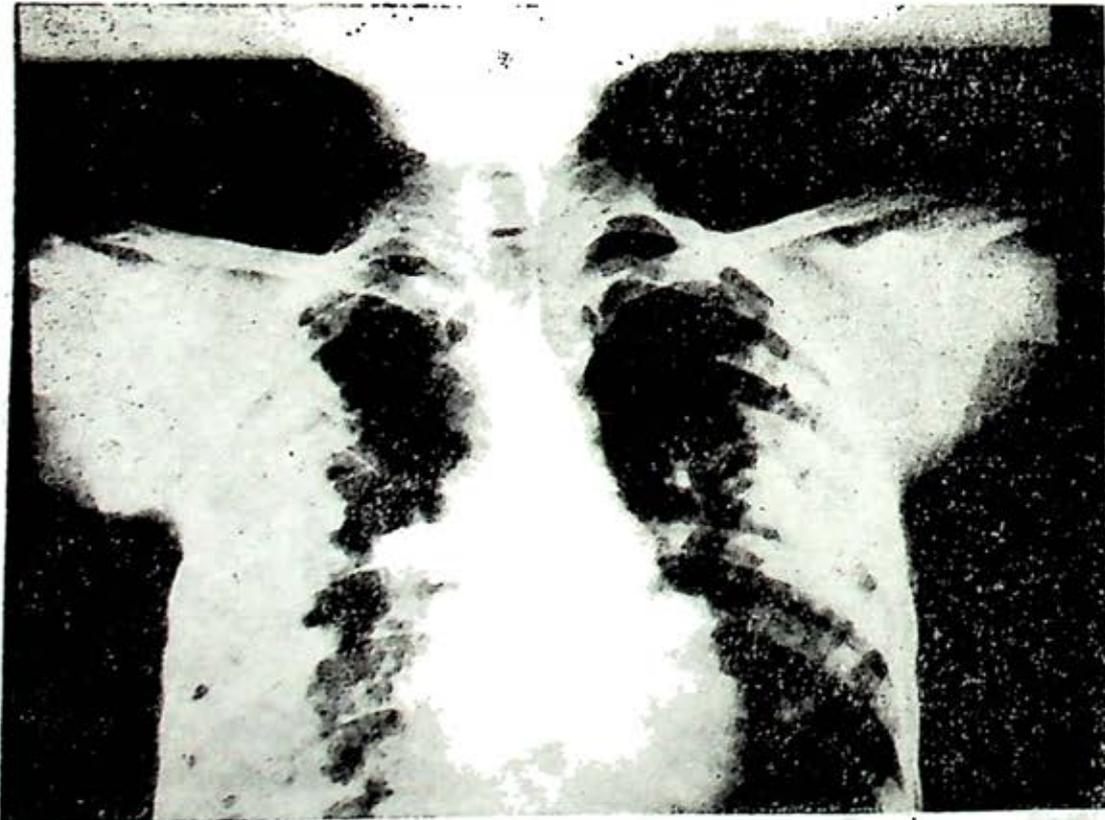


FIG. 8. Imágenes bilaterales que ocupan la periferia pulmonar. Las lesiones poseen distribución acinar. Existe discreta cardiomegalia a expensas del ventrículo derecho por hipertensión arterial pulmonar.

elevación de bilirrubina indirecta y excreción de grandes niveles de urobilógeno, lo que sugiere un proceso hemolítico que no existe. El 50% de los casos cursa con aglutininas frías y el 12% con eosinofilia. La química sanguínea revela retención de azoados y el examen general de orina muestra hematuria macroscópica o microscópica con proteinuria, habitualmente poco importante.

La radiografía del tórax en las etapas iniciales revela moteado que sugiere la consolidación de los espacios aéreos. Su distribución es difusa, aunque es más prominente en las áreas perihiliares y en las regiones medias y basales pulmonares. Las opacidades confluyen en algunas áreas, aunque sin llegar a formar "rosetas". En las zonas de mayor consolidación se puede apreciar un broncograma aéreo; esta etapa puede simular un edema pulmonar. El estudio radiográfico seriado muestra un patrón estereotipado característico. Las imágenes de consolidación acinar desaparecen al segundo o tercer día y son sustituidas por un patrón reticular con distribución similar al de las lesiones de los espacios aéreos (figuras 8 y 9). Esta transición representa la etapa en la cual el contenido alveolar es transportado por los macrófagos al tejido intersticial y a los linfáticos. Este patrón reticular desaparece paulatinamente en los siguientes diez o doce días posteriores al inicio del cuadro. Con la recurrencia de los cuadros existe mayor depósito de hemosiderina y colágena en el intersticio por lo que la imagen radiográfica es de fibrosis intersticial difusa.

Los ganglios linfáticos pueden encontrarse voluminosos, fundamentalmente

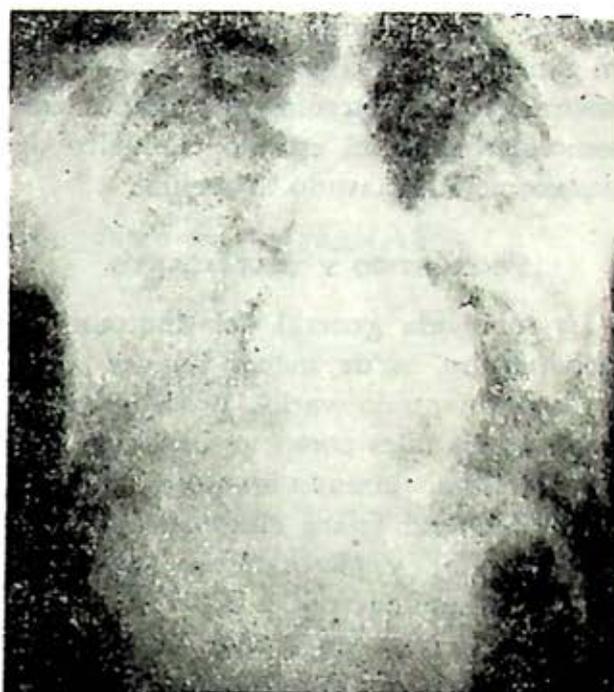


FIG. 9. Imágenes bilaterales acino-nodulares e intersticiales que ocupan casi la totalidad de ambos pulmones.

durante los episodios agudos. No aparecen líneas B de Kerley ni derrame pleural.

DIAGNÓSTICO

Estudios recientes han sugerido que la hemosiderosis pulmonar idiopática, la granulomatosis de Wegener y otras angéitís pueden confundirse con el síndrome de Goodpasture.⁷ Ante la presencia de hemorragia alveolar, hemosiderosis, fibrosis intersticial y glomerulonefritis, el dato clave es la demostración de anticuerpos circulantes contra las membranas basales alveolar y capilar por medio de la presencia de depósitos inmunes lineales en la biopsia de pulmón y/o riñón, así como la ausencia de angéitís. Aunque la mayoría de los pacientes con Goodspasture cursan con hemoptisis, un diez o veinte por ciento de los casos pueden no

hacerlo. Sin embargo, se puede detectar un sangrado oculto por medio de la demostración de macrófagos cargados con hemosiderina en el estudio citológico de expectoración o lavado bronquial.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La sobrevida general del síndrome de Goodpasture es de menos de dos años. Se han intentado varios procedimientos terapéuticos tales como antibióticos, corticoesteroides, inmunosupresores, nefrectomía bilateral (para eliminar la fuente de antígeno) y plasmaféresis (para eliminar los anticuerpos). El tratamiento habitual consiste en el empleo de altas dosis de esteroides (prednisona) y de drogas citotóxicas.^{8, 9} En aquellos casos en que existe peligro de muerte por la severidad de la hemorragia pulmonar, se añade la plasmaféresis.¹⁰ La utilidad de la nefrectomía aún no es clara y su uso es polémico. Existen reportes de remisiones así como de progresiones de las lesiones después de la nefrectomía.¹¹ Por lo tanto, puede realizarse como último recurso en aquellos pacientes que no han respondido a otras medidas terapéuticas. Los cuatro casos que hemos estudiado fallecieron en un lapso menor de cuatro meses después de instalado el cuadro respiratorio y su terapia fue exclusivamente a base de esteroides.

BIBLIOGRAFIA

1. Thomas HM e Irwin RS: Classification of diffuse intrapulmonary hemorrhage. *Chest*, 68: 483. 1975.
2. Donald KJ, Edwards RL y McEvot JDS: alveolar capillary membrane lesions in Goodpasture's syndrome and idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med*, 59: 642. 1975.
3. Gaensler EA, Ferrucci JT, Jacobson BM y cols.: Weekly clinicopathologic conference. *N Eng J Med*, 294: 944. 1976.
4. Wilson CB y Smith RC: Goodpasture's syndrome associated with influenza A2 virus infection. *Ann Intern Med*, 76: 91. 1972.
5. Beirne GJ y Brennan TJ: Glomerulonephritis associated with hydrocarbon solvent. *Arch Environ Health*, 25: 365. 1972.
6. Rees AJ y cols: Strong association Between HLA DRw2 and antibody-mediated Goodpasture Syndrome. *Lancet*, 1: 966. 1978.
7. Schachter EN, Finkelstein FO, Balstig C y cols: Diagnostic problems in pulmonary-renal syndromes. *Am Rev Respir Dis*, 115: 155. 1977.
8. De torrente A, Popovtzer MM, Guggenheim SL y cols: Serious pulmonary hemorrhage, glomerulonephritis and massive steroid therapy. *Ann Int Med*, 83: 218. 1975.
9. Sraton A, Meland JM y Lapp NL: Remission of Goodpasture's syndrome; report of two patients treated by immunosuppression and review of the literature. *Thorax*, 26: 683. 1971.
10. Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM y cols: Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment.
11. Eisinger AJ: Goodpasture's syndrome: failure of nephrectomy to cure pulmonary hemorrhage. *Am J Med*, 55: 565. 1973.

VASCULITIS CON AFECCIÓN PULMONAR

ANTONIO PADUA GABRIEL, OCTAVIO NARVAEZ PORRAS
Y ESTANISLAO C. STANISLAWSKI*

DEFINICIÓN

LAS VASCULITIS son entidades que se caracterizan por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. Algunas presentan vasculitis como manifestación primordial mientras que otras, tienen diversos grados de inflamación y necrosis vascular en asociación con otras alteraciones primarias.¹

SINONIMIA

Angeítis necrozante, angeítis y granulomatosis pulmonares.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La granulomatosis de Wegener, la Angeítis de Churg y Strauss y la Poliarteritis Nodosa afectan con mayor frecuencia al sexo masculino y se caracterizan por su mayor incidencia en adultos jóvenes; la vasculitis linfoproliferativa maligna tiene mayor predilección por el sexo masculino entre la quinta y la sexta décadas de la vida. La mortalidad sigue siendo elevada en estos padecimientos, sin embargo en la actualidad se logran remisiones prolongadas y existen casos de cura-

ción por ejemplo en la granulomatosis de Wegener; la granulomatosis linfoproliferativa maligna persiste siendo un grave problema, por su evolución hacia el linfoma.^{1, 3}

ETIOLOGÍA

Existen evidencias muy sólidas para sostener que las vasculitis son producidas por un mecanismo inmunopatogénico; la inflamación y la necrosis de los vasos sanguíneos son hallazgos comunes en las enfermedades experimentales inducidas por complejos inmunes; también ocurren en padecimientos de naturaleza inmunológica como el lupus eritematoso sistémico, la crioglobulinemia mixta esencial y otros.

Un hallazgo de gran interés ha sido el encontrar antígeno de la hepatitis B, inmunoglobulinas y complemento en las lesiones vasculares de algunos pacientes con poliarteritis nodosa; asimismo en enfermos con lupus eritematoso sistémico, se han demostrado anticuerpos anti DNA y complemento en los vasos afectados. En otros tipos de inflamación necrozante de los vasos sanguíneos se han visualizado inmunoglobulinas y componentes del complemento, pero el antígeno no se ha aislado.^{1, 2}

* Hospital de Cardiología y Neumología. Centro Médico Nacional. IMSS.

PATOGENIA

La mayoría de las vasculitis son causadas por depósito de complejos inmunes en la pared de los vasos sanguíneos.^{1, 2} Inmediatamente después de la exposición al antígeno, se forman complejos inmunes en exceso de antígeno que circulan libremente; si el sistema reticuloendotelial no los fagocita, se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos. Para que los complejos antígeno-anticuerpos sean depositados en los vasos, es necesario que aumente la permeabilidad vascular, hecho que se lleva a cabo mediante la liberación de aminas plaquetarias y de la degranulación de los basófilos. Después que los complejos han sido depositados en los vasos sanguíneos se activa el complemento y se liberan los factores quimiotácticos de los polimorfonucleares los cuales llegan al sitio de la lesión y liberan sus enzimas lisosómicas —fundamentalmente colagenasa y elastasa— causando inflamación, necrosis, hemorragia y oclusión de los vasos afectados.³

Otro de los mecanismos que se han invocado en la génesis de las vasculitis, es la reactividad inmune mediada por células. Probablemente los linfocitos sensibilizados son activados por el antígeno circulante, liberando linfocinas como el factor de inhibición de la migración de los macrófagos; como resultado de lo anterior existe llegada de monocitos hacia el sitio de la lesión; estas células pueden transformarse en macrófagos activados que liberan sus enzimas lisosómicas causando daño al vaso afectado; otro mecanismo supone que los monocitos se transforman en células epitelioides y forman un granuloma; cuando esto ocurre alre-

dedor de un vaso o en el interior del mismo, se genera una vasculitis granulomatosa. Es posible que los macrófagos en ciertas circunstancias fagociten o sean activados por los complejos inmunes y este proceso generaría la formación de un granuloma o la liberación de enzimas lisosómicas.^{1, 2}

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Granulomatosis de Wegener

Se caracteriza por cursar con necrosis aséptica, inflamación granulomatosa y angéitis necrozante.⁴⁻⁶ Su espectro clínico incluye cuando menos tres presentaciones: 1) granuloma letal de la línea media, 2) granulomatosis de Wegener limitada y 3) granulomatosis de Wegener clásica o diseminada.

En el granuloma letal de la línea media las lesiones aparecen exclusivamente en las vías aéreas superiores donde son altamente destructivas y deformantes;⁷⁻¹⁰ clínicamente pueden ser confundidas con otras entidades tales como los linfomas; sin embargo, son fáciles de diferenciar por el estudio de la biopsia. La granulomatosis de Wegener limitada^{11, 12} puede tener dos variantes clínicas: a) daño pulmonar aislado y b) daño pulmonar asociado o no a daño en las vías aéreas superiores y/o piel. La primera variante donde las lesiones se presentan exclusivamente en el pulmón, ha recibido diversos nombres en la literatura tales como "angéitis y granulomatosis necrozante ideoneumónica",¹³ "granulomatosis alérgica"¹⁴ o "granuloma necrozante del pulmón".¹⁵ La granulomatosis de Wegener clásica o

diseminada^{4, 6, 16} afecta tanto a las vías aéreas superiores como a los pulmones y a los riñones (tríada característica de la forma clásica); sin embargo, puede también involucrar otros tejidos tales como bazo, hígado, tubo digestivo y corazón entre otros. Debido a que algunos casos de granulomatosis de Wegener limitada pueden cursar con daño renal focal subclínico, se recomienda que todo paciente con posible Wegener sea sometido a biopsia renal.¹⁷ Esto no solamente permite conocer la etapa clínica en que se encuentra el paciente con granulomatosis de Wegener, sino también distinguir al Wegener del síndrome de Goodpasture ya que ambas son enfermedades de los pulmones y los riñones.

Alteraciones macroscópicas

Vías aéreas: la mucosa nasal, sinusal oral, laríngea, traqueal y bronquial presentan ulceración y necrosis multifocal sangrante. Las lesiones de la nariz y de los senos pueden progresar hasta llegar a perforar el septo nasal, el paladar y la órbita con destrucción de los tejidos adyacentes a la raíz de la nariz. La ulceración de la laringe, tráquea y bronquios (figura 1) es sumamente frecuente y puede extenderse hasta las ramas intrapulmonares. Pulmones: Por lo general el daño pulmonar es bilateral, aunque en forma ocasional puede ser unilateral. Las lesiones más pequeñas recuerdan a los tuberculomas (figura 2) y las de mayor dimensión pueden afectar todo un lóbulo (fi-



FIG. 1. Granulomatosis de Wegener. Lesiones ulcerativo-hemorrágicas en la mucosa traqueo-bronquial (flecha).

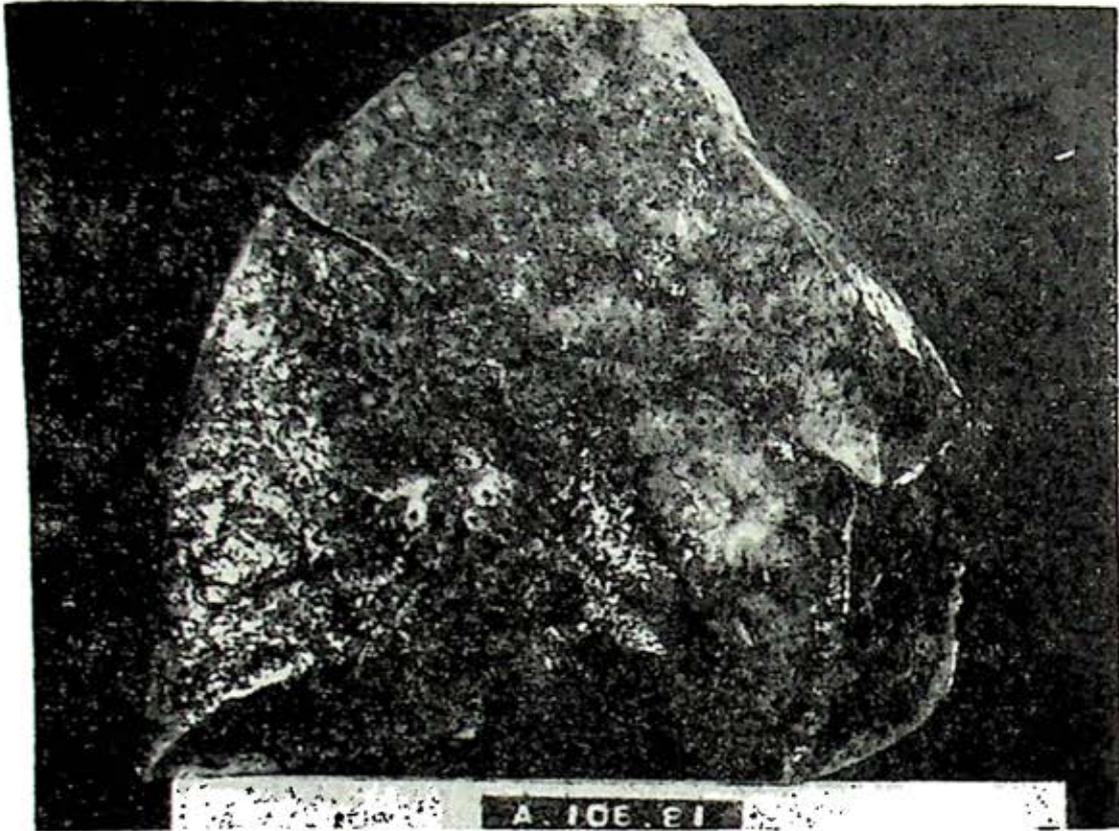


FIG. 2. Granulomatosis de Wegener. Lesiones nodulares granulomatosas y necróticas: la del lóbulo medio muestra una cavitación central incipiente.

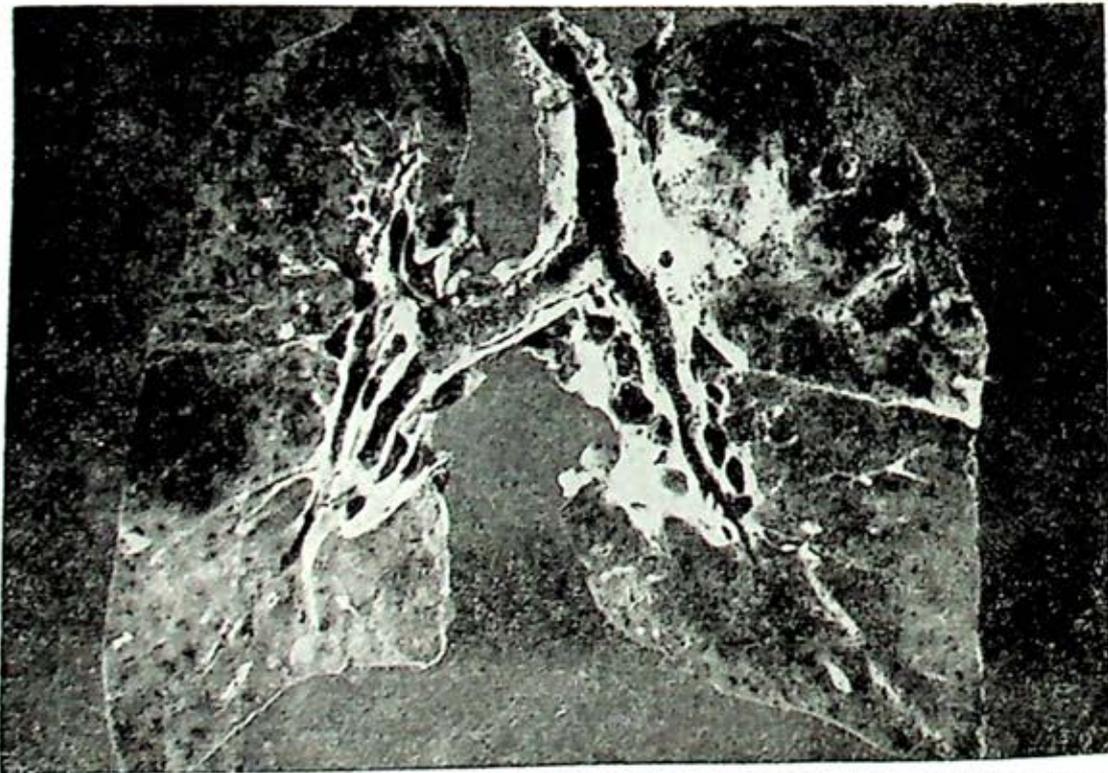


FIG. 3. Granulomatosis de Wegener. Daño de todo el lóbulo superior del pulmón derecho el cual presenta una lesión blanco-grisácea con infarto hemorrágico. El lóbulo inferior izquierdo presenta una zona de infarto.

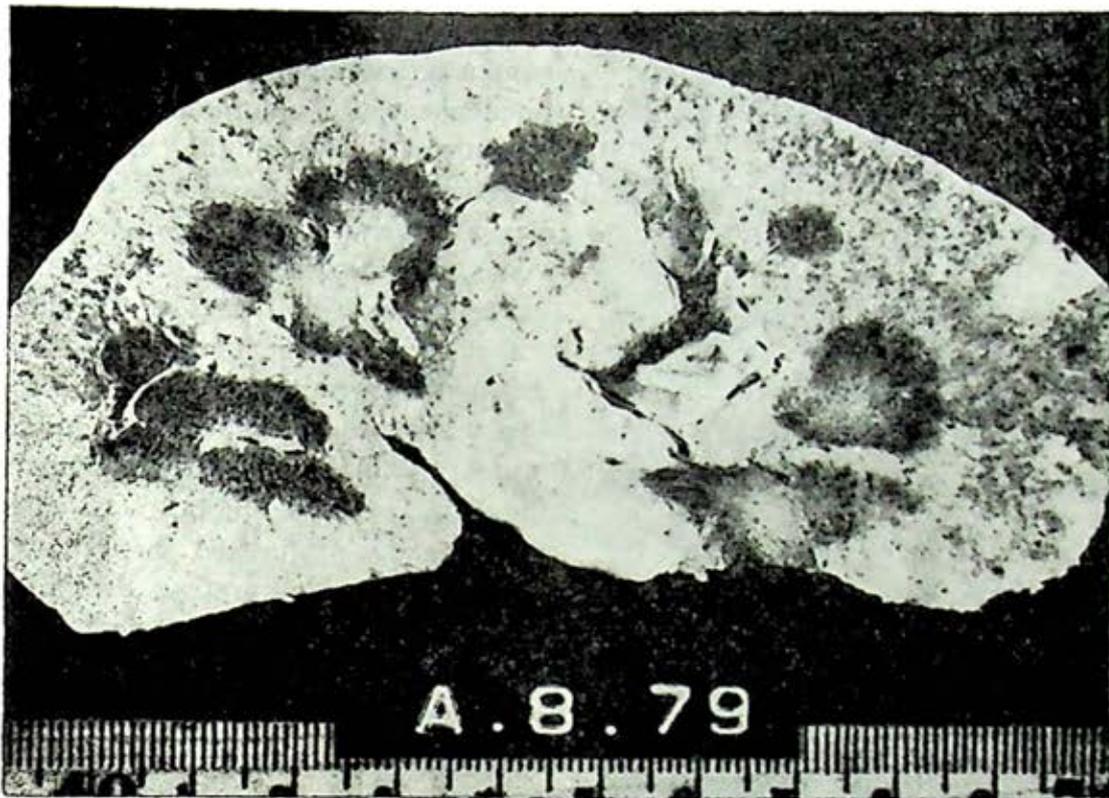


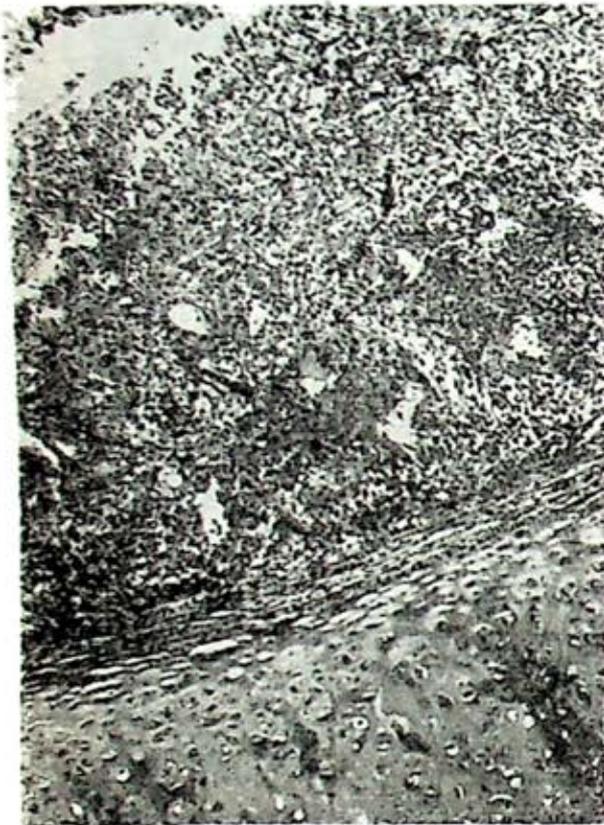
FIG. 4. Granulomatosis de Wegener. Daño renal caracterizado por lesiones cuneiformes gris-rosáceas y fino puntilleo hemorrágico en la corteza por glomerulonefritis.

gura 3). Las lesiones más extensas son blanco-grisáceas con infarto hemorrágico (figura 3) y pueden mostrar un centro cavidad. La periferie de las lesiones, revela neumonía organizada. Riñones: Son voluminosos pálidos, con nódulos o lesiones cuneiformes gris-rosáceas que corresponden a necrosis; asimismo, puede existir fino puntilleo hemorrágico en la corteza por glomerulonefritis (figura 4). Otros tejidos: El brazo revela grados variables de necrosis, el tubo digestivo muestra lesiones necrótico-ulcerativas en la mucosa y el hígado presenta nódulos similares a los del pulmón y el riñón.

Alteraciones microscópicas

Vías aéreas: La mucosa respiratoria de las vías aéreas superiores e inferiores,

muestra necrosis con angeítis granulomatosa tanto de arterias como de capilares y vénulas (figura 5). Pulmones: El daño es tanto parenquimatoso como vascular. Las lesiones parenquimatosas consisten de necrosis rodeada de células epitelioides y de células gigantes multinucleadas, así como de algunos linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos (figura 6). Las lesiones de mayor dimensión muestran una imagen histológica que recuerda tanto a la tuberculosis como al infarto, con los que puede confundirse. En la periferie de estas lesiones existen células inflamatorias (neutrófilos y macrófagos), células inmunológicas (linfocitos y células plasmáticas), granulomas (células epitelioides y células gigantes multinucleadas) y tejido de granulación (neoformación vascular,



proliferación de fibroblastos y colígena recién depositada). Los alveolos vec nos pueden mostrar neumonitis (inflamación intersticial) y neumonía (inflamación intra-alveolar) con ocasionales eosinófilos. Las arterias de todo calibre, capilares y venas, muestran angeítis necrozante con infiltrado inflamatorio granulomatoso intra y perivascular (figura 7). La íntima se encuentra sustituida por tejido necrótico y tejido de granulación con trombosis mural; la elástica interna y externa, al igual que la capa media, están destruidas e inflamadas (figura 8). El tejido pulmonar distal puede mostrar capilaritis con trombosis fibrino-plaquetaria (figura 9).



FIG. 5. Granulomatosis de Wegener. Mucosa traqueal ulcerada y necrótica con angeítis granulomatosa (flechas). H.E. 250 x.

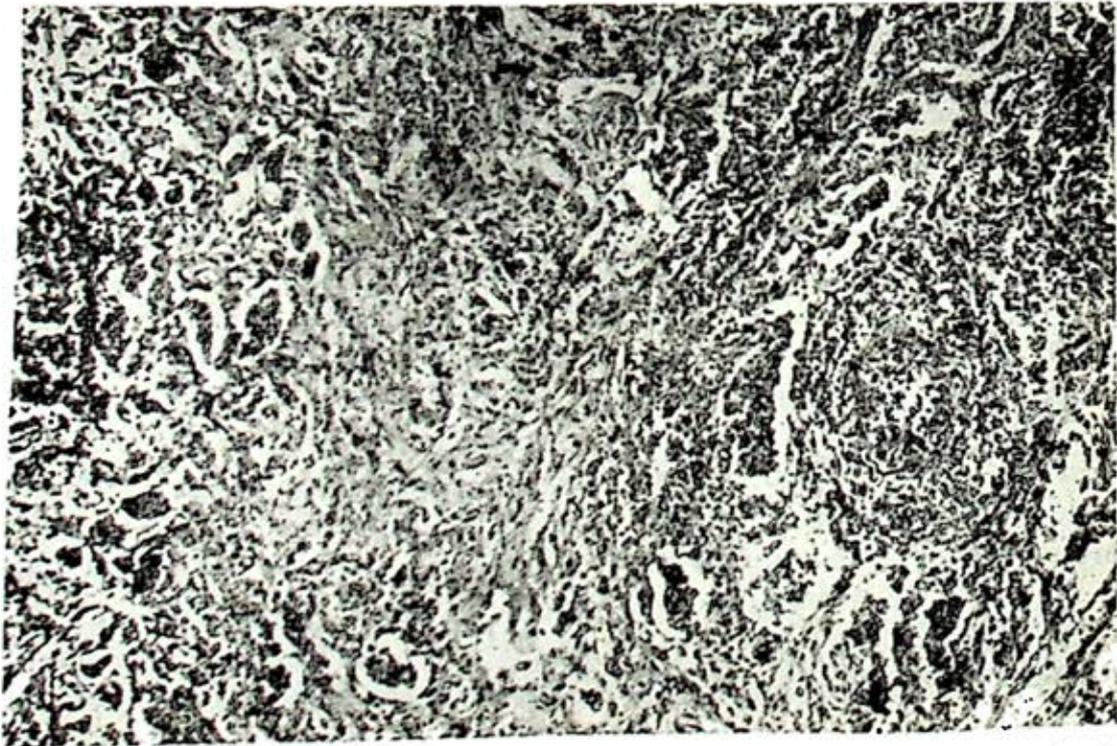


FIG. 6. Granulomatosis de Wegener. Parénquima pulmonar necrótico rodeado de reacción granulomatosa con células gigantes. H.E. 250 x.



FIG. 7. Granulomatosis de Wegener. Arteria pulmonar con angitis necrozante con inflamación granulomatosa intra y perivascular. H.E. 250 x.



FIG. 8. Granulomatosis de Wegener. Arteria pulmonar con daño de sus fibras elásticas e inflamación y necrosis de la íntima y de la media. Aldehido Fuschina 350 x.



FIG. 9. Granulomatosis de Wegener. Parénquima pulmonar con capilaritis (flechas) y neumonía. H.E. 250 \times .

Riñones: revelan angéitis necrozante granulomatosa en arterias y venas y los glomérulos habitualmente revelan glomerulonefritis focal (figura 10) aunque en algunos casos pueden presentar la formación de semilunas y cursar con una glomerulonefritis rápidamente progresiva. El daño glomerular guarda relación con la presencia de complejos inmunes ante antígenos desconocidos. Estos complejos inmunes pueden demostrarse en el riñón en la forma de depósitos granulares de IgG a lo largo de la membrana basal (figura 11). Otros tejidos: Muestran necrosis, inflamación granulomatosa y angéitis necrozante. En todos los tejidos la búsqueda de bacilos, hongos u otro agente causal, es negativa.

Granulomatosis alérgica o síndrome de Churg y Strauss

Alteraciones macroscópicas. Los órganos más comúnmente afectados son: corazón pulmones, riñones, bazo, hígado, tubo digestivo y páncreas. El daño es vascular y extravascular; los vasos más afectados son las arterias musculares pequeñas, las cuales presentan lesiones nodulares asociadas a engrosamiento de la pared y presencia de trombos oclusivos. Los cambios extravasculares consisten en infarto, hemorragia y cicatrices en los órganos afectados; sin embargo, aparte de esto, cada órgano muestra lesiones especiales. Así, el corazón revela pericarditis con fibrosis miocárdica y subendocárdica, esta última asociada a trombos murales. Los

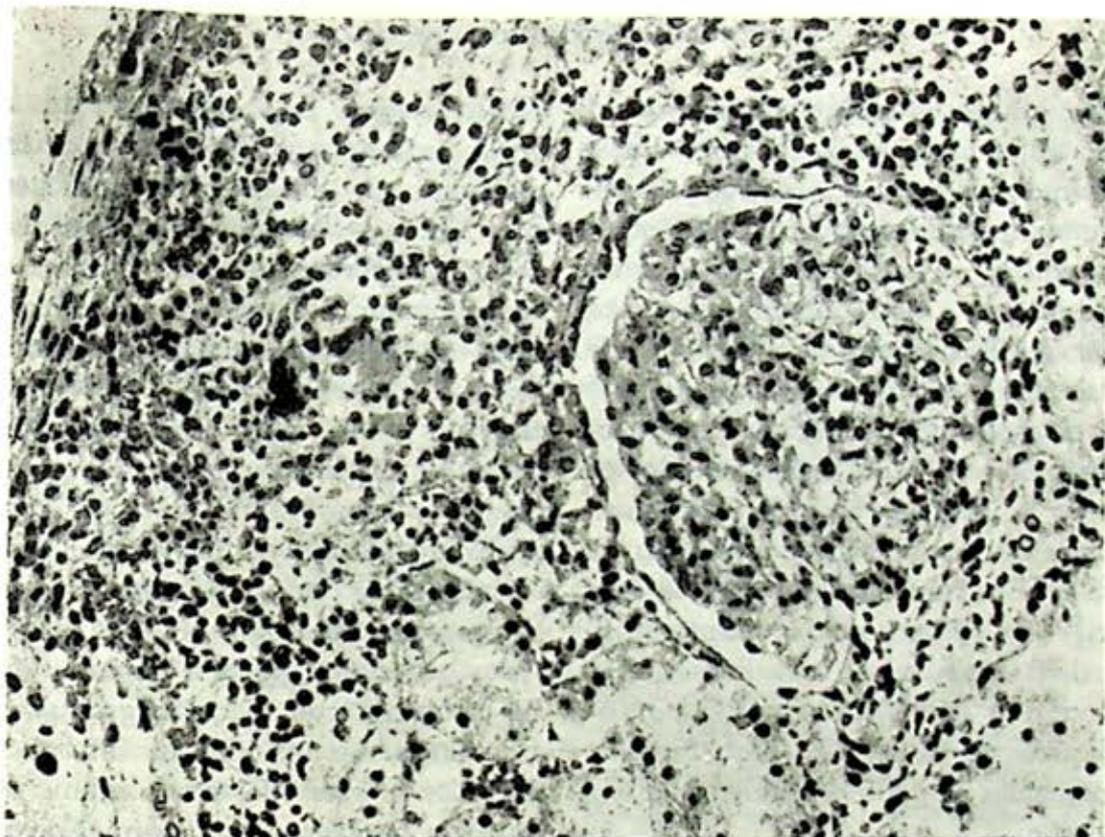


FIG. 10. Granulomatosis de Wegener. Glomerulonefritis membrano-proliferativa con inflamación granulomatosa periglomerular. H.E. 250 \times .

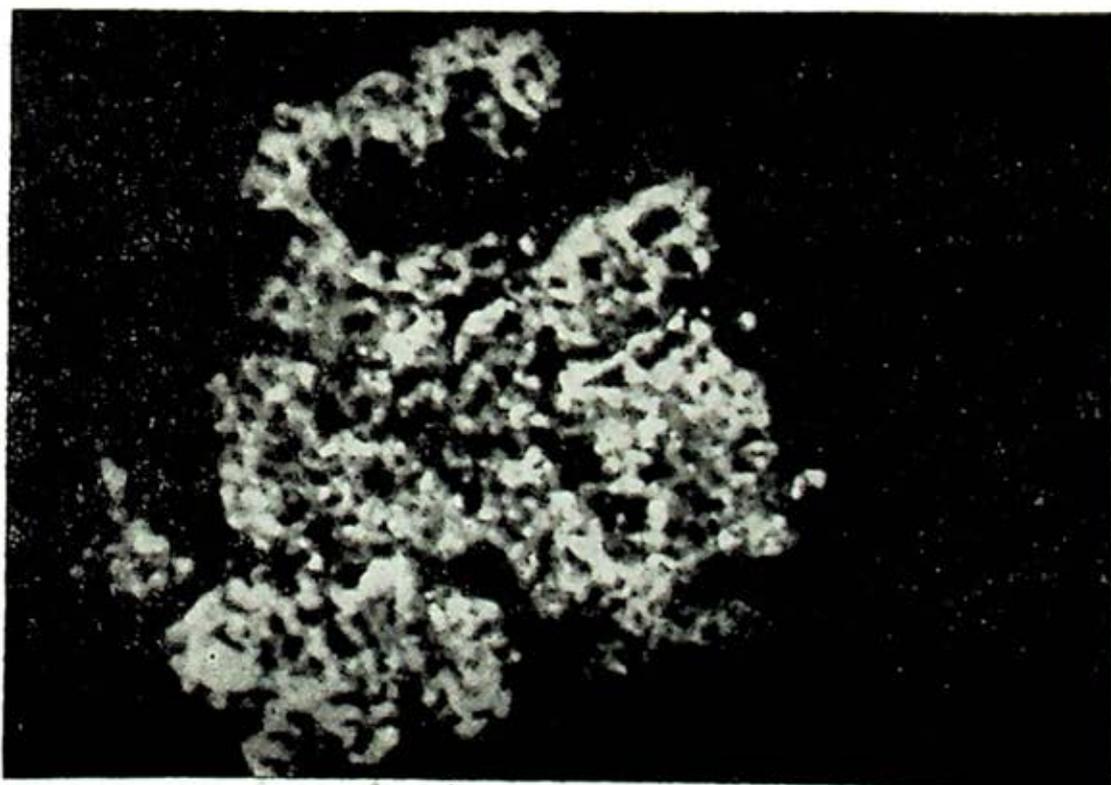


FIG. 11. Granulomatosis de Wegener. Depósitos granulares de IgE a lo largo de la membrana basal capilar glomerular. Inmunofluorescencia, 300 \times .

pulmones muestran engrosamiento pleural con adherencias a la parrilla costal o con presencia de espacios pseudoquísticos de contenido serohemático. El parénquima pulmonar presenta nódulos gris amarillentos de uno a uno y medio milímetros de diámetro. El número de nódulos puede variar de 2 a 3 en uno o ambos pulmones a múltiples nódulos bilaterales de aspecto miliar. El centro de dichos nódulos es similar a la necrosis caseosa. Los bronquios muestran cambios por asma (pared gruesa, luz obstruida por tapones de moco, etc.) Los riñones en las etapas finales pueden encontrarse voluminosos, pálidos con fino puntilleo hemorrágico como "piquete de pulga". El bazo muestra esplenomegalia y nódulos similares a los del pulmón.

Alteraciones microscópicas. En la mayoría de los casos los cambios vasculares consisten en inflamación periarterial y pericapilar a base de eosinófilos. Los casos más severos muestran arteritis necrotante similar a la de la poliarteritis nodosa (PAN); sin embargo, a diferencia de la PAN, en el Churg y Strauss esta arteritis es de tipo granulomatoso. La pared de algunas arterias musculares pequeñas y rara vez de las venas, muestra infiltrado a base de histiocitos, linfocitos eosinófilos y ocasionalmente neutrófilos sin necrosis fibrinoide (figura 12). Otros vasos arteriales pueden mostrar fibrosis de la íntima con reacción granulomatosa a lo largo de una elástica interna dañada. Las lesiones del parénquima pulmonar son multifocales, aunque ocasional-

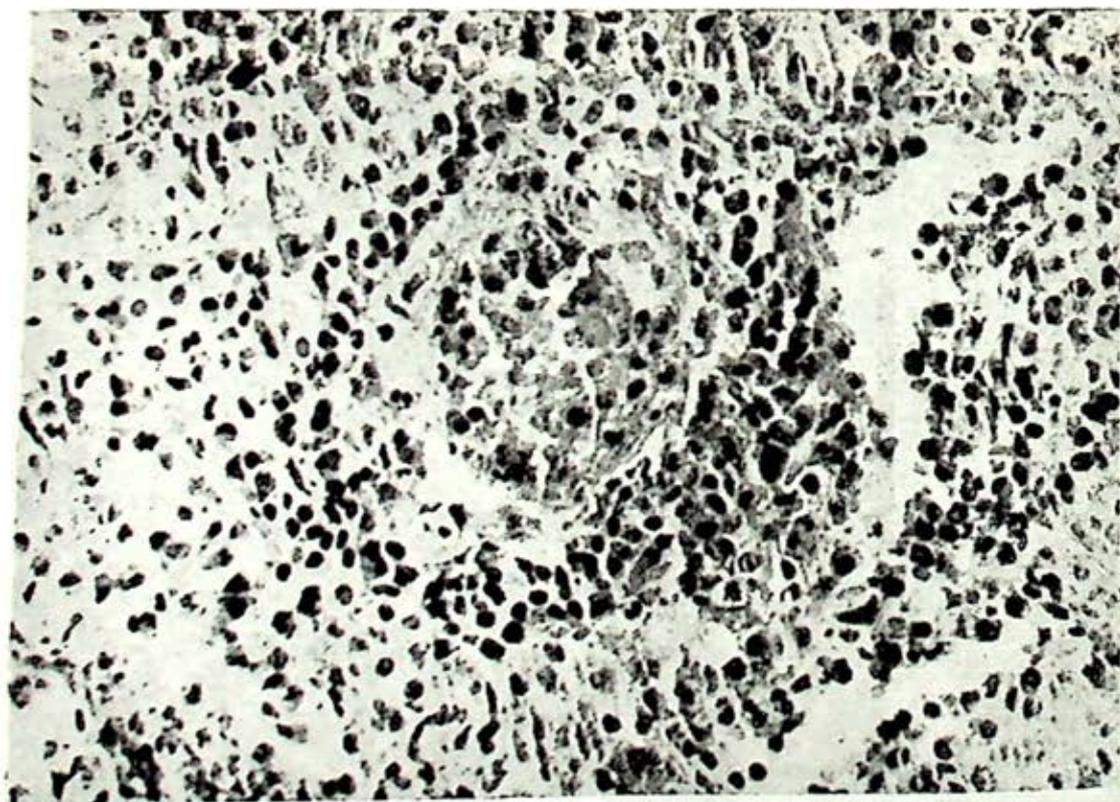


FIG. 12. Síndrome de Churg y Strauss. Parénquima pulmonar y arteriola con infiltrado a base de eosinófilos con algunos linfocitos e histiocitos, sin necrosis fibrinoide. H.E. 350 x.

mente pueden llegar a ser difusas. Estas lesiones son de carácter inflamatorio aunque su naturaleza varía según la etapa de la inflamación. En la etapa aguda la célula predominante es el eosinófilo que llega a representar hasta el 70 a 80 por ciento de todo el exudado; a medida que el proceso evoluciona, disminuye el número de eosinófilos, sin llegar jamás a desaparecer, siendo sustituidos por una inflamación granulomatosa; también existen grados variables de linfocitos y células plasmáticas. Los granulomas poseen un centro eosinófilo rodeado de células epiteloides y células gigantes dispuestas en forma radiada. El centro eosinófilo del granuloma se encuentra formado por dos tipos de elementos: células necróticas y fibras colágenas con cambios degenerativos. Las células necróticas corresponden a eosinófilos con algunos macrófagos y células tisulares locales. En las etapas finales sobreviene fibrosis pulmonar intersticial y cor pulmonale. En todos los casos existe evidencia histológica de asma bronquial consistente en engrosamiento y hialinización de la membrana basal del epitelio de la mucosa respiratoria, infiltrado de eosinófilos en la pared bronquial y bronquiolar, aumento de la secreción, etcétera.

Los riñones, a más de presentar angéitís, cursan con glomerulonefritis focal y segmentaria, así como con nefritis intersticial focal y difusa a base de eosinófilos; en forma ocasional, pueden identificarse algunos granulomas. El bazo muestra cambios vasculares y granulomatosos similares a los de otros órganos.

Granulomatosis linfomatoide. La granulomatosis linfomatoide es una forma

especial de angéitís pulmonar y granulomatosis descrita por Liebow en 1972.¹⁸ Su etiología es desconocida, sin embargo, el infiltrado celular mixto que la caracteriza sugiere que se trata de un proceso reactivo; por otra parte, la agresividad de su cuadro clínico frecuentemente fatal a corto plazo, como los casos vistos por nosotros, hace pensar en un proceso maligno.¹⁸ El 13% de estos pacientes evolucionan a linfoma maligno, como uno de nuestros casos. Recientemente se ha sugerido que puede guardar relación con la reactivación por virus Epstein-Barr.¹⁹

Alteraciones macroscópicas. Aparte de los pulmones, los órganos más comúnmente afectados en la granulomatosis linfomatoide son los riñones (32%), hígado (29%), sistema nervioso central (26%), ganglios linfáticos (22%), bazo (17%), suprarrenales (12.5%) corazón (11%), páncreas (7%), tubo digestivo (7%) y próstata (3%).²⁰ En nuestra experiencia, las lesiones extrapulmonares más comunes son las renales, ganglionares, esplénicas, digestivas y pancreáticas. Lesiones pulmonares. Las lesiones pulmonares habitualmente son bilaterales, aunque en algunos casos poseen distribución unilateral (como en uno de nuestros casos). Pueden ser discretas o afectar en forma parcial o masiva a uno o varios lóbulos; tienden a ser nodulares y a distribuirse en derredor de los vasos a los cuales destruyen (lesiones angiocéntricas y angiodestructivas) (figura 13). Son firmes, gris rosáceas de contornos bien definidos, con áreas de hemorragia; ocasionalmente muestran su centro cavitado. El tejido pulmonar no afectado por estos nódulos puede ser de aspecto



normal o encontrarse consolidado con aspecto "dorado" de la neumonía lipóide obstructiva o endógena.

Las lesiones renales son nodulares cu-neiformes de predominio subcapsular, algunas muestran aspecto similar a las descritas en pulmón y otras corresponden a una imagen de infarto. El hígado puede encontrarse voluminoso y congestivo o presentar nódulos similares a los del pulmón. Los ganglios linfáticos muestran adenopatía importante y en los casos complicados con linfoma, tienden a ser coalescentes, indurados, con franco aspecto neoplásico. El bazo muestra esplenomegalia de hasta 900 gramos fundamental-

FIG. 13. Granulomatosis linfomatoide. Pulmón con lesiones nodulares gris-rosáceas de distribución perivascular (angiocéntricas y angio destructivas).

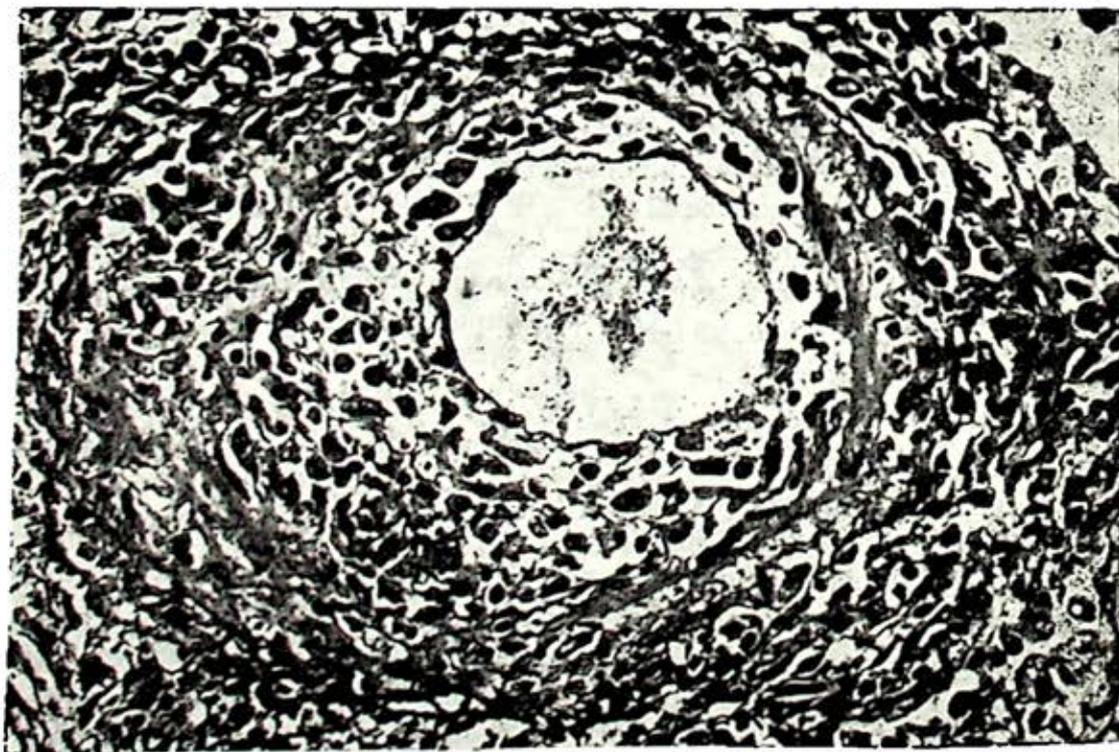


FIG. 14. Granulomatosis linfomatoide. Arteria pulmonar muscular con infiltrado celular mixto linforreticular con numerosas células mononucleares atípicas de predominio plasmocitoide. H.E. 400 x.

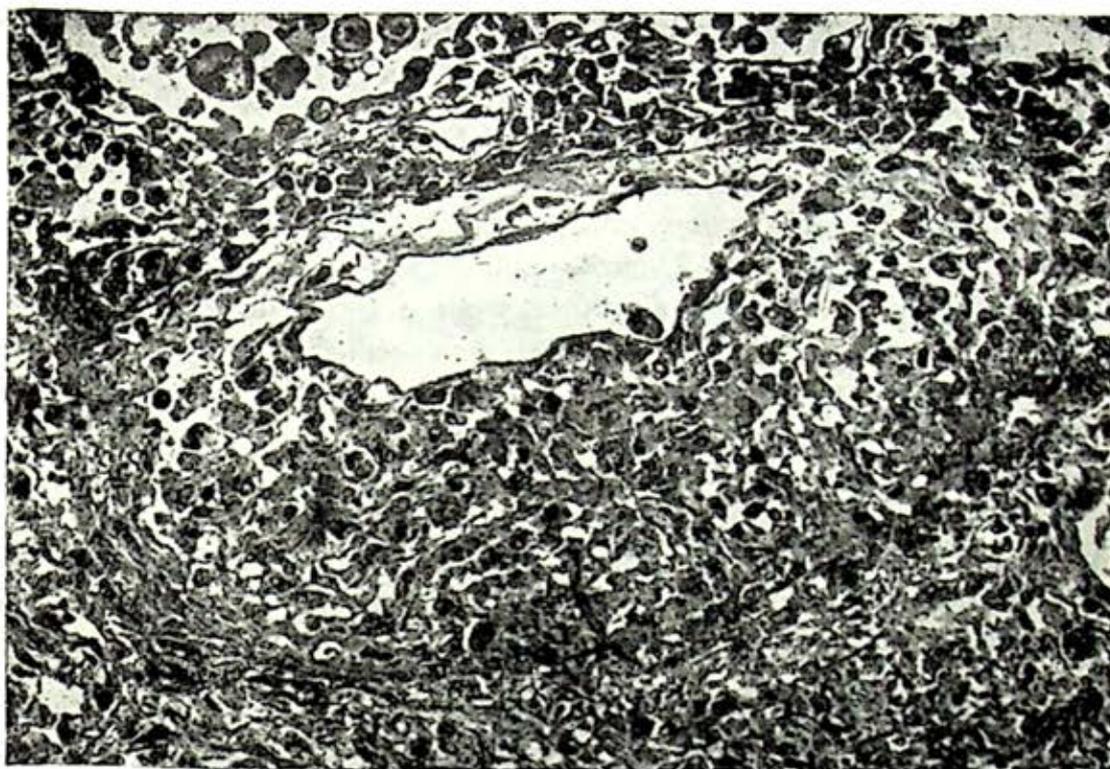


FIG. 15. Granulomatosis linfomatoide. Vena pulmonar con infiltrado celular mixto linforreticular con numerosas células mononucleares atípicas de predominio plasmocitoide. H.E. 400 x.

mente en los casos complicados con linfoma y las lesiones pueden ser nodulares o de aspecto cartográfico, de color gris rosáceo, con áreas de franca necrosis y hemorragia. El sistema nervioso central y periférico, al igual que el páncreas y la piel, pueden presentar nódulos gris rosáceos con hemorragia y necrosis similar a la de otros tejidos.

Alteraciones microscópicas. Las lesiones pulmonares consisten en angeítis, granulomatosis (necrosis central rodeada de infiltrado mononuclear) e infiltrado de células mixto linforreticular (linfomatoide). La granulomatosis y el infiltrado linfomatoide tienden a ser perivasculares (angiocéntrico) y a asociarse a daño vascular (angiodestructivo). La angeítis involucra arterias musculares y venas

(figuras 14 y 15), particularmente estas últimas; por lo general no se acompaña de necrosis fibrinoide y el infiltrado celular de su pared consiste de células mononucleares atípicas particularmente plasmocitoides, con ocasionales neutrófilos. Los casos complicados con linfoma, muestran la presencia de células linforreticulares atípicas (figura 16).

Las lesiones granulomatosas del parénquima pulmonar, se caracterizan por presentar necrosis e infiltrado mononuclear de diverso tipo sin células epitelioides ni células gigantes, como en el granuloma verdadero. El infiltrado linfomatoide consiste en una mezcla de linfocitos, células plasmáticas, células plasmocitoides y células reticuloendoteliales con ocasionales mitosis. Cuando existe linfoma asociado,

el infiltrado celular es denso, ocupa extensas áreas (figura 17) y se caracteriza por la presencia de células linforreticulares y células plasmocitoides con numerosas atípicas y células reticulares atípicas de gran tamaño sin llegar a parecerse a las células de Reed Sternberg (figura 18). Este infiltrado linfomatoide afecta extensas áreas del pulmón, tanto próximas como lejanas a las zonas nodulares granulomatosas.

Los bronquiolos presentan bronquiolitis obliterante con tejido de granulación e infiltrado linfomatoide. En las zonas respetadas, existe neumonía lipoidea secundaria a la obstrucción bronquiolar e

importante regeneración epitelial alveolar. Esta neumonía puede ser el asiento de una infección sobreañadida y organización del exudado con fibrosis secundaria.

Las lesiones renales al igual que en el pulmón, consisten en angeítis, granulomatosis e infiltrado celular linforreticular angiocéntrico y angiodestructivo. Por lo general no se acompañan de daño glomerular.

Los ganglios linfáticos muestran grandes folículos linfoides con centros germinales prominentes y presencia de numerosas células plasmáticas y elementos plasmocitoides, pero sin la presencia de cé-

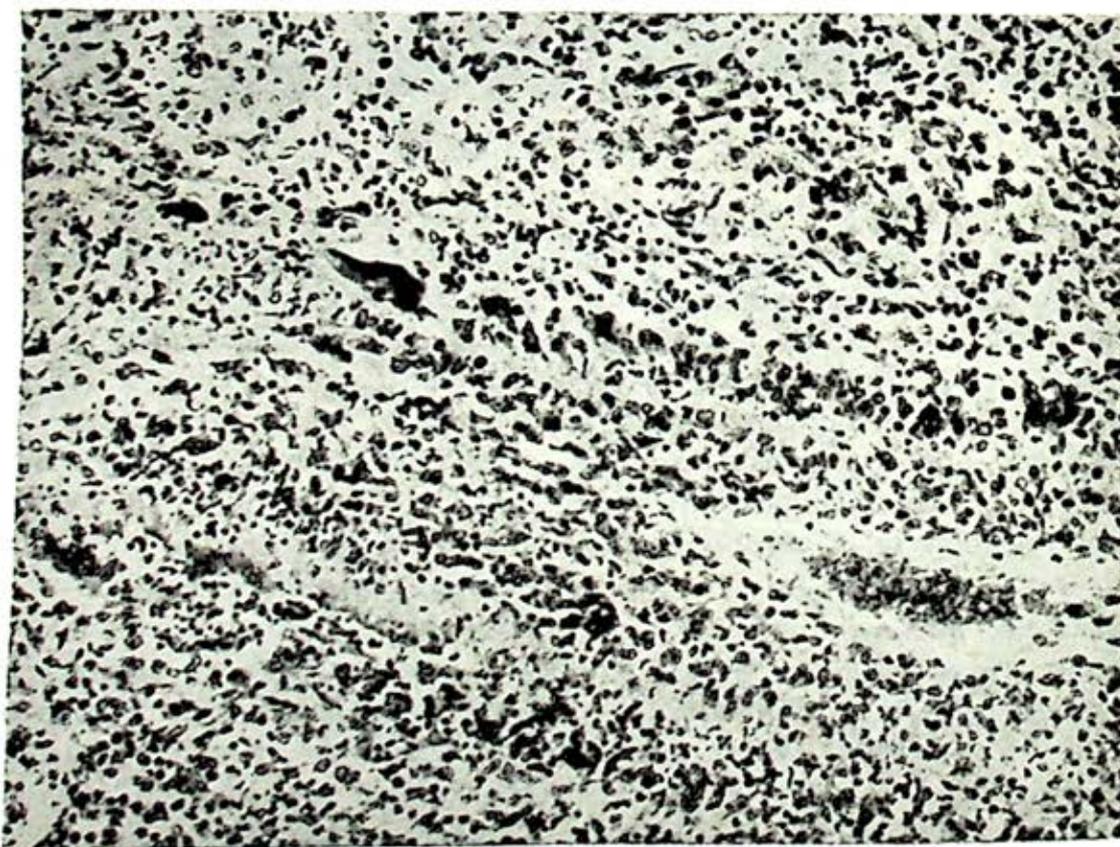


FIG. 16. Granulomatosis linfomatoide que ha evolucionado a linfoma. Parénquima pulmonar y vena pulmonar cortada sentido longitudinal con denso infiltrado linforreticular atípico. En la adventicia del vaso, dispuestas en empalizada, existen numerosas células reticulares atípicas de gran tamaño sin llegar a parecerse a las células de Reed-Sternberg. H.E. 300 x.



FIG. 17. Granulomatosis linfomatoide que ha evolucionado a linfoma. Parénquima pulmonar con denso infiltrado linforreticular atípico. H.E. 250 \times .

lulas atípicas o de numerosas mitosis. Los casos asociados a linfoma, muestran pérdida de la arquitectura ganglionar y presencia de las células reticulares atípicas; la imagen es la de un linfoma, sin embargo, no corresponde a ninguno de los linfomas conocidos.

El hígado, bazo, páncreas, sistema nervioso central, piel, tubo digestivo, etc., muestran lesiones angiocéntricas y angiodestructivas granulomatosas e infiltrado linfoplasmocitoide.

El diagnóstico diferencial con la granulomatosis de Wegener se basa en que la angiéitís en el Wegener es necrosante asociada a verdaderos granulomas y que no se acompaña de infiltrado linforreticular como la granulomatosis linfoma-

tide. El diagnóstico diferencial con el linfoma, se basa en que la granulomatosis linfomatoide cursa con angiéitís e infiltrado celular pleomórfico, mientras que en el linfoma el infiltrado es monocelular y no se asocia a angiéitís. En el caso del linfoma de Hodgkin, cuando involucra a los ganglios del tórax y al pulmón, es de la variedad esclerosis nodular además de que presenta células de Reed-Sternberg.

Poliarteritis nodosa. La primera descripción macroscópica de la poliarteritis nodosa fue hecha por von Rodkitansky en 1852²¹ y el primer estudio microscópico fue realizado por Eppinger en 1887.²² El término de poliarteritis nodosa fue

acuñado por Kussmaul y Maier en 1866.²³

La poliarteritis nodosa es una enfermedad inflamatoria no supurativa sistémica de las arterias musculares acompañada de necrosis focal de la pared, con subsecuente formación de aneurismas, trombosis o ruptura. De acuerdo al tipo de vaso afectado, puede clasificarse en macroscópica o clásica y en microscópica o angéitis por hipersensibilidad.^{24, 25} La forma clásica involucra arterias musculares de mediano calibre y la forma microscópica afecta vasos arteriales pequeños. En ambas formas el daño es sistémico y los órganos más involucrados son: riñones (80%), corazón (70%), hígado (65%),

tubo digestivo (50%), mesenterio (30%), músculos (30%), páncreas (25%), nervios periféricos (20%) y sistema nervioso central (8%).²⁶ Menos del 5% de los casos cursan con daño pulmonar.^{27, 28} Un trabajo Rose en 1957,²⁹ informa que en cerca del 33% de sus casos con poliarteritis nodosa, había ataque pulmonar. En este informe se menciona que con frecuencia las lesiones pulmonares aparecieron algunos años antes que las manifestaciones generalizadas y en algunos casos, nunca hubo daño generalizado; esto permite plantear la pregunta de si este trastorno es similar a la poliarteritis nodosa generalizada.

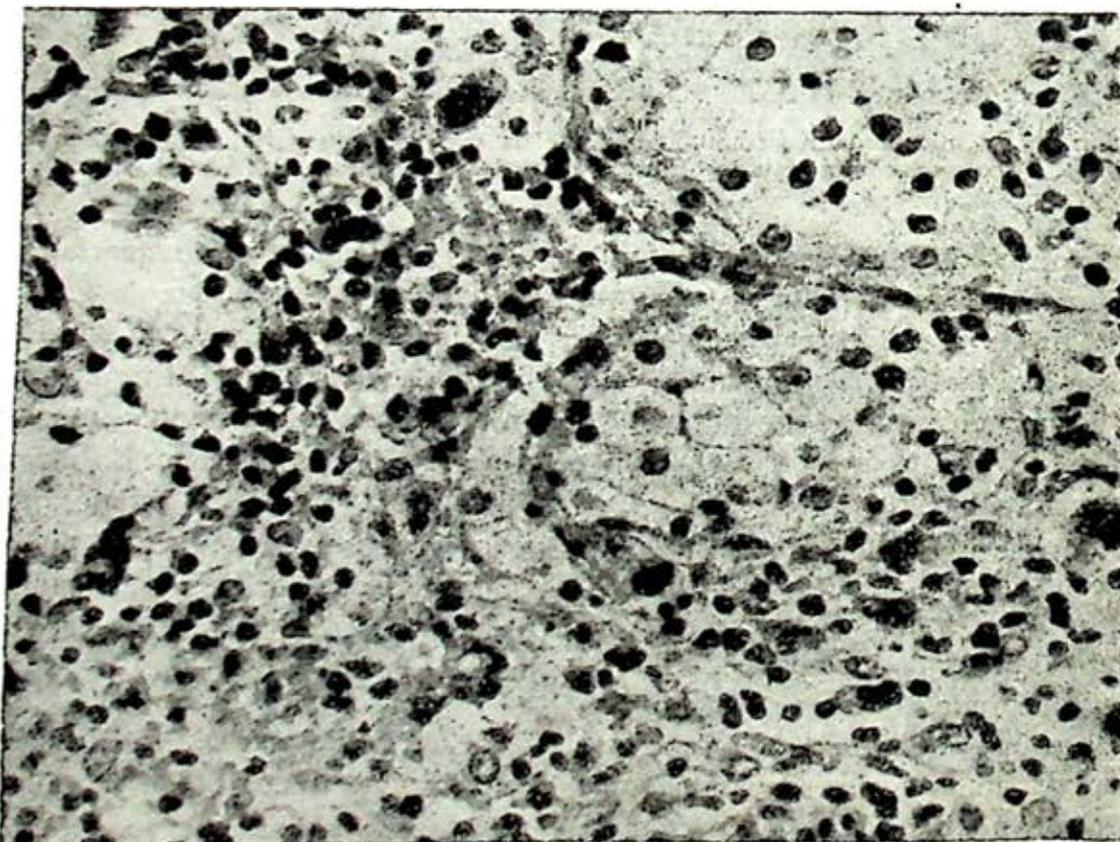


FIG. 18. Granulomatosis linfomatoide que ha evolucionado a linfoma. Parénquima pulmonar con denso infiltrado linforreticular atípico con numerosas células reticulares atípicas de gran tamaño sin llegar a parecerse a las células de Reed-Sternberg. H.E. 400 x.

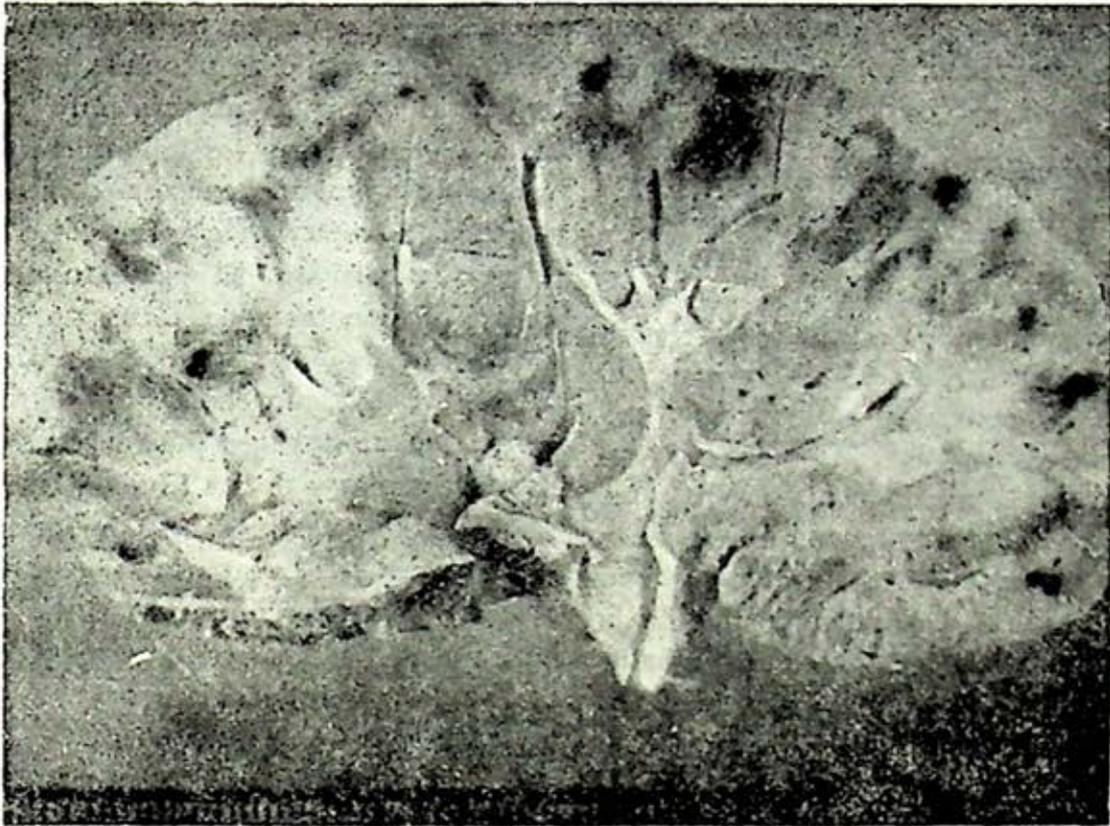


FIG. 19. Poliarteritis nodosa clásica. Riñón con múltiples infartos corticales.

Alteraciones macroscópicas. Daño vascular: macroscópicamente, las lesiones arteriales están distribuidas al azar en todo el territorio vascular y sólo afectan algunos segmentos del vaso, respetando otras porciones del mismo. En muchas ocasiones la lesión se circunscribe a parte de la circunferencia del vaso. Las lesiones pueden o no ser perceptibles a la inspección; en los casos más característicos los vasos muestran nódulos de color gris a rojo con distribución irregular impartiendo al vaso un aspecto de rosario. Algunos casos, la debilidad o rotura de la pared, da origen a aneurismas o hematomas perivasculares. Es común encontrar trombosis dentro de dichos aneurismas. Daño tisular: macroscópicamente los tejidos afectados muestran una o varias zo-

nas de infarto; los casos que tienen varias semanas de evolución, presentan zonas de infarto reciente, alternando con cicatrices de infartos antiguos. Los riñones en los casos más avanzados, los de lenta evolución o los controlados con esteroides, poseen numerosas cicatrices y una superficie finamente granular con aspecto muy similar al de una glomerulonefritis crónica, una pielonefritis o una amiloidosis (figura 19). En el corazón puede haber infarto del miocardio o taponamiento por ruptura de una coronaria. La mayoría de los casos que cursan con manifestaciones pulmonares, se deben a insuficiencia cardíaca, bronconeumonía o tromboembolia pulmonar de origen cardíaco;²⁷ sólo en forma excepcional el pulmón presenta daño vascular por po-

liarteritis nodosa clásica, asociada a trombosis o aneurismo, complicada con infarto.

Alteraciones microscópicas. Daño vascular: la imagen microscópica del daño vascular puede dividirse en cuatro periodos que corresponden a la sucesión de fenómenos histológicos desde la lesión temprana hasta el final.²⁵ El primer periodo se caracteriza por degeneración mixomatosa y necrosis fibrinoide que comienzan en la media de la arteria y se extienden a la íntima, con elevación y desprendimiento subsecuente de las células endoteliales y estenosis parcial de la luz del vaso. En las porciones dañadas pueden existir algunos neutrófilos. En el segundo periodo la capa media muestra denso infiltrado inflamatorio principal-

mente a base de neutrófilos. Posteriormente el exudado se extiende a las tres capas del vaso y de manera muy especial a la adventicia y a los tejidos perivasculares. Inicialmente, existe necrosis fibrinoide de la capa media y después en todo el espesor del vaso. El segmento afectado puede representar toda la circunferencia de la arteria o sólo parte de ella (figuras 20 y 21). El daño endotelial favorece la formación de trombos y la necrosis de la capa muscular y de las fibras elásticas de la pared del vaso, permiten la formación de aneurismas. La aparición de aneurismas en diversos tejidos puede ser simultánea o en pasos sucesivos y su presencia indica lo avanzado del caso y le confiere su nombre a la enfermedad. Con el tiempo, el exudado inflamatorio puede

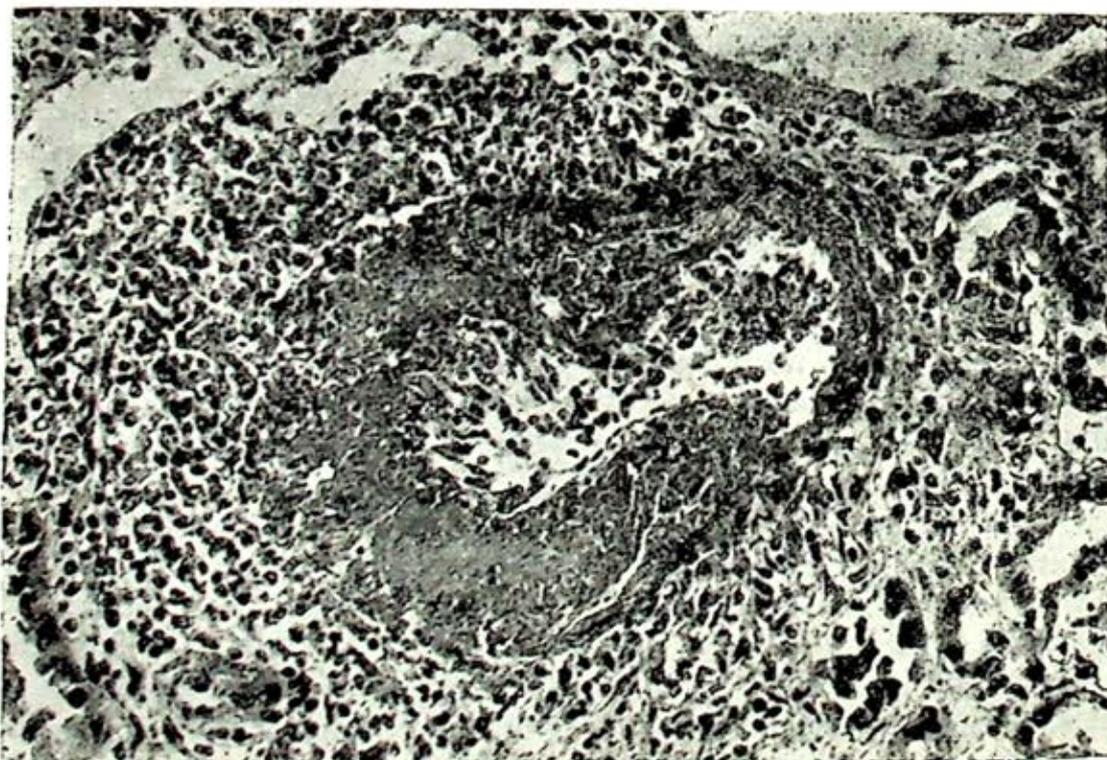


FIG. 20. Poliarteritis nodosa. Arteriola renal con daño segmentario de su pared caracterizado por necrosis fibrinoide e infiltrado inflamatorio con dilatación aneurismática. H.E. 400 x.

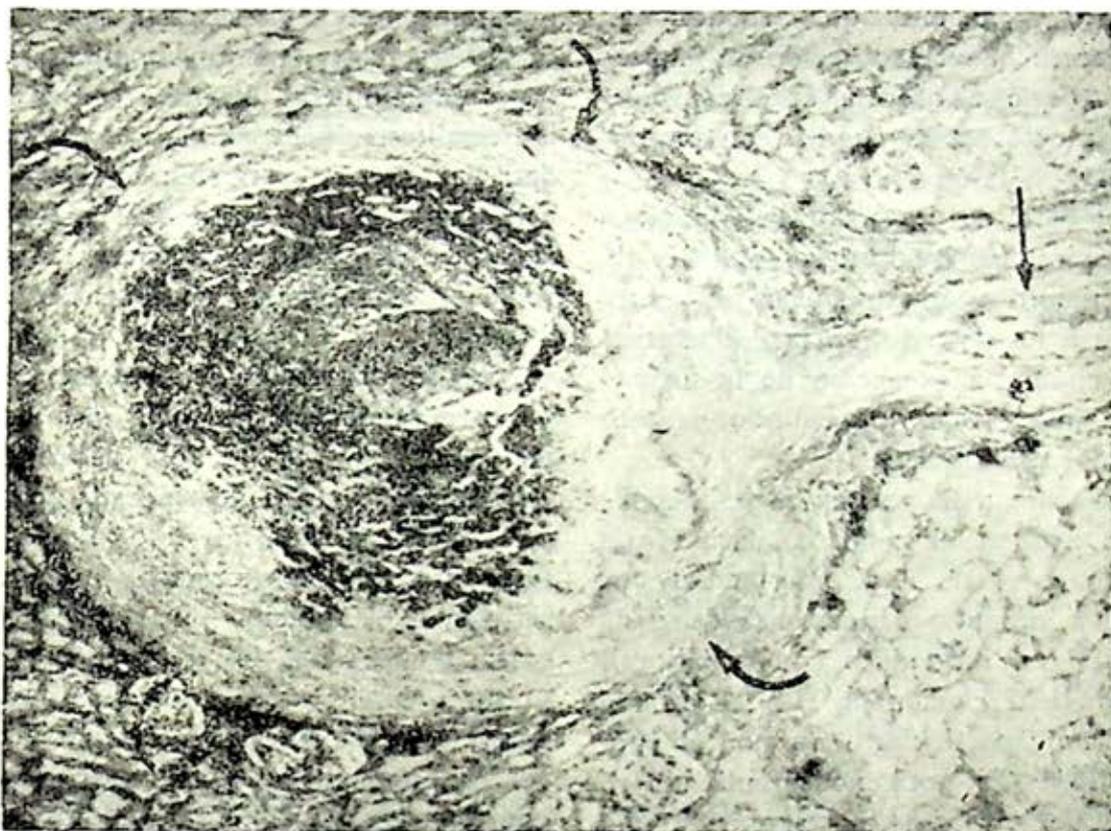


FIG. 31. Poliarteritis nodosa. Arteria renal arcuata con dilatación aneurismática, fibroelastosis de la pared y trombosis antigua de su luz. Vaso original (flecha recta) y aneurisma (flechas curvas). Aldehido Fuschina 200 x.

cambiar a mononuclear; sin embargo, en el pulmón, pueden predominar los eosinófilos. El tercer periodo se caracteriza por la revascularización de los trombos y la formación de tejido de granulación en la pared del vaso afectado, el cual es un pobre sustituto de la pared normal y por ello puede ceder ante la presión y con ello permitir la formación de más aneurismas. En el cuarto periodo el vaso queda reducido a un cordón fibroso. Estos periodos pueden coexistir en distintos focos dentro de un mismo vaso, o en vasos diferentes. Es evidente que las lesiones vasculares agudas de la poliarteritis nodosa no comienza en forma simultánea y es excepcional que todas las lesiones se

encuentren en el mismo periodo de actividad inflamatoria. Cuando las lesiones se encuentran en el periodo final, es imposible establecer el diagnóstico morfológico de poliarteritis nodosa, ya que sólo queda la cicatriz o la lápida de una tumba inespecífica.

Daño tisular. La imagen microscópica de los tejidos dañados revela cambios secundarios a la inflamación y obstrucción vascular, tales como atrofia, isquemia y necrosis coagulativa. El daño pulmonar más común es la congestión secundaria a insuficiencia cardíaca, neumonía bacteriana o tromboembolia pulmonar. Como ya se mencionó anteriormente, en forma excepcional existe daño parenquimatoso

secundario a angeítis de la pulmonar como parece haber acontecido en el presente caso que se informa, en el cual desgraciadamente no se cuenta con biopsia pulmonar.

En el caso de la poliarteritis nodosa microscópica, los cambios vasculares y tisulares macro y microscópicos son muy similares a los descritos en la poliarteritis nodosa clásica, a excepción de la formación de aneurismas que cuando existen, son menos prominentes.

En relación a la patogenia de la poliarteritis nodosa, el concepto actual más aceptado es el de una enfermedad por complejos inmunes o hipersensibilidad de tipo III³⁰ en individuos con predisposición genética relacionada con el sistema HLA y muy particularmente con el haplotipo B8.³¹ El antígeno circulante, en el 80% de los casos, corresponde a una droga (v.gr. antibiótico) o a una proteína viral (v.gr. antígeno Australia).³⁰

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un paciente con vasculitis puede presentar signos y síntomas de diferente índole debido a la multiplicidad de los órganos afectados. Los síntomas generales como fiebre, artralgias, mialgias, anorexia, astenia y baja de peso.

Las lesiones renales se manifiestan por hematuria, edema, hipertensión arterial y la constelación clínica del síndrome urémico. Las del aparato respiratorio por dolor torácico, hemoptisis, tos con expectoración hemoptoica o purulenta y disnea. En el sistema nervioso central ocurren convulsiones, datos de focalización, afección a los pares craneanos y coma. Las lesiones hepáticas producen dolor,

hepatomegalia e ictericia.^{1, 2} En la piel suelen aparecer petequias palpables, nódulos subcutáneos, úlceras y gangrena y las manifestaciones clínicas de enfermedad del corazón consisten en dolor precordial que puede ser debido a inflamación del pericardio o a insuficiencia coronaria, insuficiencia cardiaca o arritmias.

La granulomatosis de Wegener afecta primordialmente a hombres y la mayor incidencia es a los 40 años de edad; los pacientes se quejan de rinorrea acuosa o purulenta, afección al oído medio; son frecuentes el dolor torácico, la hemoptisis y la expectoración purulenta; cuando existe lesión renal, los datos incluyen hematuria hipertensión arterial y uremia. Las manifestaciones del sistema nervioso central, mononeuritis múltiples y la piel expresa su patología en nódulos subcutáneos.

En la angeítis de Churg y Strauss habitualmente el paciente refiere una historia de asma bronquial; posteriormente aparecen los datos de afección multisistémica que son muy parecidos a los de la poliarteritis nodosa, pero aquí la afección pulmonar es más notable.²

En la granulomatosis linfomatoide los pacientes presentan datos clínicos que pueden sugerir una infección pulmonar, como son la fiebre, tos, expectoración purulenta y hemoptoica, pero el cuadro no sigue el curso de una infección y más tarde aparecen los datos de afección a otros órganos de los que destacan el sistema nervioso central, la piel y el riñón. Son frecuentes los nódulos subcutáneos y los datos de afección a los pares craneanos. Este padecimiento puede evolucionar a linfoma.^{1, 2}

La vasculitis por hipersensibilidad en algunas ocasiones afecta al pulmón, por lo que será tratada en este capítulo. Los pacientes habitualmente dan el antecedente de la exposición a una droga y algunas otras, precede a una infección respiratoria ocasionando derrame pleural; posteriormente se desarrollan petequias palpables lo que confiere al proceso el nombre de "púrpura palpable"; otros datos incluyen artralgias, mialgias y hematuria.^{1, 2, 32}

Los pacientes con poliarteritis nodosa clásica presentan síntomas tempranos de artralgias, mialgias, baja de peso y posteriormente dolor abdominal, sangrado de tubo digestivo, hipertensión arterial, mononeuritis y nódulos palpables en el trayecto de los vasos afectados. No es característica la afección pulmonar, por lo que, cuando un paciente con un complejo sindromático de esta naturaleza se presenta con afección pulmonar y eosinofilia, deberá ser catalogado como síndrome mixto.

RADIOLOGÍA

El paciente con vasculitis pulmonar tiene en algún momento de su padecimiento, nódulos pulmonares, infiltrados transitorios, consolidación segmentaria o derrame pleural (raro). La granulomatosis de Wegener se caracteriza por la presencia de nódulos de varios milímetros de diámetro, hasta de 9 cm. que tienen la tendencia a cavitarse y a confundirse con metástasis pulmonares.^{32, 33} En la granulomatosis linfomatoide se aprecian lesiones muy parecidas a las alteraciones, aunque pueden existir datos radiológicos que sugieren linfoma.

La angeítis de Churg y Strauss se aprecia radiológicamente como nódulos parenquimatosos derrame pleural e infiltrados pulmonares transitorios y en la vasculitis por hipersensibilidad, infiltrados pulmonares y derrame pleural.^{3, 32, 33} La poliarteritis nodosa comparte características radiológicas similares con las dos primeras entidades.

LABORATORIO

En la angeítis de Churg y Strauss se aprecia como dato característico la eosinofilia sanguínea. En la granulomatosis de Wegener se encuentra anemia normocítica normocrómica; la velocidad de sedimentación acelerada es un índice de actividad; existe hiperglobulinemia a expensas de IgA; la hematuria y la retención azoada traducen afección renal.^{1, 2} La granulomatosis linfomatoide cursa con leucopenia y a diferencia de la granulomatosis de Wegener, la sedimentación globular se encuentra normal. La poliarteritis nodosa cursa con anemia normocítica, aumento de la velocidad de sedimentación globular, hematuria, proteinuria y en el 30 al 40% de los casos, se aprecia antígeno de la hepatitis B. En la vasculitis por hipersensibilidad, se aprecia anemia, hipocomplementemia y alteración en el sedimento urinario.

OTROS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

El método más útil para establecer la naturaleza de la lesión pulmonar, es la biopsia pulmonar a cielo abierto.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde el punto de vista clínico y radiológico deberá establecerse el diagnóstico diferencial con metástasis pulmonares.

PRONÓSTICO

Antes del advenimiento de los esteroides y la ciclofosfamida, las vasculitis granulomatosas tenían un pronóstico casi siempre fatal, la poliarteritis nodosa es una entidad de curso variable aún sin tratamiento, pero frecuentemente fatal; actualmente se cuenta en el arsenal terapéutico con drogas que pueden producir curación total en estos padecimientos.^{2, 33}

TRATAMIENTO

Los esteroides por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, son de gran utilidad en los casos de vasculitis; la ciclofosfamida un agente alquilante, inhibe la reproducción celular y tiene efecto inmunosupresor. Este agente ha venido a revolucionar el campo de la terapéutica en las vasculitis, ya que se han reportado curaciones espectaculares en casos de granulomatosis de Wegener y poliarteritis nodosa con manifestaciones severas de la enfermedad. Se encuentra como droga de primera elección y asociada a esteroides con excelentes resultados.³⁴

La ciclofosfamida se utiliza a razón de 2 mg por kilo de peso por un año después que el enfermo se encuentre sin actividad de la enfermedad; en los enfermos que presentan datos severos de actividad, puede prescribirse combinada con esteroides a razón de 60 a 100 mg diarios de prednisona por vía oral. El uso de esteroides también se encuentra indicado

en aquellos pacientes que presenten manifestaciones severas de la enfermedad a nivel del sistema nervioso central. Las vasculitis de las serosas, sus manifestaciones oculares así como las vasculitis no granulomatosas, se tratan con las mismas medidas terapéuticas.

CASUÍSTICA

En los últimos 20 años se han estudiado nueve casos de vasculitis en el Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional del IMSS. Los tipos de vasculitis se muestran en el cuadro 1.

CUADRO 1
VASCULITIS

Tipo	No. de casos
Granulomatosis de Wegener	4
Granulomatosis linfomatoide	2
Granulomatosis alérgica	1
Vasculitis por hipersensibilidad	1
Poliarteritis nodosa	1
Total	9

El cuadro anterior revela la mayor frecuencia de la granulomatosis de Wegener sobre las otras vasculitis.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

En el cuadro No. 2 se muestra la distribución por edad y sexo en la granulomatosis de Wegener.

CUADRO 2
EDAD Y SEXO

Décadas	No de casos	Masculino	Femenino
3a.	1	3	1
4a.	2		
5a.	1		

Los datos clínicos sugirieron inicialmente una infección respiratoria y posteriormente, aparecieron los correspondientes a la afección multisistémica. La lesión renal ocupó el segundo lugar en frecuencia (Cuadro 3).

CUADRO 3

MANIFESTACIONES CLINICAS

<i>Síntomas y signos</i>	<i>No. de casos</i>
Tos	4
Espujo purulento	4
Fiebre	4
Hemoptisis	3
Disnea	3
Pérdida de peso	3
Anemia	3
Hipertensión arterial	3
Hematuria	2
Insuficiencia renal	3

En vista de que los nódulos pulmonares fueron la manifestación más frecuente en nuestra casuística —lo que concuerda con lo mencionado en la literatura mundial—,³⁵⁻³⁶ los pacientes se catalogaron radiológicamente como portadores de metástasis pulmonares proceso con el cual es obligado hacer el diagnóstico diferencial (Cuad. 4 y Fig. 22).

CUADRO 4

RADIOLOGIA

<i>Imagen</i>	<i>No. de casos</i>
Condensación pulmonar	1
Nódulos bilaterales	3

El diagnóstico se llevó a cabo mediante el estudio anatómico en la necropsia ya que los cuatro casos tuvieron una evolución fatal. Un enfermo fue tratado con esteroides y los otros tres no tuvieron

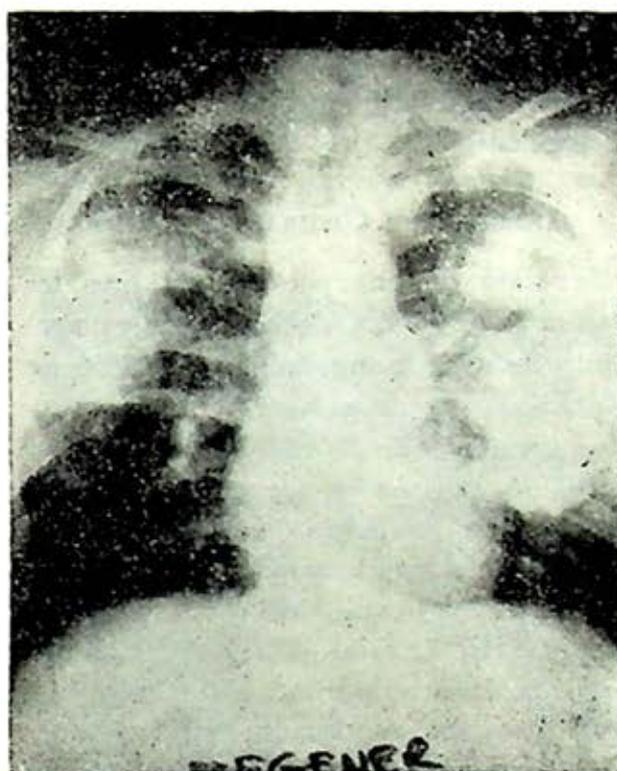


FIG. 22. Granulomatosis de Wegener. Se observan nódulos confluentes grandes que en conjunto producen opacidades densas parahiliares bilaterales.

ninguna terapéutica como la mencionada como útil. Hay que hacer notar que en la época en que se presentaron estos casos, aún no existía la ciclofosfamida como método de elección en estas enfermedades.

GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE

Los dos enfermos pertenecieron al sexo masculino y ambos presentaron tos con expectoración purulenta, hemoptisis, fiebre, pérdida de peso y anemia, así como leucopenia; uno de ellos tuvo manifestaciones clínicas de lesión renal y el otro lesiones en la piel.

La radiografía de tórax mostró nódulos bilaterales en un enfermo e infiltrado intersticial en el otro (Fig. 23). No se

instituyó ningún tratamiento a estos pacientes y los dos fallecieron. El diagnóstico se estableció mediante el estudio necrópsico.

ANGEÍTIS DE CHURG Y STRAUSS

Se trató de una persona del sexo femenino de 35 años de edad con antecedente de asma bronquial de dos años de evolución; dos meses antes de su ingreso, notó aumento de la tos y expectoración purulenta, disnea y cefalea; a las dos semanas de su ingreso, apareció disminución de la agudeza visual del ojo derecho. A la exploración se encontró hipertensión arterial de 170/110, trombosis de la arteria central de la retina, broncoespasmo moderado; los exámenes de laboratorio revelaron anemia normocítica normocrómica, eosinofilia sanguínea, hematuria microscópica, aumento de la velocidad de sedimentación globular y en la radiografía de tórax, un infiltrado basal bilateral (Fig. 24). La biopsia de

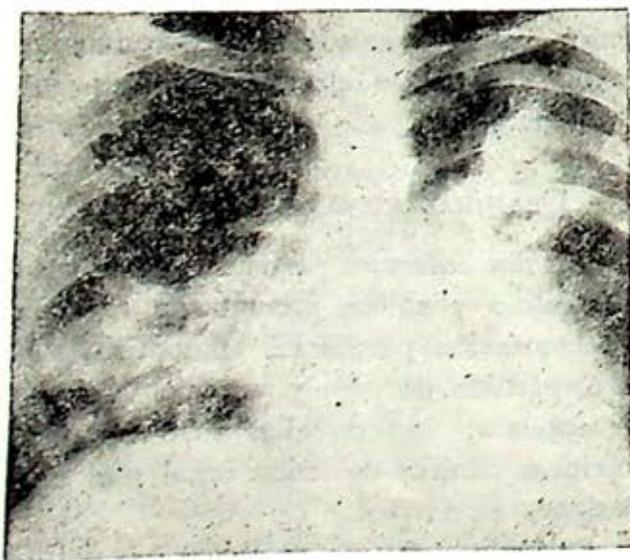


FIG. 23. Se aprecian nódulos confluentes en regiones basales derechas y superiores izquierdas. Hay moderada cardiomegalia.

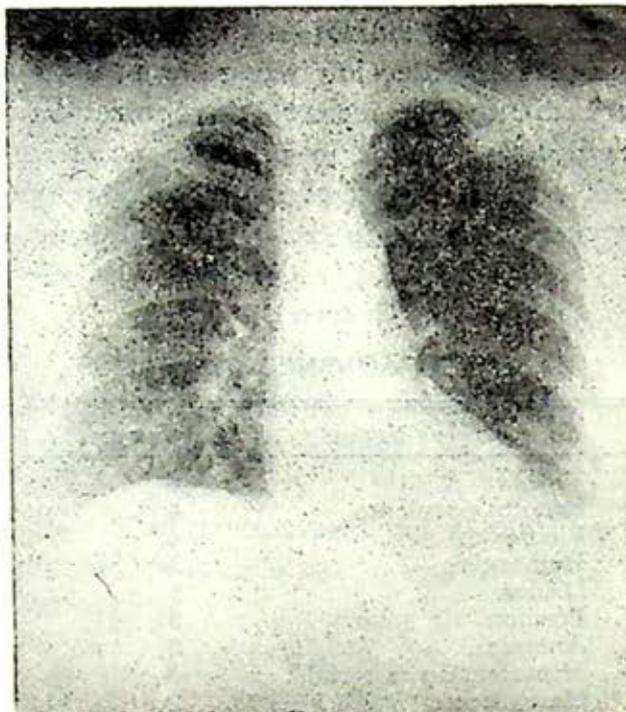


FIG. 24. Se observan imágenes reticulares basales bilaterales, así como sobredistensión pulmonar.

pulmón reveló la naturaleza del padecimiento; el tratamiento fue a base de prednisona a razón de 60 mg diarios durante 6 meses y posteriormente se disminuyó la dosis en forma progresiva; actualmente la paciente tiene un año de evolución.

VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Paciente del sexo masculino sin antecedentes de ingestión de drogas, con historia de infección respiratoria de 7 días de evolución; con posterioridad, aparecieron lesiones en la piel que consistieron en petequias palpables distribuidas en ambas extremidades inferiores y disnea de esfuerzo. La radiografía mostró lesiones micronodulares (Fig. 25). No hubo evidencia de lesión renal ni clínica ni desde el punto de vista del laboratorio;

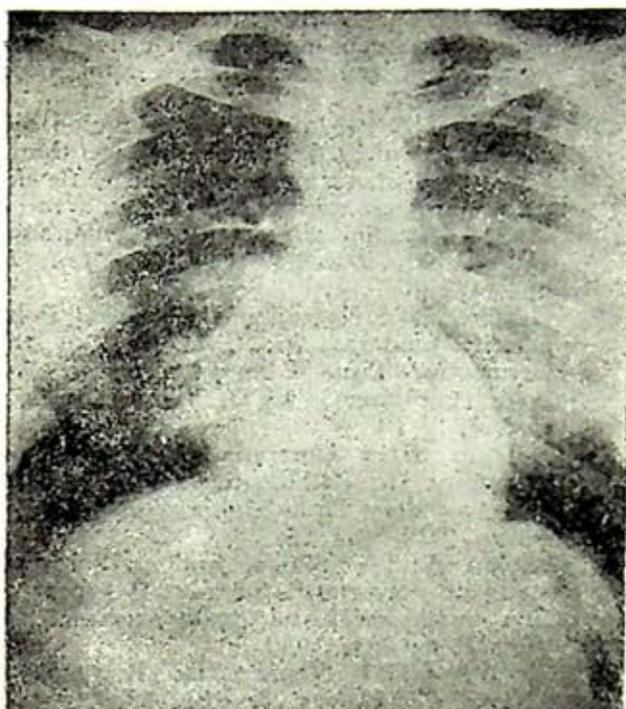


FIG. 25. Gran cardiomegalia con abombamiento del cono pulmonar que sugiere hipertensión arterial pulmonar. Obsérvese algunas imágenes micronodulares en ambas bases pulmonares.

la biopsia de piel mostró angeítis leucocitoclástica y la del pulmón, datos de vasculitis con bronquiolitis obliterante y discreto grado de hemosiderosis; se trató con esteroides y su evolución seguida a un año, ha sido satisfactoria.

POLIARTERITIS NODOSA

Paciente femenino de 36 años sin antecedentes de importancia, con hemoptisis de 7 meses de evolución, lesiones nodulares en ambas piernas y posteriormente evidencia de lesión renal en el sedimento urinario; la biopsia de piel mostró las lesiones características de la poliarteritis nodosa; no se realizó biopsia pulmonar debido a la insuficiencia respiratoria y la hipertensión pulmonar severas de la paciente; su tratamiento consistió en do-

sis de 60 mg de esteroides diariamente. La evolución fue fatal a los 8 meses de iniciado el tratamiento, debido a una hemoptisis masiva. La radiografía muestra las lesiones que se ilustran en la figura No. 26.

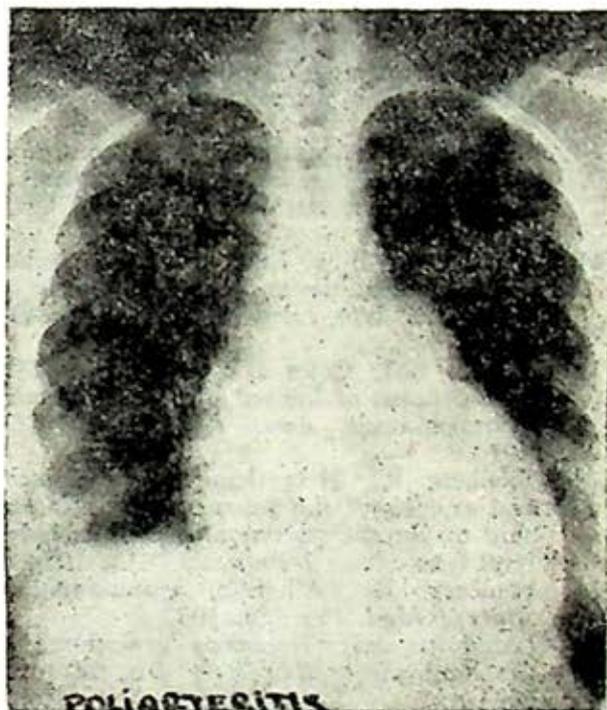


FIG. 26. En la radiografía se visualizan sombras acinares e intersticiales que ocupan ambos campos pulmonares.

REFERENCIAS

1. Harrison TR: Principles of internal medicine McGraw Hill ninth edition Cap 67-351-59.
2. Fauci AS MD Barton y HMD Paul K MD Nih Conference The Spectrum of vasculitis Annals of Internal Medicine Nov 1978 Vol 89 Part I págs 660-76.
3. Israel HL, Patchefsky AS, Saldana MJ: Wegener's Granulomatosis, lymphomatoid granulomatosis, and benign lymphocytic angiitis and granulomatosis of the lung recognition and treatment. *Ann Intern Med*, 87: 691-99, 1977.
4. Fauci AS y Wolff SM: Wegener's granulomatosis. Studies in 18 patients and a review of the literature. *Medicine*, 52: 535, 1973.

5. Wolff SM y Fauci AS: Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med*, 81: 513, 1974.
6. Fauci AS y Wolff SM: Wegener's granulomatosis and related diseases. *DM*, 23: (7). 1977.
7. Spear GS y Walker WG: Lethal midline granuloma (granuloma gangraenescens) at autopsy. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 99: 313, 1956.
8. Freidman I: midline granuloma. *Proc Roy Soc Med*, 57: 289, 1964.
9. Kassel SH, Echevarria RD y Guzzo FP: Midline malignant reticulosis (so-called lethal midline granuloma). *Cancer*, 23: 920, 1969.
10. Byrd LH y Sheam MA: Relationship of lethal midline granuloma to Wegener's granulomatosis. *Arthritis rheum*, 12: 247, 1969.
11. Carrington CB y Leibow, AA: Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med*, 41: 497, 1966.
12. Cassan SM, Coles DT y Harrison EG: The concept of limited forms of Wegener's granulomatosis. *Amer J Med*, 49: 366, 1970.
13. Fienberg R: Necrotizing granulomatosis and angitis of the lungs and its relationship to chronic pneumonitis of the cholesterol type. *Amer J Pathol*, 29: 913, 1953.
14. Fienberg R: Allergic granulomatosis. *Amer J Med*, 19: 829, 1955.
15. Lansdown FS: Necrotizing granuloma of the lung. *Amer Rev Resp Dis*, 34: 422, 1961.
16. Israel HL y Patchefsky AR: Wegener's granulomatosis of the lung: Diagnosis and treatment. Experience with 12 cases. *Ann Intern Med*, 74: 881, 1971.
17. Horn RG, Fauci AS, Rosenthal AS y cols: Renal biopsy pathology in Wegener's granulomatosis. *Ann J Pathol*, 74: 423, 1974.
18. Liebow AA, Carrington CRB y Fiedman P: Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol*, 3: 457, 1972.
19. Veltri RW, Raich PC, MacClung JE y cols: Lymphomatoid granulomatosis and Epstein-Barr virus. *Cancer*, 50: 1513, 1982.
20. Katzensteins ALA, Carrington CRB y Leibow AA: Lymphomatoid granulomatosis: A clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer*, 43: 360, 1978.
21. V. Recklinghausen K: Ueber einige der wichtigsten krankheiten der arterien. *Dtsch Akad Wissensch*, 4: 49, 1852.
22. Eppinger H: Pathogenesis (histogenesis) der aneurysmen einschliesslich des aneurysma equi vemisomum. *Arch Klin Chir*, 35: 1, 1887.
23. Kussmaul A y Maier R: Ueber eine bisher noch nicht beschriebene eigenthümliche arteriener-krankung (poliarteritis nodosa), die mit morbus Beightii und rapid fortschreitender allmeiner muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med*, 1: 484, 1866.
24. Gardner DI: Necrotizing vasculitis: Polyarteritis nodosa. In: Pathology of the Connective Tissue Diseases, Edward Arnold (publishers) LTD, London, 1965, pag. 191.
25. Robbins SL y Cortran RS: Disease of immunity. In: Pathologic Basis of Disease. WB Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1979, pag 262.
26. Arckin A: A clinical and pathological study of polyarteritis nodosa: a report of five cases, one histologically healed. *Am J Pathol*, 6: 401, 1930.
27. Griffith GC y Vemae IL: Polyarteritis nodosa. *Circulation*, 3: 481, 1951.
28. Rose GA y Spencer H: Polyarteritis nodosa. *Quart J Med N S*, 26: 43, 1957.
29. Rose GA: The natural history of polyarteritis nodosa. *Brit Med J*, 2: 820, 1957.
30. Michelak G: Immune complexes of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa. *Am J Pathol*, 99: 619, 1978.
31. Calin A: The relationship between genetics and environment in the pathogenesis or rheumatic disease. (Medical Progress). *West J Med*, 131: 205, 1979.
32. Frazer GR, MD and Paré PJA, MD: Diagnosis of disease of the chest. Cap II, págs 873-878.
33. Alfred PF: Pulmonary diseases and disorders. McGraw-Hill, Cap 77, pag 918.
34. Fauci AS, Doppman JL, Wolf SM: Cyclofosfamida — induced remissions in advanced poliarteritis nodosa. *Am J Med*, 64: 890-894, 1978.
35. Israel HL, Patchefsky AS y Saldana MJ: Wegener's granulomatosis, lymphomatoid granulomatosis and benign lymphocytic angitis and granulomatosis of lung. Recognition and treatment. *Ann Intern Med*, 87: 691, 1977.
36. Bischoff E: Noninfections necrotizing granulomatosis: The pulmonary roentgen signs. *Radiology*, 75: 752, 1960.

