

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

LA PROBLEMÁTICA DE LA FIBROSIS PULMONAR INTERSTICIAL Y DIFUSA

Estudio de 80 casos

JOSÉ KUTHY-PORTER,* † HÉCTOR M. PONCE DE LEÓN,*
PATRICIA ALONSO,* RODOLFO TÉLLEZ * y
GUSTAVO CORNEJO *

Se comentan 80 casos de fibrosis pulmonar intersticial difusa idiopática, estudiados en la Unidad de Neumología del Hospital General de la S.S.A., proceso que predomina en el adulto joven, es más frecuente en la mujer y está caracterizado por un cuadro de insuficiencia respiratoria lentamente progresivo.

Se describe la imagen radiológica característica de este proceso patológico pulmonar, así como sus alteraciones anatómicas y funcionales, que la hacen claramente diferenciable de otros procesos pulmonares bilaterales y difusos.

La evolución de la fibrosis pulmonar intersticial difusa idiopática es progresiva e invalidante, presenta elevada mortalidad y su terapéutica es exclusivamente paliativa.

Es posible que en su etiopatogenia intervenga, en forma importante, la organización fibrosa del edema intersticial e intraalveolar no cardíogeno, motivado por mecanismos patogénicos capaces, en sujetos inmunológicamente susceptibles, de lesionar el endotelio capilar y el epitelio alveolar.

Se considera que es indispensable llevar a cabo las medidas

* Hospital General de México. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

† Académico numerario.

de rehabilitación respiratoria adecuadas, en aquellos pacientes que siguen un curso crónico y que indudablemente constituyen la mayoría.

La fibrosis pulmonar intersticial y difusa es un proceso patológico caracterizado por la proliferación fibroblástica del tejido intersticial del pulmón, y fue descrita por primera vez por Hamman y Rich en 1941 en su forma aguda.¹ Durante los últimos años, el número de casos diagnosticados ha aumentado considerablemente siguiendo el modelo clínico y fisiopatológico que Austrian y col. designaron *síndrome de bloqueo alvéolo-capilar*,² como la mayoría de los casos presentan un curso más bien crónico, el término de síndrome de Hamman-Rich ha quedado reservado para los casos que siguen un curso agudo y fulminante, en tanto que el de fibrosis pulmonar intersticial y difusa, se ha dejado para referirse exclusivamente a aquellos de evolución crónica.

Desde el año de 1948, cuando se diagnosticó el primer caso de autopsia en la Unidad de Neumología del Hospital General de México, se han observado muchos más, particularmente durante los últimos años y cabe mencionar que, si bien es cierto que el diagnóstico de esta entidad pulmonar es ya relativamente fácil de hacer mediante el cuadro clínico-radiológico y datos muy conocidos de trastorno fisiopatológico, poco se ha avanzado en el conocimiento de sus aspectos de etiopatogenia, terapéutica y profilaxis.

Material y método

Se seleccionaron cuidadosamente 80 casos de fibrosis pulmonar intersticial y difusa, que fueron estudiados y valorados de acuerdo con los siguientes parámetros:

1. Antecedentes ocupacionales.
2. Hábitos.
3. Terapéutica o fármacos empleados.
4. Uso de radioterapia.
5. Lugar de origen, residencia y residencias previas.
6. Antecedentes ginecoobstétricos.
7. Cuadro clínico.
 - a) Tiempo de evolución de la sintomatología.
 - b) Síntomas o síndromes dominantes.
 - c) Exploración física integral.
8. Valoración minuciosa de la imagen radiológica de inicio y su evolución subsiguiente.
9. Alteraciones funcionales según varias pruebas de función respiratoria. Estudio de gases en sangre.
10. Valoración de los exámenes de laboratorio.
11. Histología patológica: selección con criterio anatomopatológico de las biopsias efectuadas para diagnóstico (patrón de las alteraciones patológicas aceptadas de la entidad que se estudia).
12. Valoración de la terapéutica instituida y sus resultados.
13. Planteamiento de incógnitas.

Resultados

Se trata de un proceso patológico pulmonar que predomina en el adulto joven

Cuadro 1 Edad

Años	No. casos
10 - 20	5
21 - 30	25
31 - 40	16
41 - 50	13
51 - 60	11
61 - 70	7
71 - 80	3
Total	80

Cuadro 2

Sexo	Hombres: 10 Mujeres: 70	Relación 1 a 7
Radicación	60 D. F. - 20 Provincia	
Ocupación	Improcedente Predominaron labores del hogar Labores del campo (casos de provincia). Sólo un caso informó haber trabajado en una fábrica de cemento.	
Antecedentes inhalatorios		
	Tabáquicos	26 (predominio en hombres)
	Thiner	1
	Acetona	1
	Cemento	1

y es más frecuente en el sexo femenino (cuadros 1 y 2). De nuestros casos 60 enfermos residían en el Distrito Federal, en tanto que 20 eran de la provincia. Los antecedentes ocupacionales e inhalatorios no fueron de significación para el grupo en conjunto, dado que en sólo tres de ellos se obtuvo un antecedente franco de inhalación a sustancias nocivas.

Contrariamente a lo descrito por Hamman y Rich en el sentido de tratarse de un proceso agudo, en nuestros casos predominó la evolución crónica.

Por lo que se refiere a tratamiento previo, es de llamar la atención acerca de la frecuencia del antecedente de indicación de medicamentos antituberculosos, lo que indica un diagnóstico erróneo y ciertamente superficial del proceso que nos ocupa.

Los hallazgos bacteriológicos en el esputo de los casos analizados no tienen una mayor significación, ya que la bacteriología en la que predominaron gérmenes Grampositivos, se refiere a infección agregada y en ninguna forma representa

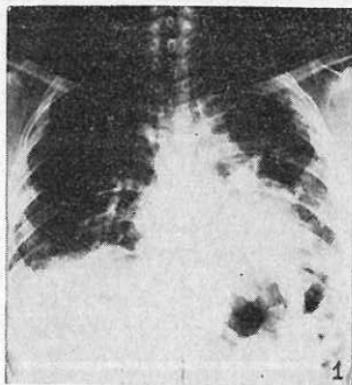
un factor etiológico para el proceso que nos ocupa. La mortalidad en los casos estudiados fue del 18.8 por ciento, ya que de los 80 casos fallecieron 15 (cuadro 3).

Todos los casos se caracterizaron clínicamente por un cuadro de insuficiencia respiratoria lentamente progresivo, con exacerbaciones y remisiones: tos, expectoración mucosa, mucopurulenta durante las exacerbaciones, disnea progresiva, en ocasiones cianosis y dolor torácico difuso. La exploración física revela un tórax pequeño, con movimientos respiratorios disminuidos en su amplitud, ruido respiratorio reforzado y estertores crepitantes al final de la inspiración, mismos que parecen producirse muy cerca del estetoscopio que explora, particularmente en las bases del tórax.

La imagen radiológica característica, está representada por un tórax pequeño,

Cuadro 3

Tratamiento previo a internamiento	No. casos
Antibióticos	29
Antifímicos	29
Corticosteroides	7
H.A.I.N.	2
Digitálicos	1
Bacteriología	No. casos
Estreptococo	46
Estafilococo	28
<i>Klebsiella</i>	22
<i>N. catarrhalis</i>	9
<i>Proteus</i>	7
Neumococo	7
<i>E. coli</i>	2
<i>B. difteroides</i>	2
<i>Pseudomona</i>	1
Resultados	
65 pacientes vivían al realizar el presente estudio. 15 pacientes habían fallecido.	



con bordes difusos en la zona diafragmática y sombra medio-torácica, opacidades lineales y micronodulares difusas, de distribución bilaterales; éstas alteraciones radiológicas no corresponden a la acentuada insuficiencia respiratoria, pero en ocasiones imágenes anulares de contorno fino que corresponden a bulas y también con frecuencia se halla neumotórax espontáneo uni o bilateral, en ocasiones recidivante, en la mayoría de los casos discreto —ya que se trata de un pulmón rígido— (fig. 1 a 4).

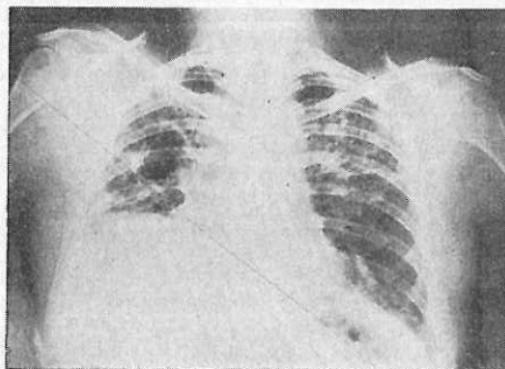
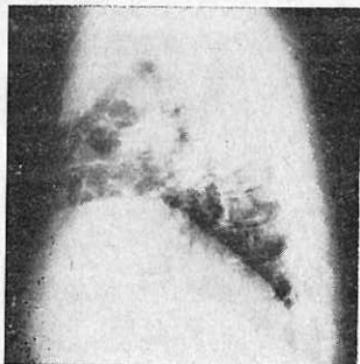
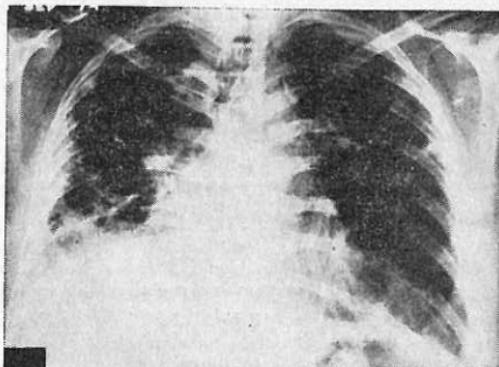
Los estudios funcionales, muestran alteraciones sorprendentemente constantes, caracterizadas por marcada restricción de todos los volúmenes y capacidades pulmonares, excepción hecha del volumen residual, del que se observa aumento entre 150 y 200 por ciento por arriba de los valores teóricos normales. La relación entre volumen respiratorio/capacidad pulmonar total se encontró alterada de un 50 a un 60 por ciento, tanto a expensas del aumento en el VR, como en la gran disminución de la CPT.

El volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF_1) fue normal o mayor de los valores normales de predicción, lo que denota la ausencia de obstrucción de vías respiratorias gruesas. Sin embargo, los hallazgos clínicos son incongruentes en este punto, ya que la exploración permite identificar estertores de espasmos finos al

1 Telerradiografía de tórax con sombra medio-torácica y hemidiafragmas difusos, opacidades lineales y micronodulares discretas, de distribución bilateral.

2 Tráquea desviada hacia la derecha, cardiomegalia, opacidades lineales y micronodulares bilaterales e imagen de neumotórax discreto en vértice izquierdo.

3 Obsérvese la marcada retracción del tórax.



4 Obsérvense las imágenes quísticas de contorno fino.

final de la inspiración; este hecho parece explicable, en tanto que el VEF₁ es un procedimiento poco fiel para identificar obstrucción de bronquios finos, como lo es también la importante reducción de la capacidad vital, cuyo reducido volumen es expulsado en su totalidad desde el primer segundo.

El volumen corriente está claramente disminuido, no obstante que el volumen minuto puede encontrarse normal o mayor a sus valores de predicción, por un importante incremento de la frecuencia respiratoria. El promedio de frecuencia respiratoria que se observó, fue variable entre

34 y 45 respiraciones por minuto en reposo; en las fases de exacerbación o descompensación, la frecuencia se eleva a menudo a cifras de 50-60 por minuto. Esta taquipnea es un mecanismo compensador de la hipoxemia y de la restricción de la capacidad funcional pulmonar, pero a su vez, representa un alto costo en el consumo de energía contra una distensibilidad disminuida.

Uno de los parámetros que sufren mayor alteración, lo representó el espacio muerto fisiológico con valores, en todos los pacientes, mayores de 130-200 por ciento de sus teóricos normales y una rela-

Cuadro 4 Estudio funcional en 80 enfermos (valores promedio)

	Valores observados en % de los teóricos normales	Valores teóricos normales
Capacidad inspiratoria	20 - 40	
Capacidad vital	17 - 52	
Volumen residual	160 - 220	
Capacidad pulmonar total	40 - 70	
Relación VR/CPT	40 - 70	20 - 30%
Volumen espiratorio forzado 1er. seg.	90 - 100 *	83 - 86%
Volumen corriente (= AC)	50 - 70	
Frecuencia respiratoria	35 - 50 †	
Espacio muerto fisiológico	120 - 200	
EM/AC	50 - 70	33 - 47%

* En 7 pacientes se observaron valores menores a los de predicción.

† En reposo.

ción alterada entre éste y el aire corriente, EMF/AC mayor del 50 ó el 60 por ciento (cuadro 4).

Resumiendo, las alteraciones más evidentes y constantes que se pudieron detectar en los estudios funcionales de 80 pacientes con fibrosis intersticial difusa idiopática, se enumera a continuación:

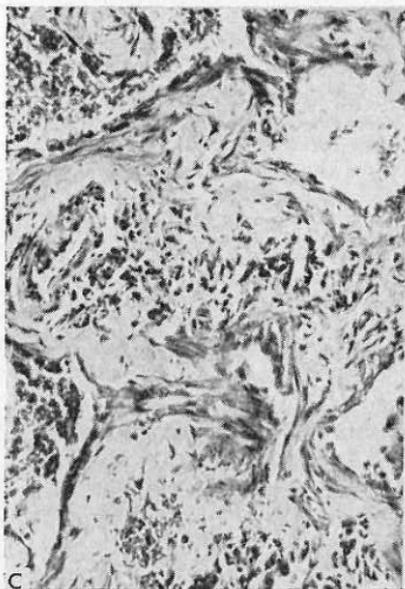
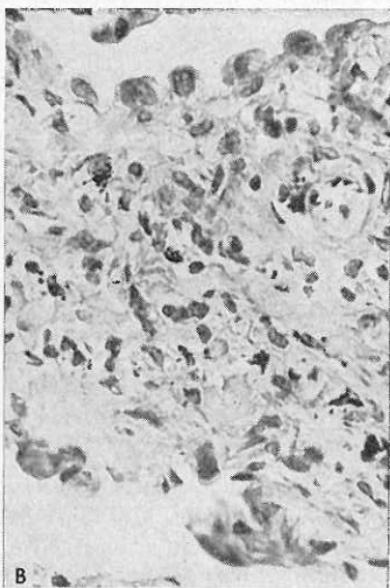
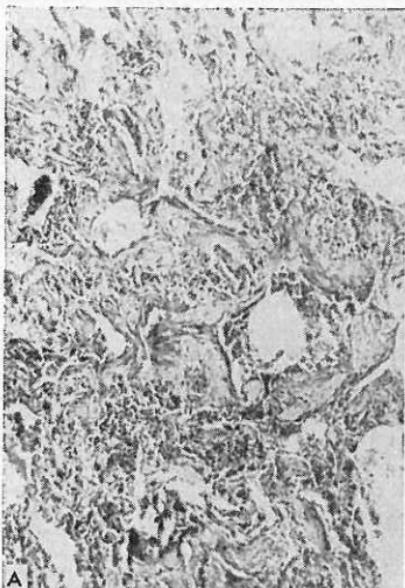
1. Importante restricción de la capacidad vital, de la ventilación máxima voluntaria y de la capacidad pulmonar total, representativos de un síndrome funcional restrictivo importante.
2. Sobredistensión importante del parénquima pulmonar, por aumento del volumen residual, sin evidencia de obstrucción de vías respiratorias.
3. Aumento de la relación espacio muerto fisiológico/aire corriente.

En algunos pacientes, fue posible repetir los estudios funcionales durante varios años, pero los únicos cambios hallados fueron progresión e irreversibilidad de las mismas alteraciones observadas desde su diagnóstico inicial, a pesar del trata-

miento. Sólo en estadios muy avanzados o en etapas terminales, se agregó con frecuencia disminución del volumen espiratorio forzado del primer segundo, por obstrucción de vías respiratorias.

Por otra parte, es importante considerar el estado clínico en el momento en que se realizan los estudios funcionales, ya que la presencia de *cor pulmonale* descompensado e infección respiratoria agregada, falsean los resultados y, cuando estos trastornos de exacerbación son controlados, los nuevos estudios espirométricos dan la impresión de una mejoría aparente, que en realidad no corresponde más que a la desaparición del edema pulmonar agregado o de la obstrucción de las vías respiratorias por secreciones.

Los gases en sangre arterial mostraron siempre hipoxemia variable entre moderada y grave. Fue excepcional la presencia de hipercapnia y en 77 pacientes la PaCO₂ fue normal o menor que la normal. El pH arterial estuvo habitualmente dentro de límites normales, aunque con tendencia



5 Fibrosis pulmonar intersticial difusa idiopática. *A)* Engrosamiento del espacio intersticial por abundante infiltrado colágeno. Obliteración de capilares y arteriolas. Los espacios alveolares han desaparecido. *B)* Imagen a mayor aumento de un septum alveolar. Infiltrado de tejido colágeno, proliferación y descamación de células del epitelio alveolar. *C)* Tinción de Masson para tejido colágeno. Obsérvese la sustitución casi total de los elementos celulares del pulmón por fibras de tejido colágeno.

a la alcalosis de tipo respiratorio. Desde el punto de vista gasométrico en sangre arterial, la situación correspondió pues a hipoxemia como normo o hipocapnia y pH normal o alcalosis respiratoria compensada crónica.

En 40 enfermos, se realizaron estudios sobre el gradiente alvéolo-arterial P(A-a DO₂), para obtener datos complementarios con qué valorar el grado de bloqueo alvéolo-capilar. En todos los pacientes, se observó siempre un gradiente mayor al máximo normal de 250, lo que se interpreta como un grave trastorno de la difusión del oxígeno. El cálculo de corto-circuitos intrapulmonares ($\overset{\circ}{Q}_s/\overset{\circ}{Q}_t$), solamente fue mayor del 25 por ciento en cuatro casos de un grupo de 32, cuando en nuestro Departamento de Fisiología (cuadro 5), se acepta 20 por ciento como valor máximo normal.

La biopsia pulmonar, inicialmente utilizada con fines diagnósticos y más tarde con el propósito de conocer más a fondo este proceso, reveló en la microscopia de luz: engrosamiento celular de la pared alveolar con marcada tendencia a la fibrosis y presencia de células mononucleares en la luz alveolar. En otras ocasiones, se ha encontrado exudado fibrinoso y formación de membrana hialina, destrucción por fibrosis de las estructuras pulmonares e hipertrofia de la musculatura lisa tanto en bronquiolos como en arterias, hiperplasia de folículos linfoides y granulomas de tipo epitelioides. La proliferación fibrosa oblitera muchos capilares y pequeñas arteriolas, las venas frecuentemente se observan dilatadas y existen focos de hemorragia antigua o reciente. Las arterias pulmonares de pequeño y mediano calibre y las arteriolas presentan fibrosis de la

Cuadro 5

Gasometría arterial	
Gradiente alvéolo arterial	P(A-a DO ₂)
Corto-circuitos intrapulmonares	$\overset{\circ}{Q}_s/\overset{\circ}{Q}_t$
Valores promedio en 80 enfermos	
PaO ₂ *	< 60 mm.Hg
PaCO ₂	= ó < 30 mm.Hg
pH	± 7.40 - 7.50
Valores promedio en 40 enfermos	
P(A-a DO ₂) †	< 300
$\overset{\circ}{Q}_s/\overset{\circ}{Q}_t$ ‡	± 17 - 25
$\overset{\circ}{Q}_s/\overset{\circ}{Q}_t$ ‡	± 17 - 25

* Sólo en 3 pacientes este valor fue mayor de 40 mm.Hg.

† Medido durante ventilación a un FiO₂ de 100 por ciento por minutos.

‡ Mayor de 25 en 4 pacientes.

íntima e hipertrofia de la capa media. En los bronquios hay hipertrofia muscular que produce estenosis de las vías aéreas con formación de bulas o quistes de diverso tamaño. En los casos muy avanzados, la estructura pulmonar está muy alterada, con aspecto cirrótico y múltiples formaciones quísticas; el tejido intersticial muestra proliferación fibroblástica, frecuentemente asociada con una marcada hiperplasia de la pared alveolar que semeja tumoraciones adenomatosas (fig. 5, a, b y c).

La microscopia electrónica, confirma los hallazgos ya descritos por la microscopia de luz y revela la alteración del intersticio, por la presencia de material colágeno que separa el alvéolo de los capilares, lo que determina una pérdida en la relación



6 Microscopía electrónica ($12000 \times$). En el intersticio pulmonar, se ven varios fibroblastos rodeados de fibras colágenas. En la parte superior, un linfocito (que confirma la infiltración celular).

de las áreas útiles alveolar y capilar; además, la proliferación de las células del epitelio alveolar y la sustitución del epitelio por formación de membrana hialina (fig. 6 y 7).

Los pulmones de especímenes obtenidos por autopsia siempre muestran gran retracción, al corte se aprecia la pérdida del dibujo lobulillar normal, y dan la impresión de un aspecto cirrótico duro y muy compacto (fig. 8).

La evolución de todos los casos es progresiva, 15 de los 80 pacientes estudiados fallecieron, y aunque ciertamente que existen durante el curso clínico remisiones temporales espontáneas o motivadas por la terapéutica intensiva a base de an-

tibióticos, corticosteroides, oxígeno a bajo flujo y por largos periodos, en ocasiones inmunosupresores, digitálicos y otras medidas dirigidas a aliviar la insuficiencia cardiaca, el curso del proceso es fatalmente progresivo, invalidante e irreversible, habiendo observado además, que en la mujer el embarazo origina siempre una progresión más rápida de la fibrosis intersticial pulmonar.

Discusión y comentarios

La existencia de fibrosis en el intersticio pulmonar y las modificaciones que determina en su elasticidad, con pérdida de la



7 Microscopía electrónica ($8000 \times$). Nótese la separación entre espacios alveolares y capilares, a expensas de tejido conjuntivo. Existe además engrosamiento de la membrana basal del capilar, abundante colágena y, en la parte superior derecha, dos fibroblastos.



8 Aspecto macroscópico: obsérvese la pérdida del dibujo lobulillar normal y el aspecto cirrótico. En el lóbulo inferior, se observan bulas enfisematosas.

distensibilidad y retractibilidad del órgano, se suman a la importante disminución del volumen pulmonar total, lo que se traduce en un patrón funcional de tipo restrictivo acentuado como se puede observar en los resultados obtenidos, en que todos los volúmenes y capacidades se encontraban disminuidos en más de un 50 por ciento.

Sin embargo, el aumento del volumen residual es el índice que mejor permite identificar el atrapamiento de aire por un pulmón no colapsable. Así mismo, explica las características peculiares del neumotórax "espontáneo" de frecuente presentación en estos enfermos, por rupturas de bulas subpleurales, sin llegar nunca al colapso pulmonar total o de consideración, no obstante ser hipertensivo.

Estas características patológicas del pulmón alteran la mecánica ventilatoria de la caja torácica y de los diafragmas, determinan un trastorno en el volumen torácico, principalmente en el diámetro anteroposterior, y dan la impresión de un aplastamiento de adelante a atrás, con atrofia de los músculos intercostales e hipomovilidad diafragmática, lo que determina que la ventilación se realice a expensas de un aumento en el trabajo de los grupos musculares cérico-torácicos, que rápidamente tienden a hipertrofiarse, por la gran resistencia que opone el pulmón inelástico.^{3, 4}

El aumento del espacio muerto fisiológico y su desproporción en la relación con el aire corriente, implica un trabajo ventilatorio inefectivo, ya que más de dos terceras partes del volumen total del aire manejado por estos pacientes equivale a espacio muerto. Por otra parte, es sabido que las lesiones anatomopatológicas de la fibrosis intersticial, no obstante ser difusas, siguen una distribución parcelar, con áreas de gran alteración que alternan con otras de pulmón aparentemente intacto; en la autopsia, esto es observable inclusive al comparar un pulmón con otro. Todos estos cambios determinan una gran irregularidad en la distribución del aire inspirado, con las consecuencias lógicas sobre la relación ventilación-perfusión.

Ahora bien, es evidente que el término de síndrome de bloqueo alvéolo-capilar fue ideado para determinar una constante de alteraciones caracterizadas por un trastorno a la difusión del oxígeno, como consecuencia de un supuesto engrosamiento de la membrana alvéolo-capilar, causa única que parecía demostrarse a la microscopía de luz. Sin embargo, en los estudios más recientes de microscopía electrónica,

tanto en pulmón sano como en especímenes con fibrosis intersticial difusa idiopática y aplicando ingeniosas fórmulas de medición geométrica y estereométrica (basadas en los principios de Delesse, para el cálculo de áreas con métodos aritméticos y armónicos), ha sido posible identificar otros factores que determinan el síndrome y, quizá, de una importancia mayor que el engrosamiento de la membrana.⁵⁻¹¹

La microscopia electrónica de pulmones con fibrosis intersticial difusa idiopática, ha podido determinar que el engrosamiento observado es aproximadamente 2.1 veces mayor que el espesor de las membranas A-C normales. Este engrosamiento por sí mismo y como único elemento de bloqueo, no explica el trastorno de difusión, ya que sería necesario que su espesor aumentara de 5 a 7 veces sobre los valores normales, para considerarlo como única causa. Parece ser entonces más importante el hallazgo del aumento volumétrico del espacio intercapilar, por la presencia de fibrosis que provoca una "dislocación" en las relaciones geométricas entre las áreas útiles de difusión alveolar con las áreas útiles de difusión capilar.¹²⁻¹⁵

Desde las primeras etapas del padecimiento, pero en particular en los estadios avanzados, existe destrucción del septum alveolar y del lecho capilar en forma irregular, que van dejando alvéolos o cavidades bulosas (por rupturas de la pared alveolar) no perfundidas y es entonces ésta una mejor explicación para entender la pérdida de la relación ventilación-perfusión en estos pacientes, y que la reducción en la perfusión sea el factor más importante. En nuestra casuística, estos conceptos explicarían el hallazgo constante de un aumento del espacio muerto

fisiológico, sin alteración notoria de los cortocircuitos intrapulmonares.

A mayor abundamiento es todavía posible asociar el hecho de que existe un tiempo de tránsito más rápido del eritrocito a través del capilar pulmonar, con deterioro en su capacidad de captación de oxígeno, particularmente durante el ejercicio,¹⁶ sin que llegue a alterarse el CO₂ en forma importante, dadas las características de difusión de este gas.

Parece ser, entonces, que el síndrome de bloqueo alvéolo-capilar es el resultado de la suma de todos estos cambios a nivel de las microestructuras pulmonares, aunada a un aumento relativo del espesor de la membrana alvéolo-capilar, más que a la tesis simplista de engrosamiento alvéolo-capilar, aceptada como causa única de bloqueo. Esta tesis agrega un concepto cuantitativo anteriormente no valorado y confirma las descripciones previas de este proceso patológico pulmonar.

Este padecimiento es indudablemente motivo de preocupación mundial, lo que puede apreciarse por la gran cantidad de bibliografía que existe sobre el tema. Se trata de un padecimiento que aumenta en su frecuencia, cuya etiología se desconoce y cuya terapéutica es exclusivamente paliativa.

Existen bases para pensar que en su etiopatogenia intervienen mecanismos de tipo inmunobiológico,¹⁷ y se ha pensado también, en la posibilidad de inhalación de sustancias aun no identificadas en la atmósfera que pudieran ser nocivas a pulmones susceptibles.¹⁸

Por otra parte, Gross¹⁹ considera que esta entidad se origina como un proceso de proliferación celular alveolar, al tiempo que Herbert y col.⁴ opinan que la fibrosis intersticial parece, fundamental-

mente, una alteración primaria del crecimiento celular. Liebow²⁰ ha demostrado la habilidad de las células del epitelio alveolar para proliferar en la "neumonía intersticial descamativa" y propone que este proceso pudiera progresar a un estado de fibrosis irregular. La teoría familiar (Baglio y col.,²¹ Peabody y col.²²) basada en el hecho de que la frecuencia familiar parece ser de un 6 por ciento mayor de lo que podría esperarse, es de tomarse en cuenta; en nuestra casuística de 80 casos hubo dos hermanas. Vestermack,²³ piensa en una disgenesia de tejido pulmonar para los casos observados en la infancia. Donahue y col.²⁴ sugieren que el término de "displasia fibroquística familiar" se utilice cuando se haga evidente un factor genético transmitido como rasgo autosómico dominante. De acuerdo a los estudios de Bonnani,²⁵ el padecimiento puede ser considerado como ocasionado por una posible disproteinemia de origen genético.

Nosotros pensamos más bien, que la fibrosis pulmonar intersticial difusa e idiopática es el resultado de múltiples afecciones de la unidad pulmonar más periférica y en cuyo establecimiento juegan papel importante mecanismos de tipo inmunobiológico; es por esto que la alveolitis alérgica extrínseca, del tipo de cuidadores de las palomas, tiene como destino final, en muchos casos, la fibrosis intersticial difusa.²⁶

Es también probable que la fibrosis pulmonar intersticial y difusa sea el resultado final de la organización fibrosa del edema pulmonar intersticial no cardiogénico, que se origina por múltiples causas, dado que se trata de un líquido de edema que contiene un elevado porcentaje de proteína.²⁷

Podría considerarse *a priori* que la concentración de proteínas en el líquido del edema pulmonar cardiogénico, sería menor que el de los pacientes con permeabilidad capilar alterada. Las características tintoriales del edema cardiogénico intra-alveolar, muestran menos material acidófilo que el del edema pulmonar exudativo, lo que indica una menor concentración de proteínas; la membrana hialina es rara en aquél, lo que sugiere que la fibrina está excluida del filtrado capilar.

La cantidad de proteínas en el líquido de edema de pacientes con permeabilidad capilar alterada, es similar a la del plasma, encontrándose inclusive fibrinógeno (de peso molecular de 341 000 U. Dalton), lo que sugiere que el escurrimiento del líquido plasmático hacia el intersticio y espacios alveolares, y la subsecuente organización de las proteínas así como la conversión del fibrinógeno en fibrina, originaría la formación de membrana hialina. La ruptura de las moléculas proteicas en el tejido intersticial y el espacio alveolar ocasiona liberación de sustancias tóxicas que a su vez aumentan el proceso inflamatorio, incrementan la presión oncótica intersticial y alveolar y, con ello, el mayor cúmulo de líquidos y eventualmente la fibrosis.²⁸

Seguramente son muchos los mecanismos patógenos capaces de lesionar el endotelio capilar o el epitelio alveolar. Al cabo del tiempo, y en potencia, todos ellos ocasionarían al final una fibrosis pulmonar intersticial y difusa. En gran número de estos mecanismos la lesión directa del endotelio capilar o del epitelio alveolar, o bien de ambos, se establece a través del propio agente causal. En otras condiciones, el mecanismo patógeno sería capaz de lesionar las unidades de intercambio distal

en forma indirecta, por ejemplo se sabe que la lesión de la pared capilar puede ser ocasionada por una reacción de antígeno-anticuerpo, o por la liberación de quininas, en cualquier sitio, y es probable que esta situación ocurra también a nivel pulmonar; sin embargo, su relación con el edema pulmonar intersticial e intraalveolar, no está debidamente precisada.

Conclusiones

1. En base a la experiencia proporcionada en esta comunicación, se considera que el diagnóstico de esta entidad debe hacerse mediante los datos clínicos, radiológicos y funcionales, y debe reservarse en el futuro la biopsia del pulmón (mediante microscopía electrónica), exclusivamente para estudios de investigación, ya que los otros datos son suficientemente precisos como para diferenciarlo claramente de otros padecimientos pulmonares bilaterales y difusos. Se considera que el término de "fibrosis Pulmonar Intersticial Difusa Idiopática", debe utilizarse en forma precisa en el diagnóstico de esta entidad patológica.

2. Por tratarse de un proceso patológico pulmonar progresivo e invalidante que afecta al adulto joven, sobre todo a la mujer, y que aumenta en su frecuencia, se considera indispensable interesar a investigadores en diversas ramas de la medicina, particularmente a otros grupos de neumólogos, inmunólogos, alergistas y anatomopatólogos, para que contribuyan con su esfuerzo al esclarecimiento de las múltiples incógnitas que, por cuanto se refiere a su etiopatogenia, existen en la actualidad, ya que las medidas terapéuticas que se utilizan habitualmente, sólo son útiles en forma paliativa y temporal.

3. Se propone como base de estudio, la posibilidad de que la fibrosis pulmonar intersticial difusa idiopática, esté representada por la organización fibrosa del edema intersticial e intraalveolar, no cardiogénico, motivado por mecanismos patógenos capaces, en sujetos inmunológicamente susceptibles, de lesionar el endotelio capilar, el epitelio alveolar o ambos.

4. Quizá en ningún otro padecimiento crónico del aparato respiratorio sea tan importante como en éste la *rehabilitación*, por lo que es deseable interesar también al personal médico y paramédico de dicha especialidad, para determinar y llevar a la práctica, los procedimientos más útiles de rehabilitación respiratoria en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Hamman, L. y Rich, A. R.: *Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs*. Bull. Johns Hopkins Hosp. 74:177, 1944.
2. Austrian, R.; McClement, J.; Renzetti, A. D., Jr.; Donald, K. W.; Riley, R. L. y Cournand, A.: *Clinical and physiologic features of some types of pulmonary disease with impairment of alveolar-capillary diffusion. The syndrome of alveolar-capillary block*. Amer. Jour. Med. 11:667, 1951.
3. Lourenco, R. V.; Turino, G. M.; Davidson, A. G. y Fishman, A. P.: *The regulation of ventilation in diffuse pulmonary fibrosis*. Amer. Journ. Med. 38:199, 1965.
4. Herbert, F. A.; Nahmias, B. B.; Gaensler, E. A. y MacMahon, H. E.: *Pathophysiology of interstitial pulmonary fibrosis*. Arch. Int. Med. 110:628, 1962.
5. Divertie, M. B. y Brown, A. L., Jr.: *The fine structure of the normal human alveolocapillary membrane*. J.A.M.A. 187:938, 1964.
6. Schulz, H.: *Some remarks on the sub-microscopic anatomy and pathology of the blood-air pathway in the lung*. En: *Pulmonary Structure and Function* (Ciba Foundation Symposium). Reuck, A. V. E. y O'Connor, M. (Eds.). Boston, Little, Brown & Co. 1962, pp. 205-214.
7. Weibel, E. R.: *Morphometry of the Human Lung*. Nueva York, Academic Press Inc., 1963, p. 151.

8. Weibel, E. R.; Kister, G. S. y Scherle, W. F.: *Practical stereological methods for morphometric cytology*. J. Cell. Biol. 30:23, 1966.
9. Freere, R. H. y Weibel, E. R.: *Stereologic techniques in microscopy*. J. R. Micr. Soc. 87:25, 1967.
10. Nagaishi, C.; Okada, Y. e Ishiko, S.: *Electron microscopic observations of the pulmonary alveoli*. Exp. Med. Surg. 22:81, 1964.
11. Cassan, S. M.; Divertie, M. B. y Brown, A. L., Jr.: *Fine structural morphometry on biopsy specimens of human lung*. 1. Normal Lung. Chest, 65:269, 1974.
12. Cassan, S. M.; Divertie, M. B. y Brown, A. L., Jr.: *Fine structural morphometry on biopsy specimens of human lung*. 2. Diffuse idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 65:275, 1974.
13. Hamer, J.: *Cause of low arterial oxygen saturation in pulmonary fibrosis*. Thorax. 19: 507, 1964.
14. Staub, N. C.: *Alveolar-arterial oxygen tension gradient due to diffusion*. J. Appl. Physiol. 18:673, 1963.
15. Gracey, D. R.; Divertie, M. B. y Brown, A. L., Jr.: *Alveolar-capillary membrane in idiopathic interstitial pulmonary fibrosis: electron microscopy study of 14 cases*. Am. Rev. Resp. Dis. 98:16, 1968.
16. Luchsinger, P. C.; Moser, K. M. y Bühlmann, A.: *The interrelationship between cor pulmonale, capillary bed restriction and diffusion insufficiency for oxygen in the lung*. Am. Heart J. 54:106, 1957.
17. Moulias, R.: *Immunologie et pathologie pulmonaire*. Presse Med. 77:761, 1969.
18. Rüttner, J. R.; Spycher, M. A. y Sticher, H.: *The detection of etiologic agents in interstitial pulmonary fibrosis*. Human Pathology, 4:497, 1973.
19. Gross, P.: *The concept of the Hamman-Rich syndrome. A critique*. Amer. Rev. Resp. Dis. 85:828, 1962.
20. Liebow, A. A.; Steir, A. T. y Billingsley, J. L.: *Desquamative interstitial pneumonia*. Amer. Journ. Med. 39:369, 1965.
21. Baglio, C. M.; Michel, R. D. y Hunter, W. C.: *Primary interstitial fibrosis, diffuse and localized forms*. Journ. Thor. Surg. 39: 695, 1960.
22. Peabody, J. W.; Peabody, J. W., Jr.; Hayes, E. W. y Hayes, E. W., Jr.: *Idiopathic pulmonary fibrosis. Its occurrence in identical twins*. Dis. Chest. 28:350, 1950.
23. Vestermark, S.: *Hamman-Rich syndrome*. Act. Pediat. 50:404, 1961.
24. Donahue, W. L.; Laki, B.; Uchida, I. y Munn, J. D.: *Familial fibrocystic pulmonary dysplasia and its relation to the Hamman-Rich syndrome*. Pediatrics 24:786, 1959.
25. Bonnani, P. P.; Frymoyer, J. W. y Jacox, R. F.: *A family study of idiopathic pulmonary fibrosis*. Amer. Journ. Med. 39:410, 1965.
26. Turner-Warwick, M. y Doniach, D.: *Allergic alveolitis*. Brit. Med. Journ. 3:691, 1967.
27. Kuthy Porter, J. y Ponce de León, H. M.: *Fibrosis pulmonar intersticial y difusa*. Prensa Méd. Mex. 36:1, 1971.
28. Robin, E. D.; Cross, C. E. y Zelis, R.: *Pulmonary edema*. New Engl. Journ. Med. 288: 6, 1973.