

COVID-19. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POR IMAGEN

Aloisia Paloma Hernández Morales

*Y cuando todo se acabe,
y se hagan polvo las alas,
no habré sabido porqué
me he vuelto loco por nada.*

Pedro Guerra

RESUMEN

El abordaje multidisciplinario con nuevas técnicas de diagnóstico ha modificado la rígida estructura de generalizar al paciente. A más de dos años de pandemia, en el momento en que se escribe este capítulo, el camino ha sido intrincado, encontrando situaciones verdaderamente desafiantes en el diagnóstico de la COVID-19 por imagen de tórax.

El presente capítulo pretende mostrar los diferentes diagnósticos por imagen que pueden simular neumonía por COVID-19, sin perder de vista la probabilidad dependiente de prevalencia de la enfermedad comunitaria. Por tanto, es importante tomar en consideración el cuadro clínico y el momento en el cual el paciente es sometido a un método diagnóstico radiológico.

INTRODUCCIÓN

El método de detección para la infección viral asociada a coronavirus (COVID-19) es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR), el

cual, desde el inicio del brote pandémico en el año 2019, sigue siendo el estándar de referencia para el diagnóstico final.¹

La tomografía computarizada (TC) de tórax como método diagnóstico de imagen no está recomendada como herramienta de escrutinio para COVID-19 en pacientes asintomáticos o con síntomas leves a pesar de contar con factores de riesgo; más bien se indica en pacientes con síntomas moderados a severos, independiente del resultado de su prueba PCR, y en pacientes con infección confirmada de COVID-19 con empeoramiento de los síntomas respiratorios.

La TC tiene una alta sensibilidad, de 94 a 97% en la detección de signos tempranos de COVID-19, progresión de la enfermedad, complicaciones y diagnósticos alternativos posibles, tales como falla cardíaca o embolismo pulmonar.² Sin embargo, la especificidad es baja (cerca de 37%),² ya que muchas enfermedades pulmonares pueden simular COVID-19, y la certeza se encuentra entre 68 y 72%. El valor predictivo positivo y la certeza de la tomografía es más alta en pacientes mayores de 60 años.¹

Dada la presencia de anomalías tomográficas, la probabilidad de que estos hallazgos representen COVID-19 dependen de la probabilidad pretest de infección, la cual es definida por la prevalencia de la infección en la comunidad.¹

Un hallazgo típico por TC puede inducir la repetición de una PCR negativa. Sin embargo, los hallazgos típicos pueden resultar en un caso falso negativo con el riesgo de confundir el diagnóstico de neumonía por COVID-19 y sus complicaciones.

Las anomalías tomográficas en pacientes con COVID-19 varían de acuerdo con el momento de la imagen. Una tomografía negativa puede observarse durante los primeros dos días después de instalados los síntomas; el patrón en vidrio despulido usualmente se desarrolla entre el primer y cuarto día después de instalados los síntomas, con un pico entre el día 6 y el 13.³

Se han identificado cuatro estadios de afección pulmonar en la tomografía de tórax y los hallazgos semiológicos pueden coexistir en transición de fases:⁴ durante los dos primeros estadios de la enfermedad, que son (1) temprana y (2) progresiva, el hallazgo predominante es vidrio despulido; en (3) fase de progresión también podrán observarse focos de consolidación y/o patrón en empedrado, y en la (4) fase de absorción o resolución vuelve a observarse vidrio despulido tenue, descrito por algunos autores como “miel derretida” en un romántico intento por describir su baja atenuación, y algunas imágenes lineales asociadas a bandas pleuroparenquimatosas, atelectasias lineales y escaso retículo; por lo que el patrón de vidrio despulido se ha convertido en el parámetro diagnóstico diferencial cuando hay sospecha clínica.

APARIENCIA MORFOLÓGICA DE LA COVID-19

En la radiografía de tórax, la afección pulmonar aparece inicialmente como un patrón reticular y escasas zonas de vidrio despulido, pero en estadios iniciales de la enfermedad la

placa de tórax puede ser de escaso valor diagnóstico debido a su menor sensibilidad en comparación con la tomografía (menor a 70%).¹

La Sociedad Radiológica de Norteamérica propone la estandarización del reporte tomográfico en cuatro grupos: a) apariencia típica, b) apariencia indeterminada, c) apariencia atípica y d) negativo para neumonía.

a) Los hallazgos típicos son: 1) patrón de vidrio despulido de distribución periférica y asimétrica, con o sin consolidación y patrón en empedrado; 2) patrón de vidrio despulido multifocal de morfología redonda, y 3) signo del halo reverso u otro hallazgo de neumonía organizada. Algunos autores han descrito el signo vacuolar (lucencias dentro del vidrio despulido)⁵ como parte de los hallazgos iniciales y típicos. Conforme la enfermedad progresa, parches de consolidación se extienden por ambos pulmones, esto último con predominio en lóbulos inferiores. El engrosamiento vascular, visible en el espesor de las zonas de vidrio despulido, es definido como dilatación luminal/congestión o engrosamiento mural de los vasos pulmonares (mayor a 3 mm) dentro de las áreas de vidrio despulido. Este signo contribuye al daño y al edema de la pared capilar causada por factores proinflamatorios, o puede ser resultado de un fenómeno de microtrombosis focal.

b) Los hallazgos indeterminados son: 1) vidrio despulido multifocal, difuso, perihiliar o unilateral; 2) ausencia de distribución específica, y 3) vidrio despulido no redondeado o no periférico.

c) Las características atípicas observadas pueden ser: 1) consolidación aislada o segmentaria con vidrio despulido; 2) patrón nodular; 3) cavitación, y 4) engrosamiento septal interlobulillar liso con derrame pleural.

d) Negativo para neumonía: sin características tomográficas asociadas a neumonía.

Partiendo de que la clave del diagnóstico es vidrio despulido, el cual representa llenado alveolar parcial del espacio aéreo y puede deberse a diferentes causas, su valor diagnóstico de forma aislada es pobre. Las causas del vidrio despulido pueden dividirse en vasculares y no vasculares, o puede deberse a una combinación de ambas causas;² sin embargo, un abordaje organizado del diagnóstico diferencial de vidrio despulido se basa en la instalación de los síntomas, que pueden ser agudos o crónicos.⁶ Abordar una enfermedad pulmonar con síntomas agudos se convierte en un reto diagnóstico diferencial de COVID-19, en especial si se trata de otras neumonías virales.

En el contexto de síntomas crónicos (de semanas a meses), existen diferentes condiciones que resultan en vidrio despulido; el espectro de las patologías es amplio y la evaluación radiológica también se basa en la presencia de signos parenquimatosos típicos de enfermedad crónica (como fibrosis y distorsión de la arquitectura). La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax ofrece una ventaja para identificar los signos de fibrosis y panal, los cuales revelan un proceso crónico dentro del pulmón. Los más frecuentemente vistos son enfermedades fibrosantes, entre ellas neumonía intersticial usual, neumonía intersticial no específica, neumonitis por hipersensibilidad y bronquiolitis respiratoria-enfer-

medad pulmonar intersticial. Sin embargo, otras entidades pueden tener cursos subagudos o crónicos y características radiológicas similares a COVID-19, especialmente neumonía organizada, enfermedad pulmonar asociada a drogas, proteinosis alveolar y neumonía por aspiración.⁶

A continuación, se exponen los principales diagnósticos diferenciales, en primer lugar otras patologías infecciosas virales que simulan COVID-19, posteriormente enfermedades no infecciosas para concluir con lesiones inducidas por agentes externos, como pueden ser radiación, drogas y cigarrillos electrónicos.

ETIOLOGÍA INFECCIOSA QUE PUEDE SIMULAR COVID-19

NEUMONÍAS VIRALES

Los patógenos virales son una de las etiologías más frecuentes de neumonía, representando alrededor de 25 a 70% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad en adultos y niños, respectivamente.⁸

La neumonía viral se manifiesta comúnmente como neumonía intersticial y con hallazgos no específicos como: vidrio despulido, parches de consolidación, engrosamiento peribroncovascular, nódulos centrilobulares, un patrón de “árbol en gemación” y engrosamiento septal interlobar de distribución multifocal, aleatorizada o segmentaria. Al contrario de otras neumonías virales, en la causada por COVID-19 no son comunes los nódulos.⁷

Características como la patogénesis de la enfermedad, el grupo etario y el estatus inmune, permiten a los radiólogos y clínicos sospechar de algún virus en específico; sin embargo, algunos hallazgos no específicos en la tomografía pueden solaparse con otras condiciones pulmonares.

Adenovirus es más prevalente en niños, pero en adultos solamente representa 1% de las infecciones respiratorias. En la imagen, el adenovirus se manifiesta como parches de vidrio despulido, nódulos centrilobulares y consolidación peribronquial. Entre las secuelas pueden incluirse engrosamiento de la pared bronquial, bronquiectasias y bronquiolitis postinfecciosa obliterante.⁵

El engrosamiento de la pared bronquial y el derrame pleural son hallazgos comunes en infecciones por adenovirus y también se observan con parvovirus, paramixovirus, herpes, hantavirus y fenuivirus, aunque son raros en COVID-19.

En las infecciones por hantavirus y COVID-19 puede haber hallazgos tomográficos compartidos, como engrosamiento septal interlobular. En adenovirus, herpes (herpes virus y varicela-zóster), paramixovirus (sarampión), pneumovirus y ortomixovirus predominan los micronódulos pulmonares, así como nódulos de mayor tamaño, no así en COVID-19, que son infrecuentes.⁸

En la neumonía por influenza virus se observa vidrio despulido focal o difuso, bilateral, asociado a consolidación que tiende a la confluencia. Estos hallazgos son similares a lo expuesto en COVID-19, por lo que su diagnóstico diferencial es difícil. Durante la neumonía por influenza pueden desarrollarse derrame pleural y cavitación, y con frecuencia se observan bronquiectasias y nódulos centrolobulillares.² Las formas H1N1 y H5N1 de influenza A se presentan como neumonía rápidamente progresiva que, con frecuencia, originan síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Las características de la imagen tomográfica son: consolidación multifocal y áreas difusas de vidrio despulido con linfadenopatía, cavitación y derrame pleural,⁶ en tanto que las formas H5N1 y H7N9 originan cavitación y formación de neumatoceles, aunque también pueden estar asociadas a linfadenopatías, hallazgos no típicos en COVID-19 (Figura 1).⁵

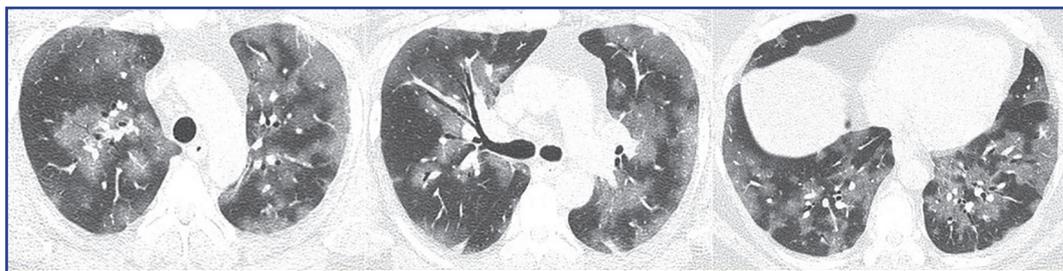


Figura 1. Masculino de 44 años diagnosticado con infección por influenza. Se observan amplias zonas de vidrio despulido de distribución periférica y central, peribroncovasculares, hallazgos que son similares en COVID-19. Características sutiles, como la ectasia vascular asociada con vidrio despulido y la morfología de las áreas afectadas, permiten el diagnóstico diferencial; sin embargo, resulta difícil.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Metapneumovirus humano causa aproximadamente 4% de las neumonías adquiridas en la comunidad durante el invierno. Los pacientes inmunocompetentes se recuperan, generalmente, sin secuelas, mientras que los inmunocomprometidos pueden desarrollar formas severas que ponen en riesgo la vida. Este virus causa daño alveolar e impactación de moco, resultando en un patrón de árbol en gemación y opacidades en vidrio despulido;² estos hallazgos son atípicos en la infección por COVID-19.

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* es una causa frecuente de neumonía, sobre todo en niños y adultos jóvenes. Los hallazgos típicos son engrosamiento de la pared bronquial y nódulos centrilobulares, así como vidrio despulido y consolidación que afectan, por lo común, a más de un lóbulo. Con menor frecuencia se observan opacidades reticulares o lineales, linfadenopatía y derrame pleural. Los nódulos centrilobulares y el engrosamiento de la pared bronquial suelen ser visibles en infecciones por *M. pneumoniae*, pero poco frecuentes en COVID-19.⁹

INFECCIÓN POR HONGO

El principal hallazgo de la infección por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) es zonas de vidrio despulido extensas, homogéneas, simétricas, con distribución central, lobar media y superior con relativo respeto subpleural, aunque pueden ocurrir patrones difusos. En estadios avanzados se observa un patrón empedrado, mientras que el patrón de atenuación en mosaico es descrito en 50% de los casos.² Alrededor de un tercio de los pacientes con esta infección presentan quistes pulmonares con forma, grosor de la pared y tamaño variables.

Tanto en la infección por *P. jirovecii* como en COVID-19 se presenta algún grado de consolidación, engrosamiento septal interlobular y patrón en empedrado, mientras que los nódulos y el patrón de árbol en gemación son poco frecuentes (**Figura 2**); sin embargo, en COVID-19 predomina el vidrio despulido multifocal y periférico.

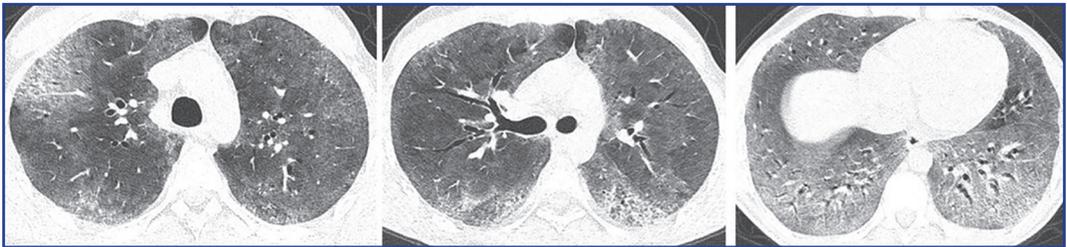


Figura 2. Masculino de 20 años con infección por *Pneumocystis jirovecii*. Cuadro de 20 días con dolor torácico anterior, tos no productiva y pérdida ponderal. La característica de la infección es vidrio despulido bilateral, simétrico con patrón en empedrado y distribución lobar media y superior, así como engrosamiento septal interlobular liso. Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

COINFECCIÓN

El análisis agrupado del riesgo relativo crudo para muerte indica que los pacientes con COVID-19 y coinfección tuvieron más probabilidad de morir que los pacientes sin coinfección (OR 5.82, IC 95%: 3.4-9.9).¹⁰ Se estima que 3% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 fueron también coinfectados con otros virus respiratorios; los patógenos más frecuentemente identificados fueron el virus sincitial respiratorio y el de la influenza A.¹⁰

La presencia de hallazgos atípicos en COVID-19, como derrame pleural, linfadenopatías, consolidación o árbol en gemación, debe originar la sospecha de coinfección o una superinfección. De hecho, un reciente metaanálisis reportó una frecuencia de coinfección viral de 7% y para la neumonía bacteriana de 3%.⁶

ETIOLOGÍA NO INFECCIOSA QUE PUEDE SIMULAR COVID-19

EMBOLISMO PULMONAR

La coexistencia de embolismo pulmonar y COVID-19 es común, con una incidencia en angiotomografía de 22 a 30%. Incluso antes de la pandemia de COVID-19, los virus respiratorios ya habían sido asociados con actividad procoagulante en las células endoteliales. De igual forma, la COVID-19 se ha relacionado con eventos trombóticos en macro y microcirculación.⁹

Los hallazgos por imagen, además de los asociados a oclusión de las estructuras vasculares, representan signos indirectos de la enfermedad aguda: típicamente se observa un infarto pulmonar como un área de consolidación de morfología triangular de disposición subpleural, mientras que en lóbulos inferiores puede observarse un halo en vidrio despulido. La hemorragia pulmonar puede o no estar asociada a infarto. Otras características son atelectasias, derrame pleural y patrón de perfusión en mosaico.

HEMORRAGIA PULMONAR

El patrón de vidrio despulido y consolidación, junto con el patrón en empedrado son manifestaciones en TCAR de hemorragia pulmonar (**Figura 3**). Las alteraciones pueden ser bilaterales, focales o de distribución parcheada, y dependen de la causa de hemorragia: en caso de contusión pulmonar o lesión iatrogénica, es visible como vidrio despulido focal y unilateral; la vasculitis (síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangeítis o granulomatosis eosinofílica con poliangeítis), la terapia de anticoagulación o la lesión inducida por cocaína se manifiestan como lesión pulmonar difusa. Pueden relacionarse algunos signos clave, como el halo, el halo reverso, nódulos (con o sin cavitación) o nódulos centrilobulares,⁶ cuya distribución puede diferenciarse de aquella encontrada en pacientes con COVID-19.



Figura 3. Hemorragia pulmonar. Son características las manifestaciones como vidrio despulido y consolidación, así como el patrón en empedrado. La distribución permite la diferenciación ante la sospecha de COVID-19. La hemorragia suele ser bilateral, focal o parcheada de acuerdo con la causa, con predominio central y perihiliar. En la imagen se observa la distribución central de la hemorragia.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

NEUMONÍA ORGANIZADA

El patrón de neumonía organizada es la representación de la imagen de un proceso en curación. La patología muestra pérdida de las inserciones del tejido conectivo en el espacio aéreo y vía aérea distal; por sus características de imagen y distribución, es uno de los principales diagnósticos diferenciales de COVID-19. Debido a las diversas formas de presentación, la neumonía organizada puede tener un considerable número de diagnósticos diferenciales más allá de la infección, como toxicidad a drogas, enfermedad autoinmune y lesiones actínicas cuando no se trata de una enfermedad idiopática.⁹

La neumonía organizada criptogénica es una enfermedad pulmonar intersticial que representa la forma idiopática de este patrón. La incidencia anual reportada varía de 1.1 a 7 casos por cien mil admisiones hospitalarias. Los pacientes tienen usualmente entre 50 y 60 años y afecta por igual a hombres y mujeres.⁹

La certeza de la TC alcanza 79% para el diagnóstico de neumonía organizada, mientras que en 62 a 90% de los casos de neumonía organizada la afección pulmonar es difusa y bilateral.⁵ La imagen tomográfica está caracterizada principalmente por un patrón mixto de consolidación y vidrio despulido, que puede ser único o múltiple, con distribución focal, broncocéntrica o subpleural.

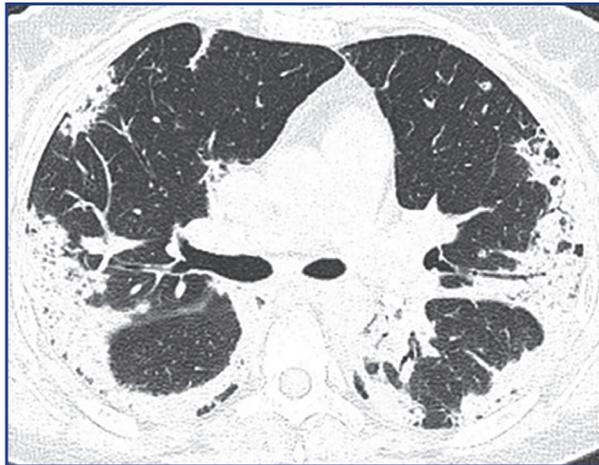


Figura 4. Femenino de 57 años con dolor torácico y diagnóstico de neumonía organizada criptogénica. Se observan las zonas de consolidación subpleurales. La imagen tomográfica muestra, principalmente, un patrón mixto de consolidación y vidrio despulido que puede ser único o múltiple con distribución focal, broncocéntrica o subpleural. Este es uno de los principales diagnósticos diferenciales de COVID-19.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

broncocéntrico o subpleural. Sin embargo, pueden tener un patrón nodular o empedrado y signo del halo reverso.

La afección unilateral, aunque menos común (10 a 38%) se manifiesta como nódulo pulmonar solitario, consolidación única, y/o vidrio despulido en localización peribronquial, asociada a bronquiectasias y distorsión de la arquitectura. Además de consolidación, pueden verse nódulos peribronquiales de varios tamaños en forma difusa y unilateral (**Figura 4**).⁵

NEUMONÍA INTERSTICIAL NO ESPECÍFICA

Uno de los patrones de enfermedad intersticial más comunes en la tomografía de tórax es la neumonía intersticial no específica (NINE). Se asocia por lo común a enfermedad de tejido conectivo, como esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, polimiositis y dermatomiositis. La NINE puede relacionarse con infección por VIH o ser idiopática.

La historia clínica suele incluir disnea y tos con desarrollo subagudo en semanas o meses, y cerca de un tercio de los casos refiere fiebre o síntomas similares a la gripa. La NINE asociada con enfermedad de tejido conectivo tiene una distribución similar entre hombres y mujeres, mientras que la forma idiopática afecta a mujeres en edad media sin antecedente de tabaquismo.

La tomografía de tórax muestra vidrio despulido subpleural, bilateral y con predominio en lóbulos inferiores con o sin anomalías reticulares y fibrosis subpleural. Por tanto, el componente de vidrio despulido puede considerarse como un diagnóstico alternativo de COVID-19; sin embargo, las áreas de vidrio despulido son menos geográficas y hay cerca algún componente fibrótico subpleural, como una reticulación subpleural. Con el subtipo fibrótico también hay bronquiectasias de tracción y pérdida del volumen del lóbulo afectado (**Figura 5**).



Figura 5. Femenino de 64 años con diagnóstico de neumonía intersticial no específica. La fase no fibrótica, celular puede compartir hallazgos de vidrio despulido y reticulación. A diferencia de la COVID-19, en presencia de NINE se muestran áreas de vidrio despulido menos geográficas y algún componente fibrótico subpleural cerca de ellas, particularmente en lóbulos inferiores, tal como se observa en la imagen.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

NEUMONÍA INTERSTICIAL DESCAMATIVA

La neumonía intersticial descamativa (NID) se observa predominantemente en fumadores, con pocas condiciones adicionales asociadas con su presentación, como enfermedad autoinmune y VIH. En el análisis patológico existe una reacción intersticial causada por el tabaco, mostrado por pigmentación de conglomerados de macrófagos en el alveolo y varios grados de fibrosis intersticial. La NID es rara, ocurre en menos de 1% de las enfermedades intersticiales. Mas de 90% de los paciente son fumadores, entre la cuarta y quinta décadas de vida, y hay una relación hombre:mujer de 2:1 con instalación de síntomas insidiosos, tales como tos y disnea.⁹

La tomografía de tórax muestra opacidades en vidrio despulido subpleurales y bilaterales asociadas frecuentemente con opacidades lineales irregulares que afectan sobre todo lóbulos inferiores; a diferencia de la COVID-19, la morfología del vidrio despulido, así como la instalación de los síntomas favorecen el discernimiento en el diagnóstico (**Figura 6**).

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA AGUDA Y CRÓNICA

Las enfermedades pulmonares eosinofílicas (EPE) conforman un grupo heterogéneo de desórdenes marcados por lesión pulmonar y eosinofilia periférica. El diagnóstico de EPE puede establecerse al encontrar las siguientes características:



Figura 6. Masculino de 52 años con antecedente de artritis reumatoide y neumonía descamativa. En la tomografía computarizada de alta resolución en corte axial se aprecia vidrio despulido bilateral, simétrico, con zonas de reticulación en regiones posteriores. En la COVID-19, el patrón de vidrio despulido muestra una morfología diferente.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

1. Opacidades pulmonares y eosinofilia, como algún patrón de incremento en la densidad parenquimatosa pulmonar, descritos abajo.
2. Tejido eosinofílico confirmado por biopsia.
3. Incremento de eosinófilos en el líquido del lavado alveolar.

Independientemente de la instalación de la enfermedad, las EPE pueden dividirse en aguda y crónica:

Forma aguda

Como indica su nombre, los pacientes sufren de una instalación aguda/subaguda de fiebre e hipoxemia. La prevalencia exacta es desconocida, algunas series reportan una incidencia de 9.1 por cien mil personas/año. Cualquier grupo de edad puede verse afectado, sobre todo en la tercera década de vida, sin diferencias por sexo, y el desencadenante implicado con mayor frecuencia es el tabaquismo.⁹

En la tomografía de tórax, la forma aguda de neumonía eosinofílica muestra áreas parcheadas de vidrio despulido acompañadas de consolidación y engrosamiento septal interlobular liso. El engrosamiento del haz peribroncovascular, crecimiento de los ganglios linfáticos y derrame pleural son hallazgos comunes que, por lo general, no tienen preferencia o gradiente craneocaudal o axial, pero se observa una distribución lobar inferior y periférica,² por lo que en literatura previa todavía se llama a este tipo de distribución “negativo del edema pulmonar”, y aunque la distribución es periférica, puede ayudar a la diferenciación el que, en COVID-19, la morfología del vidrio despulido es redondeado y perilobar (**Figura 7**).

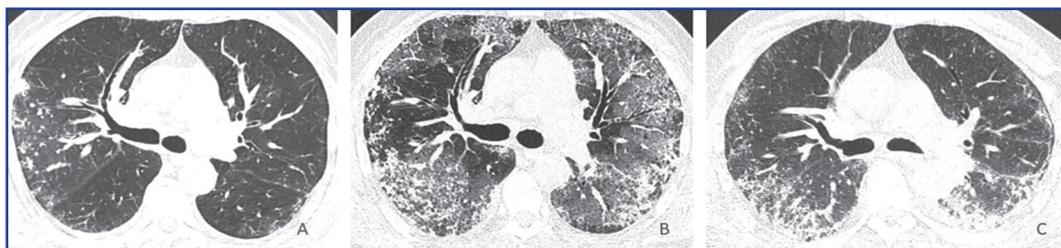


Figura 7. Masculino de 80 años con exposición previa a ácido sulfúrico, ácido muriático y ácido nítrico; también presenta eosinofilia periférica. A) Al inicio de la enfermedad, con zonas de vidrio despulido periféricas, subpleurales y escaso patrón de llenado alveolar; B) a 11 días de su hospitalización con incremento de zonas de vidrio despulido, retículo y consolidación sobrepuestas; C) a un mes de tratamiento. Las áreas parcheadas de vidrio despulido acompañadas de consolidación y engrosamiento septal interlobular liso son características de la neumonía eosinofílica.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Forma crónica

Los pacientes con neumonía eosinofílica crónica refieren una instalación insidiosa de síntomas y muestran eosinofilia tanto en el líquido de lavado broncoalveolar, como periférica e incremento frecuente en los niveles séricos de IgE. La tomografía de tórax muestra áreas no segmentarias de consolidación del espacio aéreo con predominio periférico. Vidrio despulido, nódulos, reticulación y derrame pleural son hallazgos raros en esta forma.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

En la imagen tomográfica, la forma no fibrótica de la neumonitis por hipersensibilidad (NH) puede simular COVID-19. En ella, los hallazgos principales son vidrio despulido bilateral y simétrico, así como consolidación con patrón en vidrio despulido. Sin embargo, en NH no fibrótica las alteraciones parenquimatosas son más difusas en distribución, sin un gradiente craneocaudal; se observan nódulos difusos y bilaterales bien definidos, así como atrapamiento aéreo,² lo que no es visible en el contexto de COVID-19 (**Figura 8**).

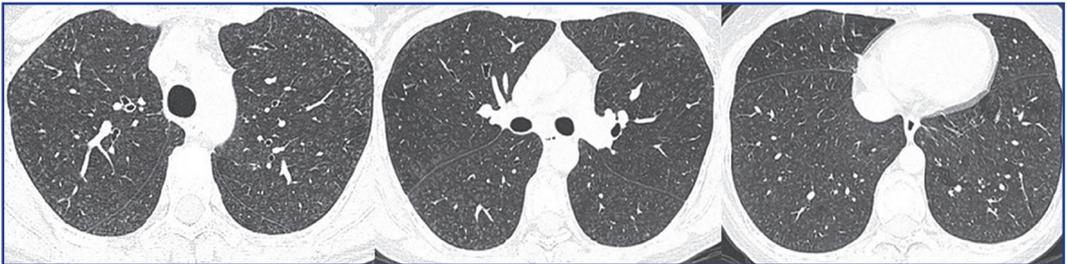


Figura 8. La forma no fibrótica de neumonitis por hipersensibilidad puede confundirse con COVID-19 debido a la distribución del vidrio despulido, pero es típica la presencia de atrapamiento aéreo y nódulos centrilobulares en lóbulos superiores. En este caso, se observa en la imagen tomográfica nódulos centrilobulillares de baja atenuación, más visibles en lóbulos superiores (primer corte tomográfico).

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

EDEMA PULMONAR

El edema pulmonar es definido como un incremento anormal de líquido en los espacios extravasculares del pulmón. En términos de fisiopatología, el edema pulmonar puede ser clasificado como incremento en la presión hidrostática (cardiogénico), incremento en la permeabilidad con o sin daño alveolar difuso (DAD) y edema mixto con incremento en la presión hidrostática y cambios en la permeabilidad.

Por lo general, el edema pulmonar se desarrolla en dos fases: intersticial y alveolar, que corresponden con los hallazgos de imagen radiológica y tomográfica. El edema pulmo-

nar intersticial se manifiesta con distensión de arterias pulmonares y venas, engrosamiento septal interlobular y engrosamiento intersticial peribroncovascular, en tanto que el edema pulmonar alveolar es visto como vidrio despulido o consolidación. La combinación de engrosamiento septal y vidrio despulido puede ser resultado de un patrón en empedrado en la tomografía, el cual puede simular los hallazgos de COVID-19 (Figura 9).⁵

El edema pulmonar es un hallazgo muy común en la práctica clínica y el edema hidrostático es reportado como la principal causa no infecciosa de vidrio despulido generalizado en pacientes hospitalizados. El aspecto típico es el signo de “alas de murciélago”, caracterizado por opacidades en vidrio despulido asociadas con engrosamiento septal liso bilateral y simétrico, respetando la periferia pulmonar. Cuando hay distribución asimétrica del edema, es probable que se relacione con regurgitación de la válvula mitral o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En esos casos, los cambios tomográficos predominan, respectivamente, en el lóbulo superior derecho y en las regiones menos afectadas por la enfermedad previa.¹¹

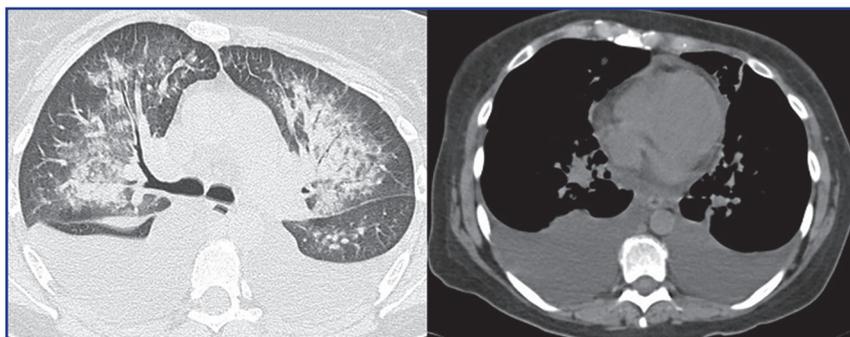


Figura 9. Se observa predominio central perihiliar, junto con derrame pleural, engrosamiento septal liso, redistribución vascular, cardiomegalia y agrupación peribroncovascular que ayudan al diagnóstico diferencial del edema pulmonar. Como se aprecia en la imagen tomográfica, predomina el vidrio despulido y la consolidación central que, a diferencia de la COVID-19, suele acompañarse de derrame pleural y/o pericárdico, como se identifica en la ventana para mediastino.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Particularmente en el edema hidrostático, los hallazgos tomográficos comunes son vidrio despulido bilateral simétrico, distribuido en regiones dependientes de los lóbulos inferiores y en localización perihiliar. También se observa engrosamiento peribronquial y septal interlobular, lo que refleja sobrecarga de drenaje linfático. El derrame pleural bilateral pequeño es frecuente y ayuda a confirmar el diagnóstico.²

EXACERBACIÓN AGUDA DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

La exacerbación aguda de enfermedad pulmonar intersticial es un deterioro respiratorio agudo (aumento de la hipoxemia y disnea) que progresa con rapidez a falla respiratoria; suele tener una duración menor a un mes y se acompaña de anormalidades pulmonares tomográficas extensas. Los episodios de exacerbación son frecuentes en invierno y primavera, y sugestivos de infección como posible factor desencadenante. Son más frecuentes en aquellos casos con patrón radiológico e histopatológicos de neumonía intersticial usual.²

En la tomografía se observan zonas de vidrio despulido bilaterales extensas, algunas veces con consolidación focal asociada a un patrón de fondo consistente con enfermedad pulmonar intersticial subyacente. Y, a pesar de la sobrecarga cardiaca existente, no es común la presencia de derrame pleural.

La distribución de las nuevas anormalidades pulmonares es variable y se han clasificado como periféricas, multifocales o difusas; sin embargo, el factor pronóstico más significativo es la extensión de la enfermedad en la tomografía: a mayor extensión, peor pronóstico.

Algunas veces, una exacerbación aguda coexiste con superinfección, y esta se asocia frecuentemente con pobre pronóstico y alta mortalidad (entre 50 y 90% de los pacientes admitidos en unidades de terapia intensiva).⁶

Actualmente hay un mayor reconocimiento de las anormalidades pulmonares intersticiales no específicas, las cuales afectan más de 5% en cualquier zona pulmonar y se han descrito varios patrones tomográficos, incluyendo vidrio despulido con o sin reticulación intersticial, nodularidad centrilobular y bronquiectasias de tracción. Es importante el reconocimiento temprano de las anormalidades pulmonares fibrosantes que son, probablemente, las más progresivas, que se asocian con incremento en la mortalidad⁶ y pueden confundirse con infección pulmonar por COVID-19.

NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA

La neumonía intersticial aguda (NIA), conocida también como síndrome de Hamman Rich, es una enfermedad pulmonar intersticial progresiva de etiología desconocida que origina rápidamente DAD/SDRA, requiriendo ventilación mecánica después de siete a diez días de instalados los síntomas.⁶ La NIA presenta imágenes similares a SDRA, con áreas extensas de vidrio despulido simétrico, bilateral y consolidación (con predilección de los lóbulos inferiores), distorsión de la arquitectura parenquimatosa y bronquiectasias de tracción. La mortalidad es muy alta dentro de los seis meses posteriores a la presentación.

La COVID-19 también puede causar DAD/SDRA, sobre todo en pacientes con factores de riesgo como edad avanzada, enfermedad cardiaca-pulmonar crónica, diabetes y obesidad. En COVID-19, el SDRA suele desarrollarse dentro de los 10 primeros días de infección y la imagen tomográfica es similar a SDRA de causa intrapulmonar. El diagnóstico diferencial puede ser difícil y, si la historia clínica y el análisis de laboratorio no son suficientes, podría requerirse lavado bronquioalveolar o biopsia pulmonar.

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) presenta hallazgos similares a neumonía por COVID-19, en especial vidrio deslustrado difuso y bilateral, patrón en empedrado y consolidaciones parcheadas. En PAP, un tercio de los pacientes son asintomáticos y 90% de los casos es una forma idiopática. Por supuesto, el incremento en las opacidades y los síntomas respiratorios agudos revelan una enfermedad infecciosa en progresión. Ya que PAP es causada por una acumulación anormal intraalveolar de material lipoproteínico surfactante, el lavado bronquioloalveolar funciona como diagnóstico y terapia. Además, el anticuerpo antiGM-CSF (factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos) en suero es útil para diagnosticar PAP autoinmune (**Figura 10**).⁶

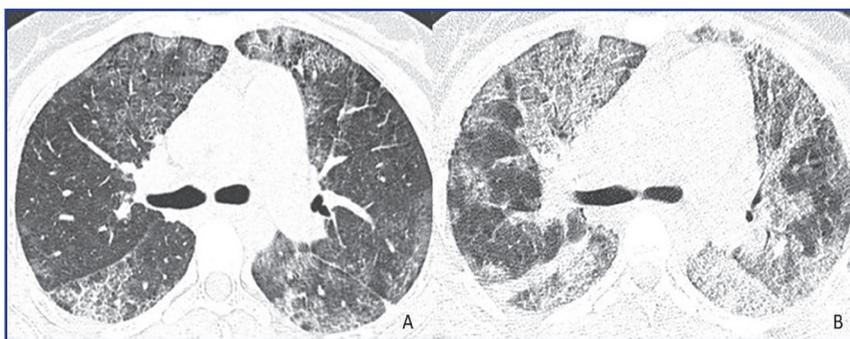


Figura 10. La proteinosis alveolar se caracteriza por presentar patrones de vidrio deslustrado y en empedrado. Un tercio de los pacientes son asintomáticos y 90% son formas idiopáticas. A) Femenino de 19 años con amplias zonas de patrón en empedrado, difuso, bilateral antes de la pandemia. B) Coinfección de COVID-19 del patrón tomográfico previo. Se observa la irregularidad de la superficie pleural y retículo adyacente, así como distribución extensa del patrón en empedrado.

Fuente: Archivo radiológico, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

NEUMONÍA LIPOIDEA Y ENFERMEDADES POR ASPIRACIÓN

Tanto la neumonía lipoidea como las enfermedades por aspiración afectan los lóbulos inferiores y se manifiestan, típicamente, como vidrio despulido y consolidación, algunas veces se muestra un patrón en empedrado superpuesto y consolidación con densidad grasa (menor a -40 UH), sobre todo en caso de acumulación lipídica. De hecho, la neumonía lipoidea exógena es causada por aspiración/inhalación de grasa animal o aceites minerales (por ejemplo comida o medicinas con base oleosa, como aceites para constipación) durante largos periodos. Los síntomas son usualmente inespecíficos (disnea y tos) y, algunas veces,

las alteraciones pulmonares son detectadas de manera incidental. Conocer las condiciones clínicas del paciente, desórdenes de la deglución preexistentes o demencia, es fundamental en el diagnóstico diferencial.⁶

CÁNCER PULMONAR

La neumonía en COVID-19 es descrita, por lo regular, como una apariencia típica de vidrio despulido llamado “redondo”. Especialmente si es una lesión única, los procesos neoplásicos deben ser considerados en el diagnóstico diferencial. Varias lesiones neoplásicas tienen características de imagen variables; de hecho, lesiones preinvasivas (por ejemplo, adenocarcinoma in situ), adenocarcinoma temprano y multifocal podrían manifestarse como un nódulo en vidrio despulido, vidrio deslustrado con consolidación o un nódulo sólido rodeado de vidrio despulido (signo del halo). También, el linfoma primario pulmonar o lesiones secundarias de adenocarcinoma pueden manifestarse como nódulos en vidrio despulido o signo del halo. Este último puede ser manifestación de un tumor con crecimiento lipídico, hemorragia peritumoral o diseminación linfangítica (si está asociada con engrosamiento septal interlobular). Usualmente existen signos clave como derrame pleural o linfadenopatías hiliares-mediastinales.⁶

LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR RADIACIÓN

Después de la irradiación terapéutica de neoplasias intratorácicas y de la pared torácica son comunes las lesiones pulmonares, las cuales pueden ser divididas en aguda (con duración menor a seis meses de terminada la terapia) y crónica (con duración de alrededor de dos años de terminada la terapia).

La lesión aguda se presenta frecuentemente como áreas de vidrio despulido, las cuales pueden solaparse con engrosamiento intersticial resultando en un patrón en empedrado. Las alteraciones densitométricas reflejan los campos irradiados. La radiación puede inducir una reacción pulmonar que resulta en bandas parenquimatosas fibróticas lineales a consolidaciones masivas causando retracción del tejido pleural/parenquimatoso y mediastino, bronquiectasias y distorsión de la arquitectura. Esas áreas están, por lo general, en los campos irradiados.

Hallazgos adicionales como nódulos, atelectasias y árbol en gemación son más comunes en neumonitis postradiación, derrame pleural en el estadio temprano y engrosamiento pleural en la fase crónica.

LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR DROGAS

Las reacciones adversas a drogas, incluyendo la lesión inducida por drogas (DLI), son una de las principales causas de morbimortalidad, representando 5% de las hospitalizaciones.² La DLI puede ocurrir después de la presunta ingesta de drogas múltiples en forma de diversos patrones de daño pulmonar. Las drogas inmunosupresoras y quimioterapias son las que se asocian con mayor frecuencia a DLI.

El DAD es causado sobre todo por bleomicina, busulfan, carmustina, ciclofosfamida, mitomicina, melfalan y sales de oro, en tanto que la neumonía organizada es inducida, en general, por bleomicina, sales de oro, metotrexato y ciclofosfamida. Recientemente se detectó toxicidad pulmonar específica, un efecto secundario causado por el factor del receptor de crecimiento epidérmico (EGF) y los inhibidores de tirosina cinasa (TKI), utilizados para tratar el cáncer pulmonar de células no pequeñas.³

Por lo inespecífico de los síntomas y hallazgos de la imagen, se vuelve indispensable integrar la información clínica, de imagen y laboratorio para establecer el diagnóstico. La DLI resulta de un diagnóstico de exclusión, con base en la relación temporal entre la introducción de la droga sospechada, la instalación de los síntomas y las anomalías de imagen en el pulmón, excluyendo otras causas.

Se han descrito cuatro patrones comunes en DLI: 1) patrón de NH, asociado frecuentemente al tratamiento con metotrexato, se caracteriza por vidrio despulido en parches o difuso y nódulos centrolobulillares pobremente definidos sin distorsión de la arquitectura; 2) DAD, la forma severa de DLI, es secundaria a agentes citotóxicos quimioterapéuticos que originan vidrio despulido difuso y consolidación con engrosamiento septal y distorsión parenquimatosa; 3) NINE con consolidación/vidrio despulido en distribución peribroncovascular y respeto subpleural, y 4) neumonía organizada, consistente en múltiples consolidaciones subpleurales no segmentarias con o sin signo del halo reverso.²

LESIÓN PULMONAR ASOCIADA A CIGARRILLO ELECTRÓNICO O VAPEO

Aproximadamente 4.9% de los estudiantes de preparatoria y 20.8% de los universitarios reportan ser usuarios actuales de cigarrillos electrónicos; es decir, que lo han consumido en los últimos 30 días.¹² Desde febrero de 2020, los Centros de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) de Estados Unidos han reportado un total de 2,807 hospitalizaciones/muertes secundarias a lesión pulmonar asociada a cigarrillo electrónico o vapeo (EVALI).¹³

La EVALI¹² se asocia por lo común con el uso de productos de vapeo basados en cannabis, especialmente aquellos obtenidos de origen informal como familiares, amigos y distribuidores personales o en línea. Se debe a la inhalación de aerosoles contenidos en los cigarrillos electrónicos, como acetato de vitamina E, aceite de coco y limonero.¹³

El vidrio despulido multifocal, bilateral, con o sin consolidación y predominio en lóbulos inferiores es visible tanto en EVALI como en COVID-19. El respeto subpleural y el posible signo del atolón son reportados con mayor frecuencia en EVALI, además de la información clínica preexistente.¹²

LESIÓN PULMONAR AGUDA RELACIONADA CON TRANSFUSIÓN

Es la causa más común de morbimortalidad relacionada con hemoterapia, con una incidencia estimada entre 0.01 y 0.085% por unidad transfundida de plasma, y una mortalidad de 5 a 14%.²

La lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI) es un edema pulmonar agudo no cardiogénico, ocurre generalmente dentro de las siguientes seis horas seguidas de la transfusión de plasma que contiene productos sanguíneos, usualmente entre 39 minutos y dos horas después de la transfusión.

La patogénesis de la TRALI no es completamente clara, pero se sabe que los neutrófilos desempeñan un papel muy importante debido a su efecto citotóxico sobre el endotelio pulmonar, lo que resulta en un incremento en la permeabilidad capilar. La presentación clínica no es específica y se caracteriza por tos, disnea, fiebre, hipoxemia, cianosis, leucopenia y, algunas veces, falla respiratoria.

La TC muestra vidrio deslustrado bilateral extenso con engrosamiento septal interlobular y del haz broncovascular, en tanto que la consolidación del espacio aéreo aparece con llenado alveolar progresivo y el corazón se observa normal. A pesar de los síntomas no específicos y las características de imagen, la información anamnésica de la transfusión de los productos de sangre debe sugerir esta entidad.

CONTUSIÓN PULMONAR

En caso de trauma de tórax, la radiografía es el primer método de imagen para evaluar neumotórax. En casos negativos, el paso siguiente es la tomografía. La contusión pulmonar es la lesión pulmonar más común en el contexto de trauma de tórax no penetrante. Es definida como una lesión traumática en el alveolo con hemorragia alveolar, pero sin ruptura alveolar significativa. Aparece en la tomografía seis horas después del evento y la resolución inicia 24 a 48 horas posteriores al evento. La tomografía muestra vidrio despulido y/o consolidación irregular, con tendencia al respeto de la periferia del parénquima adyacente a la pleura, localizado en el sitio del trauma o en el lado contralateral, no respeta cisura y/o distribución bronquial.¹¹

CONCLUSIONES

En el contexto clínico apropiado, y si se considera que existen muchas enfermedades que pueden simular radiológicamente infección por COVID-19, el diagnóstico diferencial puede ser fácilmente resuelto; sin embargo, las neumonías virales representan un verdadero reto diagnóstico, en especial aquellas que pueden coexistir con COVID-19, como influenza y adenovirus.

En el espectro de las enfermedades de etiología no infecciosa, la tromboembolia pulmonar, la hemorragia pulmonar y otros hallazgos tomográficos compatibles con neumonía organizada pueden coexistir con COVID-19.

Cuando una enfermedad pulmonar intersticial difusa coexiste con COVID-19, se observarán hallazgos asociados a reticulación, panalización o bronquiectasias de tracción subyacentes.

En el caso de tener un antecedente previo como el uso de drogas, transfusión, vapeo o trauma, aunque el patrón radiológico sea similar a infección por COVID-19, es más probable que lo que se observa sea producto del antecedente.

Finalmente, es importante realizar una semiología exhaustiva de los hallazgos, principalmente su distribución, lo cual puede hacernos sospechar diagnóstico diferente a infección por COVID-19 o sugerir su pronóstico.

FUENTES CONSULTADAS

1. Recaldini C, Fontana F, Zorzetto G, Venturini M. Radiological pictures of COVID-19. En Tangianu F, Para O, Capello F (eds). *COVID-19 in clinical practice. Lessons learned and future perspectives*. Springer, 2021;101-124.
2. Carlicchi E, Gemma P, Poerio A et al. Chest-CT mimics of COVID-19 pneumonia-a review article. *Emerg Radiol*. 2021;28(3):507-518.
3. Elmokadem AH, Batouty NM, Bayoumi D et al. Mimickers of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) on chest CT: spectrum of CT and clinical features. *Insights Imaging*. 2021;12(1):12.
4. Guarnera A, Podda P, Santini E, Paolantonio P, Laghi A. Differential diagnoses of COVID-19 pneumonia: the current challenge for the radiologist-a pictorial essay. *Insights Imaging*. 2021;12(1):34.
5. Hanfi SH, Lalani TK, Saghir A et al. COVID-19 and its mimics: what the radiologist needs to know. *J Thorac Imaging*. 2021;36(1):W1-W10.
6. Cozzi D, Cavigli E, Moroni C et al. Ground-glass opacity (GGO): a review of the differential diagnosis in the era of COVID-19. *Jpn J Radiol*. 2021;39(8):721-732.
7. Duzgun SA, Durhan G, Demirkazik FB et al. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. *Insights Imaging*. 2020;11(1):118.
8. Hochhlegger B, Mandelli NS, Stüker G et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia presentations in chest computed tomography: a pictorial review. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2021;50(3):436-442.
9. Hochhegger B, Zanon M, Altmayer S et al. COVID-19 mimics on chest CT: a pictorial review and radiologic guide. *Br J Radiol*. 2021; 94(1118):20200703.
10. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266-275.
11. Rosa de Matos JM, Egypto Rosa ME, Mizubuti Brito V et al. Differential diagnoses of acute ground-glass opacity in chest computed tomography: pictorial essay. *Einstein (Sao Paulo)*. 2021;19:eRW5772.
12. Darmawan DO, Gwal K, Goudy BD et al. Vaping in today's pandemic: E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury mimicking COVID-19 in teenagers presenting with respiratory distress. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020; 8:2050313X20969590.
13. Kichloo A, Khan A, Siddiqui N et al. Habit mimics the illness: EVALI during the era of the COVID-19 pandemic. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020; 8:2324709620972243.