

Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas

A. Xaubet^a, J. Ancochea^b, R. Blanquer^c, C. Montero^d, F. Morell^e, E. Rodríguez Becerra^f, A. Sueiro^g y V. Villena^h. Grupo de Investigación en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Área de Técnicas y Trasplante. SEPAR

^aServicio de Neumología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bServicio de Neumología. Hospital de La Princesa. Madrid. España.

^cServicio de Neumología. Hospital Dr. Peset. Valencia. España.

^dServicio de Neumología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña. España.

^eServicio de Neumología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^fServicio de Neumología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^gServicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^hServicio de Neumología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Definición

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo de afecciones con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, en las que las principales alteraciones anatomopatológicas afectan las estructuras alveolointersticiales. El término EPID no describe en realidad el sustrato anatomopatológico de dichas entidades clínicas, puesto que éstas afectan no sólo las estructuras alveolointersticiales, sino también, en muchas ocasiones, las pequeñas vías respiratorias, así como la vasculatura pulmonar^{1,2}.

Etiología y clasificación

La etiología de las EPID es muy variada. En la actualidad se conocen más de 150 causas diferentes, aunque sólo en aproximadamente el 35% de ellas es posible identificar el agente causal. Su clasificación se ha modificado recientemente tras el consenso elaborado por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) (tabla I)^{3,4}. Se distinguen tres grupos de EPID. El primer grupo (neumonías intersticiales idiopáticas) está constituido por entidades clinicopatológicas cuya definición histológica ha suscitado gran atención en los últimos años. En el segundo grupo figuran las EPID de causa conocida o asociadas a otras entidades clínicas bien definidas. En él se incluyen las manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno, que con frecuencia tienen una histología indistinguible de las neumonías intersticiales idiopáticas. En este grupo también se incluyen las EPID ocasiona-

das por fármacos, polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas), polvos inorgánicos (neumoconiosis) y las asociadas a enfermedades hereditarias. El tercer grupo está formado por un conjunto de entidades que, aunque son idiopáticas, presentan una clínica e histología bien definidas.

Epidemiología

Existen pocos datos sobre la epidemiología de las EPID. En los estudios realizados se observa que su incidencia y prevalencia son muy variables, ya que los mé-

TABLA I
Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID)

Neumonías intersticiales idiopáticas
Fibrosis pulmonar idiopática
Neumonía intersticial aguda
Neumonía intersticial no específica
Bronquilitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (bronquiolitis respiratoria/EPID)
Neumonía intersticial descamativa
Neumonía organizada criptogénica
Neumonía intersticial linfocítica
De causa conocida o asociadas
Asociadas a enfermedades del colágeno
Causadas por polvos inorgánicos (neumoconiosis)
Inducidas por fármacos y radioterapia
Causadas por polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas)
Asociadas a enfermedades hereditarias (enfermedad de Hermansky-Pudlak, etc.)
Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos
Sarcoidosis
Proteinosis alveolar
Microlitiasis alveolar
Linfangioleiomiomatosis
Eosinofilia pulmonares
Histiocitosis X (granulomatosis de células de Langerhans)
Amiloidosis
Otras EPID

Correspondencia: Dr. A. Xaubet. Servei de Pneumologia. Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: axaubet@clinic.ub.es

Recibido: 18-3-2003; aceptado para su publicación: 18-3-2003.

todos epidemiológicos utilizados difieren de un estudio a otro. Además, los cambios recientes en la clasificación de las EPID impiden conocer con certeza la incidencia y prevalencia de nuevas entidades clínicas, como la neumonía intersticial no específica. Por otra parte, la mayoría de los registros de EPID se han elaborado mediante encuestas dirigidas a servicios de neumología exclusivamente, por lo que no se tienen en cuenta las enfermedades diagnosticadas por otros centros. No obstante, existe acuerdo general en que las EPID más frecuentes son la fibrosis pulmonar idiopática y la sarcoidosis, seguidas por las alveolitis alérgicas extrínsecas y las asociadas a las enfermedades del colágeno⁵.

Métodos diagnósticos

Anamnesis

Con una correcta anamnesis se puede orientar el diagnóstico en la tercera parte de las EPID^{6,7}.

– *Edad y sexo.* Entre los 20 y 40 años son más frecuentes la sarcoidosis, la histiocitosis X, las EPID asociadas a enfermedades del colágeno y la linfangoiomiomatosis. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) suele diagnosticarse en sujetos mayores de 50 años. La linfangoiomiomatosis es propia del sexo femenino. Asimismo, las EPID asociadas a enfermedades del colágeno son más frecuentes en las mujeres.

– *Antecedentes familiares.* Puede proporcionar información muy útil. Los pacientes con FPI pueden tener algún otro miembro de la familia afectado (fibrosis pulmonar familiar). La microlitiasis alveolar, la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis y la sarcoidosis son otros ejemplos de entidades clínicas con historia hereditaria y EPID asociada.

– *Hábito tabáquico.* Algunas EPID (neumonía intersticial descamativa [NID], bronquiolitis respiratoria/EPID, histiocitosis X) son propias de fumadores. Ocurre lo contrario en la sarcoidosis y las alveolitis alérgicas extrínsecas.

– *Historia ocupacional y laboral.* La exposición a agentes orgánicos es causa de alveolitis alérgica extrínseca, y la exposición a polvos inorgánicos, de neumociosis. La anamnesis laboral debe ser extensa e incluir las actividades laborales, y respecto a ellas, en especial, la presencia de polvo inorgánico, así como la fecha en que tuvo lugar la exposición y la duración de ésta. Deben consignarse todas las actividades laborales en orden cronológico.

– *Utilización de fármacos.* Los fármacos son causa no infrecuente de EPID. Deben, por tanto, anotarse todos los fármacos que toma o ha tomado el paciente, la dosis y la duración del tratamiento.

– *Radioterapia.* El antecedente de radioterapia torácica puede ser causa de EPID.

– *Enfermedades sistémicas.* Indagar sobre síntomas de enfermedades sistémicas (colagenosis, sarcoidosis) que pueden asociarse a EPID.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo y tos. El síntoma cardinal es la disnea de esfuerzo progresiva, que suele asociarse a alteraciones en la radiografía de tórax. No obstante, los pacientes pueden presentar disnea con radiografía de tórax normal, o bien estar asintomáticos y descubrirse la enfermedad por un estudio radiológico realizado por otro motivo. En general, la disnea es lentamente progresiva y durante un tiempo puede ser el único síntoma. Esto tiene como consecuencia que el enfermo suela acudir al médico después de semanas o meses de iniciada la enfermedad, lo cual retrasa el diagnóstico y el tratamiento. La mayoría de los pacientes presenta tos seca. La hemoptisis es rara, pero puede observarse en pacientes con linfangoiomiomatosis. Los pacientes con neumociosis del minero de carbón pueden presentar melanoptisis. Algunas enfermedades pueden cursar con síntomas respiratorios de aparición subaguda o aguda, en ocasiones asociados con fiebre y otros síntomas sistémicos: neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial aguda (NIA), alveolitis alérgicas extrínsecas, neumonitis por fármacos, neumonía organizada criptogenética (NOC) y eosinofilias pulmonares. El dolor torácico, subesternal o pleurítico, es infrecuente. El dolor pleurítico agudo, ocasionado por un neumotórax, puede ser la forma de presentación de la histiocitosis X o de la linfangoiomiomatosis^{1,2,7}.

TABLA II
Afectación sistémica en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas

<i>Afectación dérmica</i>
Eritema nudoso: sarcoidosis, enfermedades del colágeno
Neurofibromas y manchas “café con leche”: neurofibromatosis
Nódulos subcutáneos: artritis reumatoidea, neurofibromatosis, sarcoidosis
Exantema heliotropo: dermatomiositis
Albinismo: síndrome de Hermansky-Pudlak
<i>Afectación ocular</i>
Escleritis: lupus, esclerodermia, sarcoidosis
Queratoconjuntivitis seca: síndrome de Sjögren
Uveítis: sarcoidosis
Aumento de la glándula lacrimal: sarcoidosis
<i>Afectación musculoesquelética</i>
Miositis: enfermedades del colágeno
Artritis: sarcoidosis, enfermedades del colágeno
Afectación ósea: histiocitosis X, sarcoidosis
<i>Afectación neurológica</i>
Sarcoidosis, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, enfermedades del colágeno
<i>Afectación renal</i>
Angioliomas: linfangoiomiomatosis
Síndrome nefrótico: amiloidosis, lupus
Glomerulonefritis: enfermedades del colágeno
<i>Afectación digestiva</i>
Hepatosplenomegalia: sarcoidosis, histiocitosis X, enfermedades del colágeno, amiloidosis
Diarrea crónica: enfermedad inflamatoria intestinal
Disfagia: esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis
<i>Afectación cardíaca</i>
Miocardio: sarcoidosis
Pericardio: enfermedades del colágeno
<i>Afectación endocrina</i>
Diabetes insípida: sarcoidosis, histiocitosis X

Los datos más relevantes de la exploración física son los estertores crepitantes y la acropaquia, aunque no están presentes en todas las EPID. Puede haber sibilancias en las alveolitis alérgicas extrínsecas y las eosinofiliyas pulmonares. Aparte de estas características generales, cada tipo de EPID posee peculiaridades clínicas propias (véanse las características específicas de los diferentes tipos de EPID).

A medida que la EPID progresa puede aparecer hipertensión pulmonar que ocasiona *cor pulmonale* crónico (edemas, hepatomegalia, ingurgitación yugular).

Un aspecto esencial es la presencia de síntomas y signos extrapulmonares, que pueden estar presentes en diversas enfermedades asociadas a las EPID (tabla II).

Análisis sanguíneos

Los hallazgos en los análisis sanguíneos tienen interés en el diagnóstico de algunas EPID (tabla III)^{1,2,7}.

La enzima de conversión de la angiotensina está ocasionalmente elevada en la sarcoidosis. Su determinación se ha utilizado para valorar la actividad de la enfermedad, con resultados controvertidos⁸. Esta circunstancia, junto al hecho de que la enzima de conversión de la angiotensina puede estar elevada en otras EPID, ha motivado que actualmente deba valorarse con cautela en el diagnóstico de las EPID.

Radiología

La radiografía de tórax sigue siendo un método insustituible en la evaluación radiológica inicial y el seguimiento de los pacientes con EPID por varios motivos: a) el 90% de los pacientes con EPID presentan alteraciones radiográficas en el momento del diagnóstico; b) la localización del patrón intersticial y las imágenes asociadas tienen valor en la orientación diagnóstica, y c) la comparación de radiografías seriadas es útil para el seguimiento de la enfermedad. Los patrones radiográficos relacionados con las EPID son: vidrio deslustrado, nodulillar, reticular, reticulonodulillar y pulmón en panal de abeja, que suelen afectar de forma difusa ambos hemitórax y acompañarse de disminución del tamaño de los campos pulmonares. Algunas EPID pueden cursar con un patrón alveolar: neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica, NID, NOC, neumonía intersticial linfocítica, proteinosis alveolar, alveolitis alérgicas extrínsecas y eosinofiliyas pulmonares. La distribución de las opacidades pulmonares y la presencia de otras alteraciones radiográficas pueden orientar hacia un diagnóstico determinado⁶ (tabla IV).

La tomografía axial computarizada (TAC) torácica es más sensible que la radiografía de tórax para el estudio de las alteraciones del intersticio pulmonar. En el estudio de las EPID debe realizarse siempre la TAC de alta resolución (TACAR). Esta técnica permite la detección de la enfermedad en los casos con radiografía de tórax normal. Además, resulta útil para valorar la extensión de las lesiones parenquimatosas y su naturaleza, ya que las imágenes reticulares son indicativas de fibrosis, y las imágenes en vidrio deslustrado, de inflamación. No obstante, cuando las imágenes en vidrio deslustrado van

TABLA III
Análisis sanguíneos en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID)

Alteración analítica	Enfermedad
Eosinofilia	Eosinofiliyas pulmonares
Aumento de la lactatodeshidrogenasa	Proteinosis alveolar y otras EPID
Hipercalcemia, hipercalcemia	Sarcoidosis
Enzimas musculares (creatinofosfocinasa, aldolasa)	Dermatomiositis/polimiositis
Anticuerpo anti-Jo-1	Dermatomiositis/polimiositis
Factor reumatoide	Artritis reumatoide
Anticuerpos antitissulares	Lupus eritematoso sistémico
Anticuerpos anti-ENA, Scl-70, anticentrómero	Esclerosis sistémica
Precipitinas séricas	Alveolitis alérgicas extrínsecas

ENA: antígeno extraíble del núcleo.

acompañadas de imágenes reticulares, pueden representar conglomerados de fibrosis, y no inflamación. En la FPI, histiocitosis X, asbestosis y linfangioleiomiomatosis, los hallazgos de la TACAR se consideran criterio diagnóstico. En otras entidades clínicas (NOC, alveolitis alérgicas extrínsecas, sarcoidosis, proteinosis alveo-

TABLA IV
Alteraciones de la radiografía de tórax en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID)

<i>Afectación predominante de los campos pulmonares inferiores</i>
Fibrosis pulmonar idiopática
EPID asociadas a enfermedades del colágeno
Neumonía intersticial no específica
Asbestosis
<i>Afectación predominante de los campos pulmonares superiores</i>
Silicosis
Alveolitis alérgicas extrínsecas
Sarcoidosis
Histiocitosis X
Neumonía eosinófila
<i>Adenopatías hiliares o mediastínicas</i>
Frecuentes: sarcoidosis
Infrecuentes: neumonía intersticial linfocítica, amiloidosis
Calcificadas en cáscara de huevo: silicosis, sarcoidosis
<i>Derrame y/o engrosamiento pleural</i>
Linfangioleiomiomatosis
Neumonitis por fármacos (nitrofurantoina)
Sarcoidosis
Neumonitis por radioterapia
Enfermedades del colágeno (excluyendo la dermatomiositis)
Asbestosis (engrosamientos y placas pleurales, derrame pleural)
<i>Tamaño de los campos pulmonares normal o aumentado</i>
Histiocitosis X
Linfangioleiomiomatosis
Enfisema pulmonar asociado
Sarcoidosis
Alveolitis alérgicas extrínsecas
Neurofibromatosis
<i>Líneas B de Kerley</i>
Linfangioleiomiomatosis
<i>Neumotórax</i>
Histiocitosis X
Linfangioleiomiomatosis
<i>Calcinosis subcutánea</i>
Esclerosis sistémica
Dermatomiositis

lar), los hallazgos de la TACAR son útiles para la orientación diagnóstica. La TAC permite seleccionar el lugar adecuado para la práctica del lavado broncoalveolar (LBA) y de las biopsias transbronquial y quirúrgica. Una TACAR normal no excluye el diagnóstico de EPID^{1,2,7}.

El valor clínico de la resonancia nuclear magnética, a pesar de las posibilidades que ofrece en el estudio del tórax, no pasa de ser puramente especulativo. Las radiografías óseas pueden ser de interés para la valoración diagnóstica de las enfermedades del colágeno, la sarcoidosis y la histiocitosis X.

La gammagrafía pulmonar con ⁶⁷Ga no debe utilizarse en el estudio de las EPID por su falta de especificidad y sensibilidad. El rastreo corporal con ⁶⁷Ga es útil en algunos casos, muy poco frecuentes, de sarcoidosis de diagnóstico difícil, ya que muestra estas dos imágenes, típicas de la enfermedad: a) "lambda" (captación de adenopatías hiliares y paratraqueles derechas), y b) "oso panda" (captación de glándulas lagrimales y salivares). Aunque algunos estudios han señalado la utilidad de la gammagrafía con ⁹⁹Tc-DTPA (dietilaminopentacetato) para valorar la permeabilidad epitelial y la evolución de las EPID, no existen datos suficientes para recomendar su utilización.

Exploración funcional respiratoria

Constituye un elemento básico para establecer el diagnóstico, orientar el pronóstico, controlar la evolución de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento. En el 15% de los casos la alteración de la función pulmonar puede ser la primera manifestación de las EPID. No obstante, una exploración funcional respiratoria normal no excluye el diagnóstico de EPID. Las alteraciones funcionales se correlacionan con el grado de desestructuración del parénquima pulmonar, aunque no permite distinguir las alteraciones ocasionadas por la alveolitis o la fibrosis. En la espirometría forzada, el patrón funcional se caracteriza por un trastorno restrictivo. Algunas EPID pueden cursar con alteración ventilatoria obstructiva: alveolitis alérgicas extrínsecas, sarcoidosis, histiocitosis X, neumonía eosinófila, y linfangioleiomiomatosis. La capacidad pulmonar total y las diferentes subdivisiones de los volúmenes pulmonares están disminuidas. En las EPID asociadas a enfisema pulmonar, la capacidad vital forzada (FVC) y los volúmenes pulmonares son normales. La capacidad de transferencia pulmonar del CO (DLCO) está disminuida y es uno de los indicadores más sensibles de las EPID y la K_∞ (cociente DLCO/volumen alveolar) suele ser normal o moderadamente baja. La gasometría arterial muestra aumento del (A-a)O₂ (gradiente alveoloarterial de O₂) con moderada hipoxemia. La hipoxemia arterial sólo aparece de forma evidente en las fases avanzadas de la enfermedad, y la hipercapnia, en las fases finales. En las pruebas de esfuerzo es característica la limitación de la tolerancia al esfuerzo por disnea asociada a hipoxemia desencadenada por el ejercicio. El valor diagnóstico de las pruebas de esfuerzo en las EPID se limita a la detección de la enfermedad en pacientes con disnea y exploraciones radiológicas y funcionales respiratorias

normales⁷. Aunque existe poca experiencia, la prueba de la marcha de los 6 min se ha mostrado útil para valorar la evolución de la enfermedad^{1,2,9,10}.

Lavado broncoalveolar

El análisis celular e inmunocitoquímico del lavado broncoalveolar (LBA) es de gran interés en la valoración diagnóstica de las EPID. El análisis bioquímico y la determinación de inmunoglobulinas no aporta datos de interés. Por el contrario, el análisis mineralógico es útil para el diagnóstico de las neumoconiosis. No se ha demostrado que la práctica seriada del LBA tenga interés en la valoración del pronóstico o de la respuesta al tratamiento. El LBA puede evitar la necesidad de practicar una biopsia pulmonar en algunas EPID. A pesar de ello, en la mayoría de los casos el valor diagnóstico del LBA va a ser orientativo, permitiendo apoyar un diagnóstico provisional o sugerir una alternativa¹¹. El valor del LBA en las EPID está representado en la tabla V.

Biopsia pulmonar

El diagnóstico definitivo y específico de las EPID requiere en muchos casos el análisis histológico del parénquima pulmonar^{1,2,6,7}.

La biopsia transbronquial realizada mediante fibrobroncoscopia puede permitir el diagnóstico de varias EPID: sarcoidosis, alveolitis alérgicas extrínsecas, histiocitosis X, amiloidosis, linfangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar, NOC, eosinofilia pulmonar y algunas

TABLA V
Valor clínico del lavado broncoalveolar en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID)

<i>Enfermedades en las que posee un valor diagnóstico</i>	
Proteinosis alveolar	Material proteináceo PAS positivo y alcian blue negativo; cuerpos lamelares en microscopia electrónica
Histiocitosis X	Células CD1 [+] > 5%, gránulos de Birbeck en microscopia electrónica
Eosinofilia pulmonares	Eosinofilia
<i>Enfermedades en las que posee un valor orientativo</i>	
Sarcoidosis	Linfocitosis, cociente linfocitos T CD4+/CD8+ > 3,5
Alveolitis alérgicas extrínsecas	Linfocitosis, mastocitosis, inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+
	Linfocitos con fenotipo CD3 [+] / CD8 [+] / CD56 [+] / CD57 [+] / CD16 [-]
Fibrosis pulmonar idiopática	Neutrofilia con o sin eosinofilia
Asbestosis	Neutrofilia con o sin eosinofilia, cuerpos de asbesto
Neumonitis inducida por fármacos	Fórmula variable, inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+
Neumonía organizada criptogénica	Linfocitosis con moderada neutrofilia/eosinofilia
	Inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+
Neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria/EPID	Macrófagos pigmentados

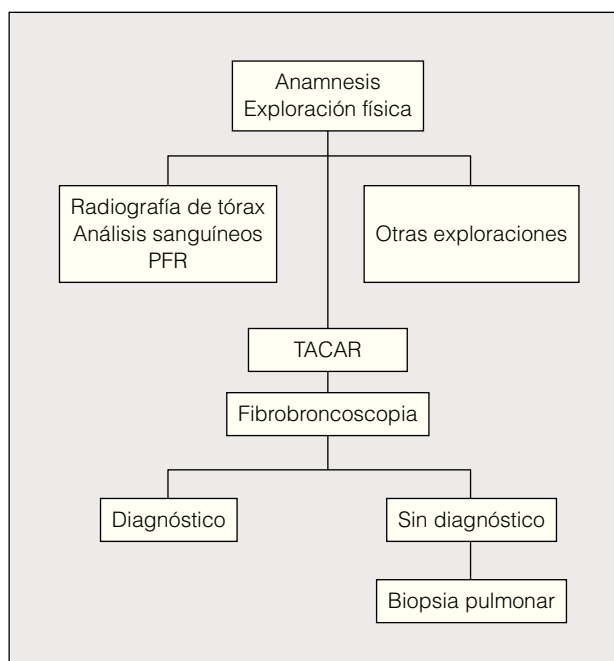


Fig. 1. Pauta diagnóstica de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución; PFR: pruebas funcionales respiratorias.

neumoconiosis. En cambio, no es rentable para el diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas (excepto la NOC). El hallazgo de parénquima pulmonar normal no descarta la presencia de EPID.

La biopsia pulmonar abierta por minitoracotomía o por videotoracosocopia está indicada en todos los casos en que no se ha obtenido un diagnóstico específico de EPID con las exploraciones comentadas en los apartados anteriores. La videotoracosocopia supone un menor tiempo operatorio, menos incidencia de complicaciones postoperatorias y reducción de la estancia hospitalaria. Su indicación debe valorarse en cada caso en particular, ya que dependerá del estado clínico del paciente y de las ventajas que pueda implicar desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Las áreas a biopsiar deben ser predeterminadas por los hallazgos de la TACAR. Deben tomarse muestras de al menos dos áreas diferentes, una con aspecto macroscópico patológico, y otra con aspecto macroscópico normal.

La biopsia pulmonar transparietal con aguja no debe utilizarse, debido al pequeño tamaño de las muestras obtenidas y a la gran incidencia de neumotórax secundario.

Pauta diagnóstica

El enfoque secuencial del diagnóstico de las EPID está representado en la figura 1. La orientación diagnóstica de EPID se establece después de la anamnesis, la exploración física y de realizar la radiografía de tórax. Los análisis sanguíneos que deben efectuarse dependerán de la orientación diagnóstica. La siguiente exploración a practicar es el estudio funcional respiratorio (es-

pirometría, volúmenes, capacidad de transferencia del CO, gasometría arterial). Las pruebas de esfuerzo o la prueba de la marcha de los 6 min no deben realizarse en todos los casos de EPID. Como pauta orientativa, estarán indicadas en la FPI y en las EPID de evolución crónica que no respondan al tratamiento inicial. La práctica de otras exploraciones (examen ocular, electrocardiograma, entre otras) dependerá de las manifestaciones clínicas y de los hallazgos de la radiografía de tórax y de los análisis sanguíneos. La TACAR debe realizarse siempre que sea posible antes de la fibrobroncoscopia. En los casos en que no se haya establecido el diagnóstico, debe practicarse siempre que sea posible la biopsia pulmonar abierta.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con entidades clínicas que pueden cursar con manifestaciones clínicas y radiológicas pulmonares similares^{1,2}.

– *Insuficiencia cardíaca*. El edema pulmonar puede ocasionar un patrón intersticial bilateral. Debe sospecharse en pacientes con el antecedente de enfermedad cardíaca, si se observa cardiomegalia, líneas B de Kerley, derrame pleural e infiltrados de predominio perihiliar en la radiografía de tórax.

– *Bronquiectasias*. Aunque las bronquiectasias pueden cursar con un patrón intersticial en la radiografía de tórax, las manifestaciones clínicas y los hallazgos de la TACAR las diferencian de las EPID.

– *Neumonías*. El cuadro clínico y las manifestaciones radiográficas de las neumonías pueden confundirse con la forma aguda de las alveolitis alérgicas extrínsecas.

– *Linfangitis carcinomatosa*. La radiografía de tórax muestra un patrón intersticial bilateral con líneas B de Kerley. El diagnóstico se establece por los hallazgos del LBA y de la biopsia transbronquial.

– *Infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos*. Los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos, principalmente los ocasionados por gérmenes oportunistas, cursan con imágenes intersticiales en la radiografía de tórax. El antecedente de inmunodepresión y el análisis microbiológico del LBA suelen establecer el diagnóstico

– *Hemorragias pulmonares difusas*. Ocasionan imágenes alveolares o alveolointersticiales difusas en la radiografía de tórax. Las manifestaciones clínicas (anemia, hemoptisis), los hallazgos del LBA (obtención de líquido hemorrágico, presencia de hemosiderófagos) y la presencia de alteraciones inmunológicas (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimembrana basal) suelen ser suficientes para diferenciarlas de las EPID.

– *Neumonía lipoidea*. En raras ocasiones la neumonía lipoidea ocasiona infiltrados intersticiales bilaterales. El diagnóstico suele establecerse por los hallazgos del LBA (tinción de vacuolas de grasa en los macrófagos alveolares) y de la biopsia pulmonar transbronquial o quirúrgica.

– *Tuberculosis miliar y enfermedad miliar por el bacilo de Calmette-Guérin.* El patrón radiográfico de tipo miliar puede observarse en el 6% de los pacientes con tuberculosis. La diseminación hematogena del bacilo de Calmette-Guérin puede observarse en pacientes con carcinoma de vejiga urinaria que reciben tratamientos tópicos con el bacilo de Calmette-Guérin, y cursa con un patrón miliar en la radiografía de tórax.

Complicaciones

Las complicaciones son más frecuentes en los pacientes tratados durante periodos prolongados con glucocorticoides y/o inmunodepresores, y en los pacientes con FPI o con otras formas de EPID que evolucionan a la fibrosis pulmonar¹².

– *Insuficiencia respiratoria.* Es la causa de muerte en el 40% de los casos. En las fases avanzadas de la enfermedad, un gran número de pacientes presenta insuficiencia respiratoria crónica. Los pacientes con FPI o con otras formas de EPID que han evolucionado a la fibrosis pulmonar pueden presentar un cuadro clínico caracterizado por disnea, fiebre e insuficiencia respiratoria aguda, rápidamente progresiva. La radiografía de tórax muestra imágenes alveolares, y la TACAR, opacidades extensas en vidrio deslustrado. En el 30-40% de los casos la exacerbación de la enfermedad está producida por infecciones respiratorias. No obstante, en la mayoría de los casos no es posible identificar ninguna causa desencadenante y cabe atribuir la insuficiencia respiratoria aguda a la progresión fulminante de la enfermedad. El examen de la biopsia pulmonar objetiva daño alveolar difuso o neumonía organizada, además de las alteraciones propias de la enfermedad de base. El 90% de los pacientes fallecen y no se ha demostrado ningún efecto beneficioso de la ventilación mecánica ni del tratamiento con glucocorticoides a dosis altas¹³.

– *Infecciones respiratorias.* Las bronquiectasias de tracción, la disminución del aclaramiento ciliar y el tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresores predisponen a las infecciones respiratorias, tanto por gérmenes habituales como oportunistas. Mención especial merece el aumento de la incidencia de tuberculosis pulmonar en la FPI y en la silicosis.

– *Hipertensión pulmonar.* En las fases avanzadas de la FPI y otras EPID que evolucionan a fibrosis, la hipertensión pulmonar y el *cor pulmonale* aparecen en el 70% de los pacientes y es la causa de la muerte en el 30% de los casos.

– *Cáncer de pulmón.* Existe una elevada incidencia de cáncer de pulmón en la FPI y en la asbestosis. Las características y la frecuencia de tipos histológicos del cáncer asociado a estas EPID son similares a las de la población general.

– *Tromboembolia pulmonar.* Es la responsable de la muerte del 3-7% de los pacientes. Los factores predisponentes son la inactividad debida a la disnea, la insuficiencia cardíaca derecha y la presencia de cáncer de pulmón asociado.

– *Neumotórax.* Es poco frecuente (3,6% de los casos). Se acompaña de rápido deterioro clínico e insuficiencia respiratoria. Generalmente no se resuelve con drenaje torácico, por la rigidez del parénquima pulmonar, que impide la reexpansión del pulmón.

– *Micetoma.* Es una complicación que puede aparecer en pacientes con sarcoidosis con lesiones pulmonares destructivas de tipo fibrótico.

Tratamiento

Los objetivos fundamentales del tratamiento consisten en evitar la exposición al agente causal, suprimir el componente inflamatorio de la enfermedad (alveolitis) y tratar las complicaciones. El primer objetivo sólo es posible en las enfermedades de etiología conocida. La supresión de la alveolitis es el único medio terapéutico en las EPID de casusa desconocida, ya que no se dispone en la actualidad de fármacos antifibróticos con probada eficacia. Los fármacos que se utilizan son glucocorticoides e inmunodepresores. Las indicaciones y la duración del tratamiento varían según el tipo de EPID (véase el apartado “Características específicas de los diferentes tipos de enfermedades pulmonares intersticiales difusas”). Los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria pueden beneficiarse de la oxigenoterapia y de los vasodilatadores. El iloprost (análogo de la prostaglandina I₂) podría ser un fármaco eficaz. Un estudio reciente ha demostrado que el sildenafil ocasiona vasodilatación pulmonar y mejoría del intercambio gaseoso. Sin embargo, no existe ninguna estrategia recomendada^{1,2,7,14}.

Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar es la última opción terapéutica para las EPID que progresan a fibrosis y causan insuficiencia respiratoria. Los candidatos a trasplante deben cumplir los requisitos generales de cualquier candidato a trasplante pulmonar y no presentar contraindicaciones (tablas VI y VII)^{15,16}.

Existen más de 120 causas de EPID que evolucionan a fibrosis y por ello es muy difícil identificar la ventana del trasplante (momento idóneo para el trasplante en cada paciente, sin ser demasiado precoz ni tan tarde que comprometa la viabilidad del trasplante). No existen protocolos sobre la indicación de trasplante para este grupo tan heterogéneo de enfermedades que evolucionan a fibrosis¹⁷. En pacientes con FPI se acepta como indicación para valorar el trasplante la existencia de disnea progresiva a pesar de tratamiento inmunodepresor adecuado e hipoxemia persistente en reposo o al esfuerzo, que generalmente se acompaña de una FVC menor del 60-70% de los valores de referencia y una DLCO menor del 50-60%¹⁸. Sin em-

TABLA VI
Indicaciones del trasplante pulmonar en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Edad inferior a 65 años
Enfermedad pulmonar avanzada en clase funcional III-IV
Esperanza de vida menor de 1,5-2 años
Ausencia de contraindicaciones

bargo, estos criterios podrían no ser aplicables a otras causas de fibrosis pulmonar porque no se dispone de modelos pronósticos teóricos fiables ni de grupos amplios de pacientes que permitan demostrar que el trasplante aumente la supervivencia, como se ha demostrado en la FPI¹⁹.

Un aspecto que debe contemplarse en las EPID es la posibilidad de recurrencia de la enfermedad después del trasplante. Se ha descrito recidiva de la enfermedad en la NID, proteinosis alveolar, linfangioleiomatosis y sar-

coidosis. La experiencia sobre la recidiva de estas enfermedades y su repercusión clínica es escasa. En la sarcoidosis, la recidiva de la enfermedad no aumenta el riesgo de rechazo y tiene poca repercusión clínica²⁰.

El tipo de trasplante en pacientes con EPID ha de ser preferentemente unipulmonar, y debe reservarse el trasplante bipulmonar para pacientes en los que existan dudas sobre el comportamiento del pulmón residual. El trasplante cardiopulmonar sólo estaría indicado en pacientes jóvenes con insuficiencia cardíaca derecha refractaria, situación que es muy infrecuente.

TABLA VII
Contraindicaciones del trasplante pulmonar en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas

<p>Contraindicaciones absolutas</p> <ul style="list-style-type: none"> Fumador activo o abuso de drogas Inestabilidad psicológica Enfermedad maligna activa durante los dos últimos años (excepto cáncer de piel) Disfunción irreversible en otro órgano vital Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana Antígeno de la hepatitis B positivo Hepatitis C con alteraciones en la biopsia hepática <p>Contraindicaciones relativas</p> <ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia ventricular derecha Ventilación mecánica Osteoporosis sintomática Enfermedad musculoesquelética grave Malnutrición Infecciones por microorganismos multirresistentes Paquipleuritis o enfermedad de la pared torácica

TABLA VIII
Valoración de la respuesta al tratamiento y de la evolución de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas*

<p>Mejoría</p> <p>La evolución favorable y/o la buena respuesta al tratamiento se definirá por dos o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Disminución del grado de disnea o de la tos Disminución de las alteraciones en la radiografía de tórax y/o TACAR Mejoría de las alteraciones funcionales, definida por uno de estos criterios: <ul style="list-style-type: none"> Aumento $\geq 10\%$ FVC Aumento $\geq 15\%$ DLCO Disminución $(A-a)O_2 \geq 10$ mmHg <p>Estabilización</p> <p>Definida por dos o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cambios FVC $< 10\%$ Cambios DLCO $< 15\%$ Cambios $(A-a)O_2 < 10$ mmHg <p>Empeoramiento</p> <p>La evolución desfavorable se definirá por dos o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Incremento del grado de disnea o de la tos Aumento de las alteraciones en la radiografía de tórax y/o TACAR, especialmente la aparición de imágenes en panel de abeja o signos de hipertensión pulmonar Deterioro de las alteraciones funcionales, definida por uno de estos criterios: <ul style="list-style-type: none"> Disminución $\geq 10\%$ FVC Disminución $\geq 15\%$ DLCO Aumento $(A-a)O_2 \geq 10$ mmHg

*No existen en la actualidad recomendaciones sobre la prueba de la marcha de los 6 min. Modificada de referencia 3. TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución; FVC: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión del CO; (A-a) O₂: gradiente alveoloarterial de O₂.

Valoración de la evolución y de la respuesta al tratamiento

A fin de valorar la evolución de las EPID y la respuesta al tratamiento, la ERS y la ATS han elaborado criterios de consenso para la sarcoidosis y la FPI, que, de forma general, pueden utilizarse para las otras EPID. A título orientativo, es recomendable realizar las siguientes exploraciones (tabla VIII):

1. Control trimestral:

- Valoración de la sintomatología (en especial la disnea, utilizando escalas validadas). Los cuestionarios sobre calidad de vida han merecido poca atención en las EPID. Estudios preliminares han apuntado que los más útiles son el WHOQOL-100 (World Health Organization Quality of Life) y el SF-36 (36-Item Short-Form Questionnaire)²¹.
- Radiografía de tórax.
- Exploración funcional respiratoria (espirometría forzada, volúmenes pulmonares, DLCO y gasometría arterial en reposo).

2. Control anual:

- TACAR.
- Pruebas de esfuerzo. Aunque aportan información muy valorable, las pruebas de esfuerzo no se suelen utilizar de forma habitual para valorar la respuesta al tratamiento. Es una exploración que, según la experiencia de varios autores, sólo se puede practicar en el 30-40% de los casos²². El consenso ATS/ERS considera que un aumento de la presión arterial de oxígeno mayor de 4 mmHg en las pruebas de esfuerzo es indicativo de mejoría, y que un aumento de $(A-a)O_2$ superior a 4 mmHg es indicativo de empeoramiento³. Tal como se ha comentado anteriormente, existe poca experiencia con la prueba de la marcha de los 6 min, aunque debería recomendarse su utilización^{9,10}.

El deterioro clínico, radiológico o funcional respiratorio en los pacientes con EPID significa progresión de la enfermedad o falta de respuesta al tratamiento, aunque también puede deberse a complicaciones (véase el apartado "Complicaciones").

Características específicas de los diferentes tipos de enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Fibrosis pulmonar idiopática

La FPI es un tipo de EPID caracterizada por la presencia de neumonía intersticial usual (NIU) en el examen histológico del parénquima pulmonar. Se estima que la

TABLA IX
Criterios diagnósticos de la fibrosis pulmonar idiopática

<p><i>En pacientes con la presencia de neumonía intersticial usual en la biopsia pulmonar, deben cumplirse los siguientes criterios:</i></p> <p>Exclusión de otras causas conocidas de EPID</p> <p>Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y/o alteración del intercambio de gases; aumento de (A-a)O₂ en reposo o en las pruebas de esfuerzo o disminución de la DLCO</p> <p>Alteraciones típicas de la enfermedad en la radiografía de tórax o TACAR</p> <p><i>En los pacientes sin biopsia pulmonar, deben cumplirse los siguientes 4 criterios mayores y 3 de los menores:</i></p> <p>Criterios mayores</p> <p>Exclusión de otras causas conocidas de EPID</p> <p>Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y alteración del intercambio de gases; aumento de (A-a)O₂ en reposo o en las pruebas de esfuerzo o disminución de la DLCO</p> <p>Alteraciones típicas de la enfermedad en la TACAR</p> <p>Ausencia de alteraciones en la biopsia transbronquial o en el lavado broncoalveolar que indiquen un diagnóstico alternativo</p> <p>Criterios menores</p> <p>Edad superior a los 50 años</p> <p>Disnea de esfuerzo de comienzo insidioso, no explicada por otra causa</p> <p>Duración de los síntomas superior a 3 meses</p> <p>Estertores crepitantes bibasales, inspiratorios y persistentes</p>

EPID: enfermedades pulmonares intersticiales difusas; (A-a)O₂: gradiente alveoloarterial de O₂; DLCO: capacidad de transferencia pulmonar de CO; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

prevalencia de la enfermedad es de 20/100.000 habitantes en varones, y de 13/100.000 en mujeres, y es la EPID más frecuente. No se conoce su etiología, aunque es probable que sea consecuencia de la acción de agentes externos en individuos con predisposición genética^{23,24}.

Características clínicas. La edad de presentación de la enfermedad es generalmente superior a los 50 años, y su inicio es insidioso, en forma de disnea progresiva y tos seca. La presencia de síntomas sistémicos debe hacer sospechar un diagnóstico alternativo. En la exploración física se aprecian estertores crepitantes en el 90% de los casos y acropaquia en el 20-50%. Los análisis sanguíneos pueden evidenciar alteraciones de los marcadores de inflamación (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, gammaglobulinas). Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoideo son positivos en el 10-20% de los casos, aunque los títulos son bajos. La fibrosis pulmonar familiar es una forma de fibrosis pulmonar que afecta a dos o más miembros de una misma familia. Las características de la enfermedad son similares a las de la forma no familiar, aunque la enfermedad suele diagnosticarse en edades más tempranas²⁵.

La radiografía de tórax muestra opacidades reticulares asociadas o no a imágenes en panal de abeja, de distribución basal y bilateral. Las imágenes alveolares son raras y su presencia debe plantear la posibilidad de un diagnóstico alternativo. La TACAR muestra alteraciones características, que se consideran criterio diagnóstico. Su sensibilidad diagnóstica se ha estimado en un 90%. Consisten en imágenes reticulares, engrosamientos septales irregulares, bronquiectasias de tracción e imágenes en panal de abeja, bibasales, subpleurales y simétricas. Para considerar la TACAR como criterio diagnóstico, no deben observarse micronódulos parenquimatosos, nodulillos broncovasculares ni áreas extensas en vidrio deslustrado. Las alteraciones de la TACAR se correlacionan con las alteraciones funcionales²². Las alteraciones del LBA suelen consistir en neutrofilia asociada o no a moderada eosinofilia. La linfocitosis no es

TABLA X
Entidades clínicas que se asocian con el cuadro histológico de neumonía intersticial usual

<p>Fibrosis pulmonar idiopática</p> <p>Enfermedades del colágeno</p> <p>Enfermedad pulmonar intersticial por fármacos</p> <p>Alveolitis alérgica extrínseca crónica</p> <p>Asbestosis</p> <p>Síndrome de Hermansky-Pudlak</p>

una característica de la FPI. Cuando el porcentaje de linfocitos es superior al 15% o el de eosinófilos mayor del 20%, deben descartarse otros diagnósticos⁴.

Diagnóstico. El diagnóstico definitivo de FPI requiere la presencia del cuadro histológico de NIU. En caso de no disponer de muestras de biopsia pulmonar, se han establecido unos criterios que permiten el diagnóstico con una sensibilidad superior al 90% (tabla IX)^{3,4}. El diagnóstico de FPI es clinicopatológico. Hay que puntualizar que el simple hallazgo de NIU en el examen histológico del parénquima pulmonar no es sinónimo de FPI. Otras enfermedades pueden asociarse a este cuadro histológico (tabla X).

Pronóstico. Es una enfermedad con mal pronóstico. El 50% de los pacientes fallecen a los 3-5 años del diagnóstico²⁶.

Tratamiento. No existe ningún tratamiento que modifique el pronóstico de la enfermedad. De las estrategias terapéuticas utilizadas, la única que se ha demostrado útil para aumentar ligeramente la supervivencia es la asociación de glucocorticoides con azatioprina. La ATS y la ERS han establecido unas recomendaciones sobre las pautas terapéuticas a utilizar (tabla XI)³, que consisten en la administración de glucocorticoides asociados a ciclofosfamida o azatioprina. Este último fármaco es más utilizado que la ciclofosfamida debido a que tiene menos efectos secundarios. En caso de contraindicaciones a la administración de glucocorticoides, se puede

iniciar el tratamiento con azatioprina o ciclofosfamida. La colchicina, fármaco con propiedades antifibróticas, puede representar una alternativa en los pacientes con mala tolerancia a glucocorticoides e inmunodepresores. La dosis recomendada es 0,6-1,2 mg/día. La duración del tratamiento depende de la evolución de la enfermedad, pero se recomienda continuar con la pauta inicial al menos durante 6 meses. Si se observa mejoría o estabilización de la enfermedad, se debe continuar con la misma pauta. Cuando después de 6-12 meses de tratamiento se observa un deterioro progresivo de la enfermedad, debe plantearse la posibilidad del trasplante pulmonar. Algunos pacientes permanecen estables durante largos períodos de tiempo sin tratamiento. Se trata de pacientes con poca sintomatología y alteraciones funcionales respiratorias de carácter leve. En estos casos, y hasta que se disponga de fármacos antifibróticos eficaces, puede optarse por no iniciar el tratamiento hasta que se observen cambios clínicos y funcionales indicativos de progresión de la enfermedad²⁷. Un estudio reciente ha demostrado una mejoría significativa en las pruebas funcionales respiratorias con el tratamiento con interferón γ -1b en un grupo reducido de pacientes²⁸. En la actualidad se están desarrollando estudios para confirmar la eficacia de este fármaco y los resultados preliminares han demostrado un aumento de la supervivencia.

Neumonía intersticial no específica

Es una entidad clinicopatológica descrita en 1994 y que engloba a EPID que presentan alteraciones anatomopatológicas que no son características de otros tipos de neumonías intersticiales idiopáticas. Hasta hace unos pocos años, la neumonía intersticial no específica (NINE) se englobaba bajo el término genérico de FPI, aunque actualmente se sabe que la NINE es una entidad totalmente diferenciada^{4,29}.

Características clínicas. La presentación de la enfermedad es insidiosa o subaguda, con tos y disnea de esfuerzo. El 50% de los pacientes presentan síntomas sistémicos, y el 30%, acropaquia. La NINE puede ser idiopática (60% de los casos) o estar asociada a enfermedades del colágeno, alveolitis alérgicas extrínsecas,

administración de fármacos y antecedente de síndrome de distrés respiratorio agudo. La radiografía de tórax y la TACAR muestran características inespecíficas, no diagnósticas. Consisten en opacidades en vidrio deslustrado, asociadas o no a imágenes reticulares, de distribución simétrica y basal. Es rara la presencia de imágenes en panal de abeja. En ocasiones los hallazgos de la TACAR pueden ser idénticos a los de la FPI. Los hallazgos del LBA son variables y no son diagnósticos. En algunos casos se han observado lesiones de NIU y de NINE en el mismo paciente, lo que ha llevado a algunos autores a considerar la NINE una precursora de la NIU. Se distinguen dos tipos de NINE según los hallazgos anatomopatológicos: I, con predominio de inflamación y II, con predominio de fibrosis²³.

Diagnóstico. Debe establecerse por biopsia pulmonar abierta.

Pronóstico. Depende del grado de inflamación en las muestras biopsicas. En cualquier caso, el pronóstico es mejor que el de la FPI²⁹.

Tratamiento. Glucocorticoides (prednisona o equivalente), por vía oral a la dosis de 1 mg/kg de peso (máximo 80 mg), durante un mes, que se disminuye a razón de 10 mg cada 15 días, hasta 20 mg/día. Esta dosis se mantendrá dos semanas y posteriormente se disminuirá de forma progresiva hasta 5-10 mg en días alternos, dosis que se mantendrá hasta la resolución clínica y la estabilización de las pruebas funcionales. En casos de ausencia de respuesta a los glucocorticoides, se añadirá azatioprina, a las mismas dosis que las utilizadas en la FPI³.

Neumonía organizada criptogénica

De acuerdo con las recomendaciones del consenso ERS/ATS, es preferible usar el término NOC que los clásicos de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP o BONO), debido a que la neumonía organizada es la principal característica anatomopatológica de la enfermedad, y a que en algunos casos la bronquiolitis obliterante está ausente. Además, el término NOC evita confusiones con enfermedades de las vías aéreas (bronquiolitis obliterante)⁴.

Características clínicas. El inicio de la enfermedad es subagudo, con tos y disnea progresiva, a menudo con fiebre, que motiva su confusión con infecciones respiratorias, astenia y moderada pérdida de peso. En algunos casos el inicio es agudo con insuficiencia respiratoria grave. La neumonía organizada puede ser idiopática o asociada a colagenosis, infecciones, administración de fármacos y radioterapia. La radiografía de tórax muestra imágenes de consolidación unilaterales o bilaterales, en ocasiones migratorias y recidivantes, aunque en algunos casos las imágenes son nodulares o reticulonodulillares. Los hallazgos de la TACAR (áreas de consolidación de distribución subpleural o peribronquiolar) orientan al diagnóstico. El LBA evidencia linfocitosis marcada, a menudo asociada con moderada neutrofilia y/o eosinofilia, junto con un cociente linfocitos T CD4+/CD8+ disminuido⁴.

TABLA XI
Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

<p>Glucocorticoides (prednisona o equivalente) 0,5 mg/kg de peso/día, vía oral, 4 semanas 0,25 mg/kg de peso/día, 8 semanas Disminuir la dosis hasta 0,125 mg/kg de peso/día o 0,25 mg/kg de peso/días alternos</p> <p>Asociar azatioprina o ciclofosfamida</p> <p>Azatioprina 2-3 mg/kg de peso/día Dosis máxima: 150 mg/día Dosis inicial: 25-50 mg/día Incrementar la dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas</p> <p>Ciclofosfamida 2 mg/kg de peso/día Dosis máxima: 150 mg/día Dosis inicial: 25-50 mg/día Incrementar la dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas</p>

Diagnóstico. El diagnóstico requiere un cuadro clinicorradiológico compatible y la demostración histológica de neumonía organizada en las muestras de biopsia transbronquial o quirúrgica. En este contexto, las alteraciones del LBA ayudan a establecer el diagnóstico⁴.

Pronóstico. La evolución de la enfermedad es buena, ya que suele mejorar con el tratamiento con glucocorticoides. No obstante, algunos casos pueden evolucionar a fibrosis.

Tratamiento. Glucocorticoides, por vía oral a la misma dosis que las utilizadas en la NINE. EL 50-60% de los pacientes presentan recidivas de la enfermedad, habitualmente 6-12 meses después del inicio del tratamiento, cuando la dosis de glucocorticoides suele ser de 10 mg o menor. En estos casos, se aumentará la dosis a 20-30 mg/día. Las recaídas no suelen modificar el pronóstico a largo plazo³⁰. En caso de ausencia de respuesta al tratamiento o necesidad de tratamiento prolongado con glucocorticoides, podría añadirse azatioprina, a las mismas dosis que las utilizadas en la FPI. No obstante, no existe experiencia sobre el efecto de este fármaco en la NOC.

Neumonía intersticial aguda

La neumonía intersticial aguda (NIA) es una entidad clinicopatológica caracterizada por la presencia de daño alveolar difuso en el parénquima pulmonar. El daño alveolar difuso es la característica anatomopatológica del síndrome de distrés respiratorio agudo y puede estar ocasionada por infecciones, inhalación de productos tóxicos, fármacos, radioterapia y enfermedades del colágeno. El término NIA debe utilizarse exclusivamente en los casos de síndrome de distrés respiratorio agudo idiopático. Probablemente los casos descritos como enfermedad de Hamman-Rich fueran en realidad NIA. No debe emplearse el término NIA en los casos de daño alveolar difuso que se asocian a las agudizaciones de la FPI^{4,31}.

Características clínicas. El inicio de la enfermedad es agudo, en ocasiones con síndrome pseudogripal, el cual evoluciona a insuficiencia respiratoria aguda grave que precisa ventilación mecánica. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares bilaterales. La TACAR ofrece imágenes en vidrio deslustrado y consolidación, que se han relacionado con las fases exudativas del daño alveolar difuso. En las fases proliferativa y fibrótica aparecen bronquiectasias de tracción e imágenes en panal de abeja³².

Pronóstico. Es una enfermedad con mal pronóstico. La supervivencia de los pacientes es del 50% a los dos meses del diagnóstico. Se ha postulado que los casos en la fase exudativa de la enfermedad tienen mejor pronóstico. Los pacientes que sobreviven pueden presentar la curación completa, recidivas o desarrollar una EPID crónica^{31,33}.

Diagnóstico. Debe establecerse por biopsia pulmonar abierta.

Tratamiento. Aunque no se han realizado estudios controlados, el tratamiento con glucocorticoides a dosis altas (100-250 mg/día de metilprednisolona por vía in-

travenosa) se ha mostrado efectivo en la fase exudativa de la enfermedad³¹.

Bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad pulmonar intersticial difusa

Es una entidad clinicopatológica muy poco frecuente, que se caracteriza, como indica su nombre, por bronquiolitis respiratoria asociada a EPID. La bronquiolitis respiratoria es una lesión causada por el tabaco y consiste en la acumulación de macrófagos pigmentados en los bronquiolos. En algunos casos las lesiones se extienden a los alveolos dando lugar a la bronquiolitis respiratoria/EPID. Afecta a fumadores de 30 paquetes/año o más. La bronquiolitis respiratoria/EPID puede representar la fase inicial de la NID (véase "Neumonía intersticial descamativa")⁴.

Características clínicas. La clínica es la propia de las EPID, aunque los síntomas son poco llamativos. La radiografía de tórax y la TACAR muestran engrosamiento de las paredes bronquiales e imágenes en vidrio deslustrado o reticulonodulillares. El LBA evidencia la presencia de macrófagos hiperpigmentados.

Diagnóstico. Debe realizarse mediante biopsia pulmonar abierta.

Pronóstico. La evolución de la enfermedad es favorable, sin secuelas.

Tratamiento. El abandono o la reducción del hábito tabáquico se acompaña de la curación de la enfermedad. En caso de persistencia de síntomas y/o alteraciones radiográficas o funcionales respiratorias, deben administrarse glucocorticoides, a las mismas dosis que las utilizadas en la NINE⁴.

Neumonía intersticial descamativa

Es una entidad caracterizada por la acumulación intraalveolar de macrófagos. Se la considera como la fase avanzada de la bronquiolitis respiratoria/EPID, debido a la similitud de los hallazgos anatomopatológicos y su asociación con el hábito tabáquico. Hasta hace unos años la neumonía intersticial descamativa (NID) se consideraba como la fase inflamatoria de la FPI, pero se ha demostrado que no existe ninguna relación entre las dos enfermedades^{4,23}.

Características clínicas. El inicio de la enfermedad es insidioso o subagudo, con tos y disnea de esfuerzo, sin síntomas sistémicos. En algunos casos puede evolucionar a insuficiencia respiratoria grave. El 50% de los pacientes presentan acropaquia. Es rara la asociación de la NID con otras enfermedades. Se han descrito casos asociados a enfermedades del colágeno, aunque todos eran fumadores y existe la posibilidad de que el tabaco, y no la colagenopatía, fuera la causa de la NID. La radiografía de tórax y la TACAR no son diagnósticas, y muestran imágenes difusas en vidrio deslustrado, en ocasiones con líneas reticulares. El LBA evidencia, al igual que en la bronquiolitis respiratoria/EPID, macrófagos hiperpigmentados, con alteraciones variables de la fórmula celular.

Diagnóstico. Se establece mediante biopsia pulmonar abierta.

Pronóstico. El pronóstico es bueno, con mejoría y/o curación de la enfermedad después del abandono del tabaco y el tratamiento con glucocorticoides⁴.

Tratamiento. Consiste en el abandono del hábito tabáquico y la administración de glucocorticoides, a las mismas dosis que las utilizadas en la NINE.

Neumonía intersticial linfocítica

Es una entidad caracterizada por infiltrados linfocitarios intersticiales en el parénquima pulmonar. Antes se consideraba una enfermedad linfoproliferativa pulmonar, precursora de linfomas pulmonares. No obstante, se ha demostrado que es excepcional que la neumonía intersticial linfocítica (NIL) se asocie con linfomas^{4,23}.

Características clínicas. El inicio de la enfermedad es subagudo, con tos, disnea de esfuerzo y síntomas sistémicos asociados (artralgias, fiebre, pérdida de peso). En los análisis sanguíneos es frecuente la anemia y la hipergammaglobulinemia. La NIL suele asociarse a otras enfermedades: enfermedades del colágeno, enfermedades autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria) e inmunodeficiencias (agammaglobulinemia). La radiografía de tórax y la TACAR no son diagnósticas y muestran imágenes en vidrio deslustrado, aunque pueden observarse imágenes reticulares y nodulares. El LBA no es diagnóstico y evidencia linfocitosis.

Diagnóstico. Se establece mediante biopsia pulmonar abierta.

Pronóstico. El 70% de los pacientes responden al tratamiento con glucocorticoides. En el 20-30% de los casos la enfermedad evoluciona a la fibrosis pulmonar⁴.

Tratamiento. Consiste en la administración de glucocorticoides, a las mismas dosis que las utilizadas en la NINE.

Sarcoidosis

Es una enfermedad granulomatosa sistémica de etiología desconocida, que afecta fundamentalmente al pulmón y ganglios linfáticos del tórax, con menor frecuencia a ojos y piel, y en ocasiones a otros órganos^{34,35}. Es probable que la sarcoidosis sea consecuencia de la exposición de individuos genéticamente predispuestos a factores ambientales que desencadenan una respuesta inmunológica. Su incidencia es difícil de valorar, ya que en muchos casos la enfermedad es asintomática y depende del área geográfica y del grupo étnico. En España se estima que la incidencia es de 1,36/100.000 habitantes³⁶.

Características clínicas. Predomina en sujetos menores de 40 años. La forma de presentación de la enfermedad es muy variable y puede ser aguda, subaguda o crónica. Los pacientes pueden estar asintomáticos (30% de los casos) o presentar manifestaciones clínicas sistémicas y/o relacionadas con el órgano afectado. El prototi-

po de la sarcoidosis aguda es el síndrome de Löfgren, que consiste en fiebre, artralgias principalmente en los tobillos, eritema nudoso y adenopatías hiliares bilaterales simétricas con o sin adenopatías paratraqueales de-rechas. Otra forma de presentación aguda, menos frecuente, es el síndrome de Heerfordt (uveítis anterior, parotiditis, parálisis facial, fiebre). La sarcoidosis crónica, con frecuencia recidivante, se caracteriza por síntomas relacionados con los órganos afectados, sobre todo respiratorios^{34,35}. Las manifestaciones clínicas y su frecuencia están representadas en la tabla XII.

Los dos hallazgos más característicos de la radiografía de tórax (adenopatías hiliares e infiltrados pulmonares) sirven de base para la estadificación de la enfermedad (tabla XIII)³⁷.

La TACAR es orientativa para el diagnóstico ya que confirma la presencia de las adenopatías, y cuando hay infiltrados pulmonares, son característicos los patrones nodulillar y reticulonodulillar de distribución subpleural y broncovascular. El LBA objetiva linfocitosis con aumento del cociente linfocitos T CD4+/CD8+. Un cociente CD4+/CD8+ superior a 3,5 es muy característico de la sarcoidosis, con una especificidad del 94%³⁷. La gammagrafía pulmonar con ⁶⁷Ga no tiene interés para la evaluación de la enfermedad. El rastreo corporal puede ser de interés en algunos casos muy seleccionados con diagnóstico difícil.

TABLA XII
Manifestaciones clínicas de la sarcoidosis

Órgano	Frecuencia (%)	Manifestaciones clínicas
Pulmón	> 90	Asintomáticos, síntomas de EPID Hipersensibilidad bronquial (20%)
Nariz y senos	2-18	Obstrucción nasal, destrucción palatina
Sistema linfático	30	Adenopatías generalizadas o localizadas
Hígado	< 10	Sin síntomas, hepatomegalia (< 20%) Alteraciones de la función hepática (colestasis)
Bazo	Raro	Esplenomegalia (< 5%), sin síntomas
Corazón	5-10	Arritmias, alteraciones de la conducción Miocardiopatía, insuficiencia cardíaca
Ojos	20-35	Uveítis anterior (aguda) Uveítis posterior (crónica)
Piel	25	Eritema nudoso (agudo) Lupus pernio (crónico)
Sistema nervioso	< 10	Parálisis facial (síndrome de Heerfordt) Diabetes insípida Mononeuritis múltiple
Riñón y metabolismo	2-10	Hipercalcemia, hipercalcemia Litiasis, nefrocalcinosis
Glándulas salivares	6	Parotiditis (síndrome de Heerfordt)
Osteoarticular	< 5	Artralgias, lesiones quísticas óseas

EPID: enfermedades pulmonares intersticiales difusas.

Diagnóstico. El diagnóstico de sarcoidosis es de exclusión. Requiere siempre: *a)* manifestaciones clinicoradiológicas compatibles; *b)* demostración de granulomas sarcoideos en muestras histológicas, y *c)* exclusión de otras causas que puedan ocasionar un cuadro clínico/histológico similar, en particular enfermedades granulomatosas (tabla XIV)³⁷. La biopsia transbronquial es la más útil para la demostración de los granulomas, por su alta sensibilidad (80-90%). La elección de otros órganos para la práctica de biopsias dependerá de su afectación. En caso de no disponer de diagnóstico histológico, se acepta un diagnóstico de alta probabilidad en las siguientes situaciones: *a)* síndrome de Löfgren, y *b)* cuadro clinicoradiológico compatible con un cociente CD4/CD8 de 3,5 o mayor en el LBA.

La prueba de Kwein ha perdido valor por la dificultad de obtener antígeno homologado, por una estandarización deficiente y por ser potencial transmisor de enfermedades. La respuesta a las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada está disminuida durante los períodos de actividad de la enfermedad. Estas pruebas podrían constituir un método no invasivo para valorar la evolución⁸.

Pronóstico. Es variable, ya que la enfermedad puede remitir espontáneamente o como resultado del tratamiento. En el síndrome de Löfgren, la remisión espontánea de la enfermedad se observa en el 85% de los casos. En la sarcoidosis pulmonar el pronóstico depende del estadio radiográfico (estadio I: remisión en el 85% de los casos en los dos años siguientes al diagnóstico; estadio II: en el 40-70%; estadio III: en el 10-20%; estadio IV: en el 0%). Tienen peor pronóstico las sarcoidosis en mayores de 40 años, en pacientes de raza negra, las sintomáticas durante más de 6 meses, las que afectan a más de tres órganos y las que se acompañan de lupus pernio. En las manifestaciones extrapulmonares el pronóstico depende del grado de afectación y de la respuesta al tratamiento. Se aconseja seguir la evolución de los pacientes hasta tres años después de la remisión de la enfermedad o de la finalización del tratamiento, ya que se observan recidivas en el 10% de los casos^{37,38}.

Tratamiento. El tratamiento de la sarcoidosis es controvertido, debido a que la enfermedad puede remitir espontáneamente, y a la variabilidad de las manifestaciones clínicas iniciales, su gravedad y evolución.

El tratamiento inicial consiste en la administración de glucocorticoides. No existe consenso respecto al inicio, duración, dosis e indicaciones. No obstante, como resultado de estudios controlados y de otros estudios abiertos, se deducen pautas más o menos uniformes³⁹⁻⁴¹. Su indicación está bien definida en la sarcoidosis extrapulmonar grave, principalmente en las afecciones cardíaca, neurológica, ocular, hepática, muscular y cutánea, y en la hipercalcemia.

En la sarcoidosis pulmonar, los glucocorticoides son eficaces a corto y a medio plazo, pero no está demostrado que modifiquen el curso de la enfermedad³⁹. En el estadio I no está indicado el tratamiento debido a la elevada frecuencia de resolución espontánea. En los estadios II y III, se instaurará tratamiento si existe sin-

TABLA XIII
Estadios de la sarcoidosis pulmonar

Estadio	Alteraciones radiográficas	Frecuencia (%)
0	Normal	5-10
I	Adenopatías hiliares bilaterales con o sin adenopatías paratraqueales derechas	50
II	Estadio I más infiltrados pulmonares	25
III	Infiltrados pulmonares sin afectación ganglionar	15
IV	Fibrosis (panal de abeja) Retracción hilar, bullas, quistes	5-10

TABLA XIV
Etiología de otras enfermedades granulomatosas

Agente	Enfermedad
<i>Infecciones</i>	
Micobacterias	Tuberculosis, micobacterias ambientales
Hongos	Histoplasmosis, coccidioidomicosis
Bacterias	Brucelosis, <i>Chlamydia</i> , tularemia
Espiroquetas	Treponema
Parásitos	Leishmaniasis, toxoplasmosis
<i>Exposición ambiental u ocupacional</i>	
Agentes orgánicos	Alveolitis alérgicas extrínsecas
Agentes inorgánicos	Beriliosis crónica Metales pesados Talcosis
<i>Otros</i>	
Fármacos	Neumonitis por metotrexato
Neoplasias	Linfoma, granulomas asociados a tumores
<i>Autoinmunes</i>	Enfermedad de Wegener, cirrosis biliar primaria Enfermedad de Churg-Strauss

Modificada de Newman et al³⁵.

tomatología y/o alteraciones funcionales respiratorias; cuando no hay sintomatología o alteraciones funcionales, el tratamiento debe iniciarse a los 6 meses del diagnóstico si persisten los infiltrados intersticiales o cuando existan signos de progresión de la enfermedad. En el estadio IV, deben tratarse todos los pacientes.

La dosis inicial es de 40 mg/día de prednisona, o dosis equivalente de otro glucocorticoide por vía oral durante un mes, que se disminuye de forma paulatina (véase tratamiento de la NINE). Es recomendable que la duración del tratamiento sea de al menos 12 meses. En el estadio IV, la dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg. Las recaídas obligan a modificar o reiniciar la pauta y mantener la dosis efectiva. Algunos pacientes precisan corticoides durante años a dosis de mantenimiento (≤ 10-15 mg/día o doble dosis a días alternos). Si precisan 20 mg/día o más, debe considerarse la utilización de fármacos alternativos⁴²⁻⁴⁵.

Los glucocorticoides inhalados no han demostrado capacidad para sustituir a los orales. Están indicados en los casos con hiperreactividad bronquial y como tratamiento de mantenimiento en pacientes con sarcoidosis pulmonar leve tratados inicialmente con corticoides orales³⁹.

TABLA XV
Tratamiento de la sarcoidosis. Fármacos alternativos a los glucocorticoides

Fármaco	Dosis	Indicaciones
<i>Antipalúdicos</i>		
Cloroquina	250-750 mg/día (2 meses) y luego 250 mg/día (≤ 4 meses)	Sarcoidosis cutánea grave
Hidroxiclороquina	200-400 mg/día (≤ 9 meses)	Neurosarcoidosis Sarcoidosis pulmonar
<i>Inmunodepresores</i>		
Metotrexato	10-25 mg/semana	Reducción de la dosis de glucocorticoides
Azatioprina	50-150 mg/día (máximo 3 mg/kg)	Sarcoidosis crónicas refractarias a glucocorticoides
Ciclofosfamida	50-150 mg/día (máximo 3 mg/kg)	

TABLA XVI
Enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) en las enfermedades del colágeno

	Artritis reumatoidea	Lupus	Esclerosis sistémica	PM-DM	Síndrome de Sjögren	EMTC
Precede a la colagenosis	10-25%	Rara	Rara	30%	No	No
Tipo de EPID						
NIU	++	+/-	+	+	+/-	++
NINE	+(?)	+(?)	++	+(?)	+(?)	+(?)
NIL	+	+/-	-	-	++	-
NOC	++	+/-	+/-	++	+/-	+/-
DAD	+	+/-	+/-	+/-	-	-
NID	+(?)	-	+(?)	-	-	-

++: frecuente; +: poco frecuente; +/-: rara; (?): incidencia incierta. PM-DM: polimiositis/dermatomiositis; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; NIU: neumonía intersticial usual; NINE: neumonía intersticial no específica; NIL: neumonía intersticial linfocítica; NOC: neumonía organizada criptogénica; DAD: daño alveolar difuso; NID: neumonía intersticial descamativa.

En la sarcoidosis pulmonar crónica y en la extrapulmonar grave se han utilizado otros fármacos, como antipalúdicos –de primera línea en las sarcoidosis cutánea y nasal graves e hipercalcemia– e inmunodepresores, sobre todo metotrexato y azatioprina, aunque la experiencia acumulada es muy escasa. Los inmunodepresores se han usado aislados en la sarcoidosis crónica resistente a corticoides, pero habitualmente se utilizan en combinación con ellos para reducir su dosis. Es aconsejable utilizar la azatioprina como primera elección, y como segunda elección, el metotrexato. Otros fármacos que se han utilizado de forma esporádica son la talidomina y los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral alfa⁴²⁻⁴⁵. En la tabla XV se especifican las dosis recomendadas de estos fármacos.

Enfermedades del colágeno

Algunos pacientes con enfermedades del colágeno (artritis reumatoidea, esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad del tejido conectivo) pueden presentar EPID a lo largo de su evolución. Las EPID que se asocian a las enfermedades del colágeno son las neumonías intersticiales idiopáticas, principalmente NIU y NINE⁴⁶⁻⁵⁰ (tabla XVI).

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias y los hallazgos del LBA son similares a los de las neumopatías intersticiales idiopáticas sin colagenosis asociada. Aunque es relativamente frecuente encontrar una alveolitis subclínica en el LBA, su significado clínico y

pronóstico es incierto. En pacientes con dermatomiositis/polimiositis, lupus o esclerosis sistémica, es relativamente frecuente la afección concomitante de los músculos respiratorios. Mención especial merece el síndrome antisintetasa o síndrome Jo-1. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-Jo-1 en pacientes con polimiositis/dermatomiositis. Se estima que el 30% de los pacientes con dermatomiositis presenta anticuerpos anti-Jo-1. La presencia de este anticuerpo se ha asociado a mejor respuesta al tratamiento⁵¹. Los pacientes con esclerosis sistémica suelen presentar el anticuerpo Scl-70 positivo⁴⁶.

Diagnóstico. Los criterios diagnósticos son los mismos que los de las neumopatías intersticiales idiopáticas sin colagenosis asociada^{4,23}.

Pronóstico. Históricamente se ha considerado que las EPID asociadas a enfermedades del colágeno tenían mejor pronóstico que las que cursaban sin colagenosis. No obstante, a raíz de la nueva clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas, varios centros han analizado las características anatomopatológicas de las EPID asociadas a colagenosis y se ha observado que muchos casos catalogados como NIU eran en realidad NINE, lo cual podría explicar el mejor pronóstico de la enfermedad. Esto es relevante en la esclerosis sistémica, en la que se ha demostrado que el 80% de las EPID asociadas corresponden a NINE⁵².

Tratamiento. El tratamiento es el mismo que el de las neumopatías intersticiales idiopáticas no asociadas a colagenosis, excepto en la dermatomiositis y la esclerosis sistémica. En la dermatomiositis, se ha mostrado efecti-

va la adición de la ciclosporina en los casos que no responden a los glucocorticoides e inmunodepresores, principalmente cuando los anticuerpos anti-Jo-1 son positivos⁵³. En la esclerosis sistémica con alveolitis (según los hallazgos de la TACAR) se ha mostrado eficaz la administración de ciclofosfamida junto a glucocorticoides. Los glucocorticoides se administran por vía oral (véase tratamiento de la NINE), y la ciclofosfamida, en forma de bolo, a la dosis de 750 mg/m²/mes durante 6 meses y posteriormente de forma trimestral durante un año. Si se ha producido mejoría o persiste la alveolitis, es recomendable continuar el tratamiento durante otro año⁵⁴.

Alveolitis alérgicas extrínsecas

También denominadas neumonitis por hipersensibilidad, las alveolitis alérgicas extrínsecas (AAE) son EPID ocasionadas por la inhalación de productos orgánicos, aunque también pueden provocarlas sustancias inorgánicas (isocianatos). Dada la gran cantidad de productos orgánicos que el ser humano puede inhalar, las causas de AAE son cada día más numerosas. Las más frecuentes son el pulmón del cuidador de aves y el pulmón del granjero. Otros tipos diagnosticados en nuestro país son: espartosis, pulmón del nácar, alveolitis por acondicionador de aire, pulmón del humidificador ultrasónico, pulmón de los limpiadores de embutidos, suberosis, pulmón de isocianato, pulmón de la soja y pulmón de la cándida⁵⁵⁻⁵⁷.

Características clínicas. La forma aguda suele aparecer entre las 2 y 8 h del contacto con la fuente antigénica y cursa con disnea, tos, fiebre, astenia, tirantez torácica presternal, artromialgias, escalofríos y sudación. La radiografía de tórax muestra un patrón miliar fino o imágenes alveolares, y la TACAR, imágenes en vidrio deslustrado con zonas de hiperclaridad parcheadas y patrón micronodulillar. Los síntomas ceden espontáneamente al evitar el contacto con el antígeno. La forma subaguda ocurre tras inhalaciones continuadas, pero no masivas, del agente causal. El cuadro clínico se caracteriza, aparte de los síntomas respiratorios, por astenia, pérdida de peso, mal estado general y febrícula. La radiografía de tórax y la TACAR muestran imágenes similares a las de la forma aguda. El cuadro clínico de la forma crónica es similar al de la FPI o bien consiste en tos y expectoración (clínica similar a la de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Los hallazgos del LBA consisten en linfocitosis muy marcada, mastocitosis y cociente linfocitos T CD4+/CD8+ disminuido, aunque tras una exposición inmediata pueden predominar los neutrófilos y los linfocitos CD4. La biopsia transbronquial puede mostrar cambios histológicos consistentes con la enfermedad^{55,56}.

Diagnóstico. En los casos con manifestaciones clínicas características y un contacto temporal con una fuente antigénica sospechosa, el diagnóstico puede establecerse con cierta seguridad. La mejoría espontánea al evitar el contacto con el antígeno causal y la positividad de las IgG específicas (precipitinas o enzoinmunoanálisis) apoyará el diagnóstico. Las pruebas intradérmicas con el extracto específico y su lectura inmediata

TABLA XVII

Criterios diagnósticos en la prueba de provocación bronquial

1. Disminución > 15% de la FVC o > 20% de la DLCO
2. Disminución entre el 10-15% de la FVC y además uno de los siguientes criterios:
Aumento \geq 20% de neutrófilos en sangre periférica
Cambios radiográficos evidentes
Disminución de la SaO₂ > 3 mmHg
Síntomas clínicos (temperatura corporal > 0,5 °C respecto a la basal, tos, disnea, artromialgias, opresión pretorácica, crepitantes)
3. Disminución de la FVC aunque sea menor del 10% si va acompañada de al menos tres de los criterios enumerados en el apartado 2

FVC: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de transferencia pulmonar de CO; SaO₂: saturación basal de oxígeno.

TABLA XVIII

Criterios diagnósticos de las alveolitis alérgicas extrínsecas (AAE)

- Criterios mayores*
- Síntomas compatibles con AAE
 - Evidencia de exposición al antígeno sospechoso o detección de anticuerpos en suero o LBA frente a este antígeno
 - Hallazgos compatibles en la radiografía de tórax o TACAR
 - LBA con linfocitosis
 - Histología compatible con AAE
 - Prueba de provocación bronquial positiva
- Criterios menores*
- Crepitantes bibasales
 - DLCO disminuida
 - Hipoxemia en reposo o en las pruebas de esfuerzo

LBA: lavado broncoalveolar; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución; DLCO: capacidad de transferencia pulmonar de CO.

(15 min) pueden servir como noción de contacto con el antígeno y como prueba con cierto poder discriminante entre mero contacto y enfermedad⁵⁸. Las pruebas de provocación bronquial están indicadas en los casos con diagnóstico difícil y se consideran el "patrón de oro" en el diagnóstico de las AAE. La prueba de provocación bronquial presupone la preparación previa del extracto antigénico y que las pruebas funcionales respiratorias muestren cifras de FVC y DLCO mayores del 60% de los valores de referencia. La prueba se considera positiva si se constata cualquiera de los criterios expuestos en la tabla XVII⁵⁹.

Si la prueba es negativa se repite al día siguiente con una concentración mayor. Si persiste la negatividad, se puede repetir la prueba durante 2 días. También puede realizarse la exposición directa a la fuente antigénica durante 5 días seguidos.

En un intento de estandarizar al máximo el diagnóstico de AAE se han propuesto unos criterios (tabla XVIII)⁶⁰. El diagnóstico se confirma si se cumplen 4 criterios mayores y al menos 2 de los menores.

Pronóstico. Cuando el diagnóstico es temprano y se evita el contacto con el antígeno, el pronóstico es bueno, con la curación de la enfermedad en la mayoría de los casos. En el 10-20% de los casos la enfermedad evoluciona hacia la fibrosis pulmonar o hacia la obstrucción crónica al flujo aéreo (formas crónicas).

Tratamiento. Consiste en evitar el contacto con el antígeno. Cuando persisten las manifestaciones clínicas y las alteraciones radiológicas o funcionales respiratorias, se suelen administrar glucocorticoides (véanse las dosis utilizadas en el tratamiento de la NINE), aunque no existe evidencia de que su administración modifique el pronóstico a largo plazo de la enfermedad.

Radioterapia

El parénquima pulmonar reacciona a la radiación en todos los casos en que la recibe, pero sólo el 5-15% de los pacientes presentan síntomas. La aparición de EPID depende de varios factores: idiosincrasia, extensión del parénquima irradiado, dosis de radiación utilizada, enfermedades pulmonares previas y tratamiento conjunto con determinados citostáticos⁶¹.

Características clínicas. Se distinguen tres formas clínicas: neumonitis, fibrosis y neumonía organizada. La neumonitis por radiación suele aparecer desde las tres semanas a los 6 meses de la misma, con un máximo de intensidad habitualmente a las 4-6 semanas, y anatomopatológicamente se caracteriza por la presencia de daño alveolar difuso. La radiografía de tórax muestra imágenes alveolares parcheadas o confluentes, que suelen coincidir con la zona irradiada, pero puede ser más amplia, incluso contralateral. Aparte de los síntomas respiratorios, los pacientes pueden presentar febrícula y dolor torácico. La fibrosis por radioterapia suele aparecer a los 6-12 meses de la radioterapia. La radiografía de tórax y la TACAR muestran un patrón reticular o en panal de abeja, en ocasiones con bronquiectasias de tracción. Se han descrito casos de neumonía organizada tras la radiación pulmonar, principalmente para el tratamiento del carcinoma de mama, que puede afectar al pulmón contralateral de la irradiación⁶¹.

Diagnóstico. El diagnóstico de la neumonitis y fibrosis por radiación se establece por el antecedente de radioterapia y un cuadro clinicorradiológico compatible. Los criterios diagnósticos de la neumonía organizada son los mismos que los de la forma idiopática.

Pronóstico. En la neumonitis con buena respuesta al tratamiento, el pronóstico es bueno. La fibrosis tiene un pronóstico variable. Aunque la mayoría de los pacientes tienen una afectación leve o moderada, en ocasiones puede evolucionar a insuficiencia respiratoria. El pronóstico de la neumonía organizada es el mismo que el de la NOC.

Tratamiento. En la neumonitis están indicados los glucocorticoides a las mismas dosis que las utilizadas en la NINE (véase tratamiento de la NINE). En cambio, en la fibrosis el tratamiento con corticoides no se ha mostrado eficaz. El tratamiento de la neumonía organizada es el mismo que el de la NOC⁶¹.

Fármacos

Los fármacos que potencialmente pueden ocasionar EPID son numerosos. Incluyen, entre otros, agentes quimioterápicos, antiarrítmicos, antibióticos, anticonvulsivos, antiinflamatorios o drogas ilícitas. No es

el objetivo de esta Normativa la elaboración de una lista exhaustiva de ellos, por lo que referimos al lector interesado a la dirección de Internet <http://www.pneumotox.com>. La mayoría de las publicaciones existentes corresponden a casos clínicos aislados o pequeñas series de casos, por lo que la epidemiología no está bien caracterizada. Además, no existen unos criterios bien definidos para establecer si un determinado cuadro clinicopatológico está desencadenado por un fármaco. Para la mayoría de los fármacos no se han identificado factores que predispongan a su toxicidad pulmonar, representando reacciones idiosincrásicas. En otros, una mayor dosis acumulada, el tipo de enfermedad tratada o los tratamientos concomitantes, como agentes quimioterápicos, radioterapia o elevadas concentraciones de oxígeno, pueden favorecerla⁶².

Características clínicas. Los fármacos pueden ocasionar varios tipos de EPID: NIU, daño alveolar difuso, neumonía organizada, NIL, NID, NINE, eosinofilia pulmonar y neumonitis por hipersensibilidad aguda. Las manifestaciones clínicas y radiológicas son similares a las del tipo de EPID que ocasionan. En el LBA, la fórmula celular es variable y el cociente linfocitos T CD4+/CD8+ suele estar disminuido.

Diagnóstico. El diagnóstico se establece mediante el antecedente de utilización del fármaco y un cuadro clinicorradiológico compatible con EPID. En ocasiones el diagnóstico puede sospecharse por la desaparición del cuadro clínico al suprimir el fármaco y su reaparición al iniciar de nuevo su administración.

Pronóstico. Depende del tipo de EPID que ocasione el fármaco.

Tratamiento. Consiste en la interrupción de la administración del fármaco sospechoso, y en los casos en que persisten alteraciones clínicas, radiológicas y/o funcionales respiratorias, están indicados los glucocorticoides (véase "Tratamiento de la NINE").

Linfangioleiomiomatosis

La linfangioleiomiomatosis es una enfermedad multisistémica poco frecuente y de causa desconocida, casi exclusiva de mujeres en edad fértil, por lo que es probable que intervengan factores hormonales en su patogenia. Se caracteriza por la proliferación anormal de células musculares lisas y puede afectar, además de a los pulmones (músculo liso peribronquiolar, perivascular y perilinfático), a otros órganos: riñones, linfáticos peritoneales, hígado, útero y páncreas⁶³⁻⁶⁶.

Características clínicas. Aparte de los síntomas propios de las EPID, otras características de la enfermedad son: neumotórax recidivante (69%), quilotórax (23%), hemoptisis (20%) y, con menos frecuencia, ascitis, derrame pleuropericárdico, quiloptisis y quiluria. Existe una frecuente asociación (60% de los casos) con angiolipomas renales. En el 25% de los casos la linfangioleiomiomatosis se asocia con la esclerosis tuberosa, enfermedad hereditaria caracterizada por hamartomatosis

multiorgánica^{67,68}. La radiografía de tórax y la TACAR muestran opacidades micronodulares pseudomiliares y líneas B de Kerley en las fases iniciales. En las fases más evolucionadas de la enfermedad aparecen imágenes quísticas de pared fina, principalmente en las zonas basales. En un contexto clínico apropiado, las imágenes de la TACAR son muy indicativas del diagnóstico.

Diagnóstico. Se establece mediante biopsia transbronquial o biopsia pulmonar abierta. El anticuerpo monoclonal HMB-45 tiñe de forma selectiva la proliferación muscular de la linfagioleiomiomatosis, incluso en las muestras de biopsia transbronquial⁶³.

Pronóstico. La mayoría de los casos evolucionan hacia la destrucción microquística difusa de los pulmones que conduce a la insuficiencia respiratoria grave. En algunos casos se ha observado mejoría o estabilización de la enfermedad con tratamientos hormonales⁶³.

Tratamiento. Se han utilizados varios tipos de tratamientos hormonales con resultados variables, pero en ningún caso conducen a la curación de la enfermedad. Los mejores resultados se han obtenido con la administración de acetato de medroxiprogesterona, a la dosis de 400-800 mg/mes por vía intramuscular durante un año. Si no se observa mejoría, se recomienda la ovariectomía bilateral. No es aconsejable el tratamiento con tamoxifeno, ya que se ha relacionado con el agravamiento de la enfermedad⁶³.

Histiocitosis X

La histiocitosis de células de Langerhans es una entidad patológica multisistémica, con diversos perfiles clínicos según la edad y el grado de extensión de proliferación de células de Langerhans, característica de la enfermedad. La histiocitosis de células de Langerhans engloba una forma aguda diseminada en lactantes (enfermedad de Letterer-Siwe), el granuloma eosinófilo multifocal infantil (enfermedad de Hand-Schüller-Christian) y la histiocitosis X (también denominada granuloma eosinófilo o granulomatosis de células de Langerhans) de localización preferente pulmonar como forma tardía del adulto. En la patogenia de la histiocitosis X se ha implicado el tabaquismo, debido a que la enfermedad es rara en no fumadores y a que el pulmón de los fumadores contiene más células de Langerhans que el de los no fumadores^{69,70}.

Características clínicas. La enfermedad afecta a adultos jóvenes, fumadores, y se presenta en forma de tos y disnea de esfuerzo progresiva. La mitad de los pacientes están asintomáticos en las fases iniciales. Es frecuente el neumotórax (25% de los casos) y puede ser la forma de presentación de la enfermedad. En ocasiones se asocian lesiones quísticas óseas en el cráneo, huesos largos, costillas y pelvis, generalmente asintomáticas, y diabetes insípida (28% de los casos). La radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales con pequeños quistes aéreos de predominio apical. En la TACAR se observan con claridad los quistes aéreos, con paredes bien definidas, y sus hallazgos orientan al diagnóstico⁶⁹⁻⁷¹. Estudios re-

cientes han demostrado que la escintigrafía de receptores de somatostatina puede ser una técnica altamente sensible en la detección de la actividad de la enfermedad y de la respuesta terapéutica⁷².

Diagnóstico. Se establece por los hallazgos de la TACAR, la biopsia transbronquial y el LBA (células CD1+ > 5% de las células de estirpe macrofágica). En caso de duda, debe recurrirse a la biopsia pulmonar abierta. La presencia de gránulos de Birbeck por microscopia electrónica es diagnóstica en el LBA y en la biopsia transbronquial. El anticuerpo S-100 también se ha utilizado para el diagnóstico en muestras de biopsia pulmonar^{69,70}.

Pronóstico. El pronóstico es variable, ya que la enfermedad puede resolverse espontáneamente, permanecer estable o evolucionar a la fibrosis pulmonar. La sintomatología y las alteraciones funcionales y radiográficas pueden mejorar con el abandono del hábito tabáquico^{69,70,73}.

Tratamiento. Consiste en el abandono del hábito tabáquico. Los glucocorticoides, en las dosis recomendadas para otras EPID (véase "Tratamiento de la NINE"), pueden ser eficaces en las fases iniciales de la enfermedad. No existen estudios controlados sobre la eficacia de otros fármacos^{70,72}.

Proteinosis alveolar

Es una entidad clínica rara. Su incidencia se estima en un caso por 2.000.000 de habitantes. Se caracteriza por la ocupación alveolar por componentes del surfactante. Se distinguen tres formas clínicas: congénita, primaria o idiopática y secundaria. La patogenia es desconocida, aunque estudios recientes han señalado alteraciones en la homeostasis del surfactante como consecuencia de la inhibición de la acción del factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) en la forma primaria, y mutaciones genéticas en la congénita⁷⁴.

Características clínicas. El diagnóstico se suele establecer entre los 20 y 50 años, aunque se han descrito casos en neonatos y ancianos. La proteinosis alveolar primaria es la más frecuente (90% de los casos). La proteinosis alveolar secundaria se asocia a enfermedades hematológicas (leucemia mieloide, linfoma, anemia de Fanconi, gammapatía monoclonal por IgG), exposición a polvos inorgánicos (sílice, aluminio y titanio), fármacos (busulfán, clorambucil) e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. La asociación con infecciones (*Nocardia asteroides*, *Mycobacterium tuberculosis* y otros gérmenes oportunistas) puede ser causa o consecuencia de la enfermedad. La clínica de inicio consiste en tos y disnea de esfuerzo. El 30% de los pacientes están asintomáticos. La fiebre indica sobreinfección, aunque la febrícula prolongada puede ser expresión de la enfermedad. El 30% de los pacientes presenta acropaquia. La concentración sérica de lactodeshidrogenasa está frecuentemente aumentada. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares bilaterales y simétricos más marcados en las regiones

perihiliares (en alas de mariposa), pero pueden ser de predominio periférico o basal y en algunos casos constituyen el único hallazgo en pacientes asintomáticos. La TACAR muestra imágenes en vidrio deslustrado y consolidación del espacio aéreo y engrosamiento de los septos interlobulares (imagen en empedrado)⁷⁴.

Diagnóstico. El diagnóstico puede establecerse por los hallazgos del LBA y de la biopsia transbronquial. El líquido obtenido con el LBA tiene un aspecto lechoso y su análisis muestra material PAS positivo y alcian *blue* negativo, concentración elevada de fosfolípidos totales (fosfatidilglicerol) y presencia de cuerpos lamelares en la microscopia electrónica. La detección de autoanticuerpos séricos frente al GM-CSF facilita el diagnóstico serológico de la proteinosis alveolar idiopática por su alta sensibilidad y especificidad⁷⁴.

Pronóstico. Es variable. En el 25% de los casos la enfermedad remite de forma espontánea, aunque puede progresar hacia la insuficiencia respiratoria. El principal factor que define su curso son las infecciones pulmonares por gérmenes oportunistas⁷⁴.

Tratamiento. Consiste en el LBA terapéutico seriado, el cual está indicado en casos de enfermedad progresiva^{75,76}. Recientemente se han publicado casos tratados con GM-CSF con buenos resultados⁷⁷.

Microlitiasis alveolar

La microlitiasis alveolar es una enfermedad rara de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de cuerpos calcificados (microlitos) en el interior de los espacios alveolares. Los alrededor de 300 casos descritos en la bibliografía indican su escasa prevalencia. Alrededor del 60% de los casos presenta una marcada relación familiar, sobre todo en hermanos gemelos, lo que apunta a una transmisión autosómica recesiva^{78,79}.

Características clínicas. Su presentación es más frecuente entre la tercera y quinta décadas de la vida, aunque se ha descrito en la infancia y en ancianos. El 70% de los pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico. Los hallazgos de la radiografía de tórax y de la TACAR son característicos y consisten en micronódulos (1-5 mm) difusos, bilaterales. La obliteración de borde cardíaco y diafragmático, con aumento de translucencia lineal entre el parénquima y la parrilla

costal (signo de la pleura negra), se considera característica de esta enfermedad⁸⁰.

Diagnóstico. Se establece mediante los hallazgos radiológicos y la biopsia transbronquial o biopsia pulmonar abierta⁷⁹.

Pronóstico. La evolución es variable, ya que se han descrito tanto casos con evolución superior a los 30 años, sin deterioro clínico, como casos con evolución a fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria^{78,79}.

Tratamiento. No existe tratamiento específico frente a esta enfermedad.

Eosinofiliias pulmonares

Síndrome clínico que engloba diversos procesos que cursan con eosinofilia periférica e infiltrados pulmonares eosinófilos⁸¹. En la tabla XIX se indican las causas de eosinofilia pulmonar. La causa más frecuente es la neumonía eosinófila crónica.

Los parásitos que con más frecuencia se asocian a eosinofilia pulmonar son *Toxocara* y *Ascaris*. Existen varios fármacos que ocasionan eosinofilia pulmonar y remitimos al lector a la dirección de Internet <http://www.pneumotox.com>, en la que se actualizan de forma periódica las manifestaciones pulmonares ocasionadas por fármacos. Aparte de estas causas, algunas entidades clínicas pueden asociarse a eosinofilia pulmonar, aunque de forma infrecuente y sin ser una de las características predominantes del cuadro clínico. Entre ellas cabe mencionar las enfermedades infecciosas (histoplasmosis, coccidioidomicosis) y neoplasias (enfermedad de Hodgkin).

Características clínicas. El cuadro clínico de las eosinofiliias pulmonares se caracteriza por los síntomas típicos de las EPID, fiebre, astenia, pérdida de peso y sudación nocturna, lo que motiva su confusión con una infección pulmonar. La radiografía de tórax muestra hallazgos característicos, que consisten en infiltrados alveolares periféricos, de predominio en los campos superiores, cambiantes y recidivantes. La TACAR puede ayudar al diagnóstico en los casos con radiografía de tórax atípica. La eosinofilia periférica está presente en el 85% de los casos. En la enfermedad activa existe siempre eosinofilia en el LBA, generalmente por encima del 40% del total de las células. La neumonía eosinófila aguda cursa como una enfermedad febril aguda de corta duración, con insuficiencia respiratoria que suele requerir ventilación mecánica. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares bilaterales⁸¹.

Diagnóstico. El diagnóstico de eosinofilia pulmonar se establece mediante el cuadro clinicoradiográfico compatible, la eosinofilia en sangre periférica y LBA, o bien por biopsia transbronquial. Siempre debe descartarse la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la administración de fármacos, las vasculitis y las parasitosis. Los criterios diagnósticos de la aspergilosis broncopulmonar alérgica son diferentes en Gran Bretaña y EE.UU. Los que se suelen utilizar son los expuestos en la tabla XX y los de Rosenberg et al^{82,83}. Los criterios de

TABLA XIX
Etiología de las eosinofiliias pulmonares

<p><i>Idiopáticas</i> Neumonía eosinófila crónica Neumonía eosinófila aguda Síndrome hipereosinofílico <i>Etiología conocida</i> Aspergilosis broncopulmonar alérgica Helminths Fármacos <i>Asociada a vasculitis sistémica</i> Síndrome de Churg-Strauss Granulomatosis de Wegener Panarteritis nudosa</p>

TABLA XX
Criterios diagnósticos de la aspergilosis broncopulmonar alérgica

Criterios mayores Asma bronquial Infiltrados pulmonares Eosinofilia sanguínea Prueba cutánea inmediata positiva frente a <i>Aspergillus</i> Criterios menores Precipitinas positivas frente a <i>Aspergillus</i> IgE sérica elevada <i>Aspergillus</i> en esputo Bronquiectasias proximales
--

Rosenberg et al⁸³ incluyen la positividad de las precipitinas frente a *Aspergillus*, las bronquiectasias proximales y la elevación de la IgE sérica entre los criterios mayores. Para descartar la infestación por parásitos, deben realizarse tres determinaciones de parásitos en heces, una cada 15 días para cubrir el paso por el intestino durante el ciclo del parásito.

Pronóstico. Depende de la etiología. Las eosinofalias pulmonares ocasionadas por fármacos y helmintos evolucionan a la curación una vez suprimido el agente causal. En la aspergilosis broncopulmonar alérgica es frecuente la recidiva del cuadro clínico, y en algunos casos la enfermedad ocasiona obstrucción irreversible de la vía aérea. El 50% de los pacientes con neumonía eosinófila crónica presentan recaídas al suprimir el tratamiento con glucocorticoides. La neumonía eosinófila aguda tiene buen pronóstico y no suele recidivar. Habitualmente los infiltrados pulmonares desaparecen a las 48-72 h después de la administración de glucocorticoides^{81,84}.

Tratamiento. Glucocorticoides a la dosis de 0,5-1 mg/kg/día por vía oral. La dosis se reducirá de forma progresiva según la evolución de la enfermedad. Generalmente el tratamiento debe mantenerse durante 6-12 meses, y en ocasiones se precisan dosis pequeñas durante varios años. En la neumonía eosinófila aguda el tratamiento consiste en metilprednisolona a dosis altas (1-2 mg/kg/6 h durante dos a tres días), seguido de dosis más bajas (0,5 mg/kg durante dos semanas) y una disminución progresiva de la dosis hasta su retirada^{81,84}.

Neumoconiosis

Las neumoconiosis son EPID ocasionadas por la inhalación de polvos inorgánicos. Una característica común en todas ellas es el tiempo de latencia entre la exposición y la aparición de los síntomas o el diagnóstico de la enfermedad, que en general suele superar los 20 años. También cabe remarcar que existe una relación directa entre el grado de la exposición, lo que incluye intensidad y duración, y la cantidad de polvo depositado en el pulmón. La relación de agentes inorgánicos cuya inhalación ocasiona neumoconiosis con más frecuencia se expone en la tabla XXI⁸⁵⁻⁸⁷.

Los hallazgos histológicos pulmonares varían desde la formación de nódulos silicóticos en la silicosis, la fibrosis intersticial de la asbestosis o el simple depósito

de partículas de hierro en la siderosis. En muchas ocasiones el sujeto expuesto inhala polvo con variables proporciones de dióxido de silicio y silicatos o con una cierta contaminación con fibras de asbesto, hecho que explica la variabilidad de formas mixtas tanto en lo que respecta a la afectación histológica como a las manifestaciones clínicas y radiológicas.

Características clínicas. El cuadro clínico no difiere del de otros tipos de EPID. La radiografía de tórax es la técnica recomendada para detectar la presencia de neumoconiosis. Se ha utilizado como método de cribado en las revisiones laborales, en especial en los mineros. Existe un acuerdo para la lectura de las alteraciones radiográficas del pulmón y su clasificación. La International Labour Office (ILO) publicó en 1980 su última normativa de lectura, que incluye la detección de lesiones nodulares e intersticiales del pulmón, así como una extensión para las lesiones pleurales. La lectura radiográfica de acuerdo con la clasificación de la ILO requiere un entrenamiento previo por parte de los radiólogos o neumólogos que la lleven a cabo. No obstante, la aparición de la TACAR ha motivado que esta clasificación se utilice con menos frecuencia⁸⁷.

La TACAR de tórax permite una mejor definición de las lesiones neumoconióticas pulmonares inferiores a 2 mm y de las lesiones pleurales. Su realización se recomienda en casos en que los hallazgos de la radiografía de tórax no son diagnósticos o si se sospechan enfermedades asociadas, como tuberculosis, neoplasia pulmonar o enfisema.

Diagnóstico. Se basa en la existencia de un cuadro clínico y radiológico compatible junto al antecedente de exposición a agentes inorgánicos potencialmente causales.

En una minoría de casos la anamnesis y las manifestaciones clínicas y radiológicas no permiten establecer el diagnóstico. En estos casos puede ser necesario el examen histológico del pulmón. El examen mineralógico de muestras pulmonares en ocasiones es necesario para demostrar que existe un depósito pulmonar del agente inorgánico. Es aconsejable efectuar el análisis en muestras quirúrgicas, ya que las muestras de biopsia transbronquial no son representativas del conjunto del pulmón. Dado que existe cierto depósito inorgánico pulmonar en la población general, el análisis mineralógico debe ser cuantificado y relacionado con los valores de referencia de la población de que se trate. El análisis por microscopía óptica y luz polarizada permite la detección de elementos birrefringentes, como los cuerpos de asbesto, los silicatos no fibrosos y el sílice. Sin embargo, no se puede visualizar la mayoría de partículas o fibras, con tamaño inferior a 5 µ, y no se puede efectuar el análisis químico para determinar su naturaleza. El recuento del depósito de polvo inorgánico pulmonar requiere la destrucción de la materia orgánica, mediante incineración o digestión química, y la identificación de las partículas o fibras mediante microscopía electrónica y métodos analíticos (técnicas al alcance de muy pocos centros de patología respiratoria de nuestro país). El más accesible es el análisis dispersivo de energía de rayos X (EDAX). El resultado se expresa como número

TABLA XXI
Principales neumoconiosis

Agente	Enfermedad	Actividad laboral	Histología	Radiografía de tórax
Sílice	Silicosis	Minería, perforación de túneles, abrasivos	Nódulo de centro de colágeno y corona celular	Patrón nodular en lóbulos superiores, adenopatías mediastínicas
Polvo mixto	Neumoconiosis por polvo mixto	Minería hematita, carbón, pizarra, fundición, industria cerámica	Nódulos de reticulina y colágeno con macrófagos cargados de polvo, forma en estrella	Opacidades irregulares en lóbulos superiores y medios
Carbón	Neumoconiosis trabajadores del carbón	Minería del carbón	Macrófagos cargados de carbón (mácula), enfisema	Patrón nodular en campos superiores y medios
Amianto	Asbestosis	Minería amianto, astilleros, abrasivos, aislantes, frenos, etc.	Neumonía intersticial	Patrón intersticial en lóbulos inferiores
Talco	Neumoconiosis por talco	Fabricación de cerámica, pinturas, papel, cosmética, etc.	Granuloma a cuerpo extraño, formas mixtas según composición del polvo	Patrón nodular, placas pleurales, patrón intersticial si hay contaminación por amianto
Caolín	Neumoconiosis del caolín	Industria cerámica, papel, fármacos, caucho	Granulomas, nódulos, fibrosis intersticial y pleural	Patrón nodular o reticular, lóbulos inferiores o medios
Mica (flogopita, vermiculita, muscovita)	Neumoconiosis por mica	Aislamiento eléctrico y térmico	Nódulos y fibrosis intersticial	Patrón nodular y reticular en lóbulos inferiores
Cobalto en aleación con tungsteno o titanio	Neumoconiosis por metales pesados	Fabricación y procesado de la aleación	Neumonía intersticial descamativa o de células gigantes	Patrón intersticial en campos medios e inferiores
Berilio	Beriliosis	Industria aeroespacial, cerámica, lámparas fluorescentes	Granulomas de tipo sarcoidótico	Patrón reticular y nodular con adenopatías hiliares y mediastínicas
Mezcla de cobalto, cromo y molibdeno	Neumoconiosis del protésico dental	Fabricación de prótesis dentales	Fibrosis intersticial	Patrón intersticial
Hierro	Siderosis	Pulido, soldadura, fundición, minería, etc.	Mácula	Nódulos hiperdensos
Estaño	Estannosis	Minería, soldadura, fungicidas, pesticidas	Mácula	Nódulos hiperdensos
Bario	Baritosis	Fabricación de vidrio y de papel	Mácula	Nódulos hiperdensos
Sulfato de cobre	Neumoconiosis de los sulfatadores de viñas	Trabajadores de viñedos	Nódulos, granulomas, fibrosis intersticial	Patrón reticular y nodular en lóbulos superiores
Aluminio	Pulmón del aluminio	Fabricación de explosivos	Fibrosis intersticial	Nódulos u opacidades irregulares en campos medios y superiores

de elementos inorgánicos por gramo de pulmón seco. En el caso del amianto, el diagnóstico de exposición puede confirmarse mediante LBA⁸⁷. Se considera que la presencia de uno o más cuerpos de asbesto por mililitro indica exposición laboral a este agente¹¹.

Tratamiento. No existe un tratamiento efectivo una vez instaurada la enfermedad. Una excepción es la beriliosis, que puede mejorar con tratamiento con glucocorticoides.

Otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Enfermedades inflamatorias del intestino. La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn se asocian de forma muy rara con diferentes EPID (neumonía organizada, NINE, NIU, NID, eosinofilia pulmonar) que en ocasiones están ocasionadas por los fármacos que reciben estos pacientes (sulfasalazina, melfalán). La enfermedad de Whipple se puede asociar a EPID con características

radiográficas similares a las de la sarcoidosis (adenopatías hiliares e imagen intersticial)⁸⁸.

Amiloidosis. La amiloidosis puede ocasionar EPID, sin ninguna característica especial. Tiene mal pronóstico, ya que la enfermedad progresa en pocos años y no existe tratamiento efectivo¹.

Agradecimientos

El Dr. J. Ferrer (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona) ha colaborado en el capítulo sobre la neumoconiosis. El Dr. C. Almonacid (Hospital de La Princesa, Madrid) ha colaborado en el capítulo sobre los métodos diagnósticos. El Dr. J. Gaudó (Hospital Ramón y Cajal, Madrid) ha colaborado en el capítulo sobre la linfangioleiomiomatosis. Los Dres. J. Font y R. Cervera (Servicio de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas, Hospital Clínic, Barcelona) han colaborado en las pautas terapéuticas de las EPID asociadas a la esclerosis sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olivieri D, Du Bois RM. Interstitial lung diseases. *European Respiratory Monograph* 2000;5(monograph 14).
2. Selman M. Neumopatías intersticiales difusas. México DF: Médica Panamericana, 1996.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
5. Demetds M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J* 2001;18 (Suppl 32):2S-16S.
6. Schwarz MI. Clinical overview of interstitial lung disease. En: Schwarz MI, King TE, editors. *Interstitial lung disease*. St. Louis: Mosby Year Book, 1998; p. 2-30.
7. Cushley M, Davison A, Du Bois RM, Flower C, Greening A, Ibrahim N, et al. BTS Guidelines. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999;54(Suppl 1):1-30.
8. Morell F, Levy G, Orriols R, Ferrer J, De Gracia J, Sampol G. Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. *Chest* 2002;121:1239-44.
9. Chetta A, Aiello M, Foresi A, Marango E, D'Ippolito R, Castagnaro A, et al. Relationship between outcome measures of six-minute walk test and baseline lung function in patients with interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:170-5.
10. ATS statement. Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
11. Castella J, Ancochea J, Llorente L, Puzo C, Sanchis J, Sueiro A, et al. Normativa SEPAR: lavado broncoalveolar. *Arch Bronconeumol* 1997;33:515-26.
12. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King T. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990;88:396-404.
13. Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intens Care Med* 2001;27:1868-74.
14. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.
15. International guidelines for selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:335-40.
16. Trulock EP. Lung transplantation: state of the art. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;155:789-818.
17. De Meester J, Smits JM, Persijn G, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:518-24.
18. Mogulkoc N, Brutsche M, Bishop P, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164:103-8.
19. Hosenpud J, Bennett L, Keck B, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998;351:24-7.
20. Johnson BA, Duncan SR, Otori NP, Paradis IL, Yousem SA, Grgurich WF, et al. Recurrence of sarcoidosis in pulmonary allograft recipients. *Am Rev Resp Dis* 1993;148:1373-7.
21. De Vries J, Kessels BLJ, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001;17:954-61.
22. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Roca J, Monton C, Ayuso MC, et al. Pulmonary function tests and CT scans in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:431-46.
23. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance and pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-15.
24. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136-51.
25. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001;345:517-25.
26. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1171-81.
27. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Roca J, Ayuso MC, Marrades RM, et al. Is it necessary to treat all patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:289-95.
28. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petrov V, Block LH. A preliminary study of long term treatment with interferon gamma 1-b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999;341:1264-9.
29. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:275-83.
30. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Lecrec P, Court-Fortune I, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:571-7.
31. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, Du Bois RM. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000;15:412-8.
32. Ichikado R, Suga M, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, et al. Acute interstitial pneumonia. Comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and non-survivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1551-6.
33. Jason V, Brown KK, Cool CD, Young DA, Cherniak RM, King TE, et al. Acute interstitial pneumonitis: case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:369-78.
34. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl 32):56S-68S.
35. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1994;336:1224-34.
36. Mañá J, Badrinas F, Morera J, Fite E, Manresa F, Fernández-Notegues F. Sarcoidosis in Spain. *Sarcoidosis* 1992;9:118-22.
37. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du Bois R, et al. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.
38. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCES) Research Group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1885-9.
39. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996;51:238-47.
40. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis. A systematic review. *JAMA* 2002;287:1301-7.
41. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids. The six phases of treatment. *Chest* 1999; 115:1158-65.
42. Baughman RP, Lower EE. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14:121-30.
43. Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax* 1999;54:742-6.
44. Müller J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999;14:1117-22.
45. Gibson GJ. Sarcoidosis: old and new treatments. *Thorax* 2001; 56:336-9.
46. Nicholson AG, Colby TV, Wells AU. Histopathological approach to patterns of interstitial pneumonia in patients with connective tissue disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:10-7.
47. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J* 2001;18(Suppl 32):69S-80S.
48. Cheema GS, Quismorio FP. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:424-9.
49. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182-5.
50. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Filho JVB, Saldiva PHN, De Carvalho CRR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:794-9.
51. Schmidt WA, Wetzler W, Friedländer R, Lange R, Sorensen HF, Lichey HJ. Clinical and serological aspects of patients with anti Jo-1 antibodies: an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol* 2000;19:371-7.

52. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relation to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1581-6.
53. Miyake S, Ohtano Y, Sawada M, Inase N, Miyazaki V, Takano S, et al. Usefulness of cyclosporine A on rapidly progressive interstitial pneumonia in dermatomyositis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:128-33.
54. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HO, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132:947-54.
55. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:661-70.
56. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001;18(Suppl 32):81S-92S.
57. Hinojosa M, Frag J, De la Hoz B, Sueiro A. Hypersensitivity pneumonitis in workers exposed to asparto grass (stipa tenacissima fibers). *J Allergy Clin Immunol* 1996;95:985-91.
58. Morell F, Curull V, Orriols R, De Gracia J. Skin tests in bird breeder's disease. *Thorax* 1986;41:538-41.
59. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, Carrillo G, Selman M. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:862-9.
60. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1997;111:534-6.
61. Abid SH, Malhotra V, Perry MC. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* 2001;13:242-8.
62. Camus PH, Foucher P, Bonniaud PH, Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir J* 2001;18(Suppl 32):93S-100S.
63. Hancock E, Osborne J. Lymphangioleiomyomatosis: a review of the literature. *Respir Med* 2002;96:1-6.
64. Roman A, Aristizábal D, Pallisa E, Majó J, Iscar M, Monforte V, et al. Linfangioleiomyomatosis: estudio de 15 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2000;115:98-102.
65. Kelly J, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Am J Med Sci* 2001;321:17-25.
66. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000;55:1052-7.
67. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, Yu Z, Bechtle J, Beasley MB, et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum Pathol* 2000;31:1242-8.
68. Moss J, Ávila NA, Barnés PM, Litzemberger RA, Bechtle J, Brooks PG, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:669-71.
69. Miller WT. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000;343:1656-60.
70. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85:2278-90.
71. Morell F, Reyes L, Majó J, Orriols R, Román A. Histiocytosis de células de Langerhans. Estudio clínico y evolución a largo plazo de 21 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2000;115:60-4.
72. Weinmann P, Crestani B, Tazi A, Genereau T, Mal H, Aubier M, et al. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy in patients with Langerhans' cell histiocytosis. *J Nucl Med* 2000;41:1808-12.
73. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002;346:484-90.
74. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-35.
75. Chesnutt MS, Nuckton TJ, Golden J, Folkesson HG, Matthay MA. Rapid alveolar epithelial fluid clearance following lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2001;120:271-4.
76. Ben-Abraham R, Greenfeld A, Rozenman J, Ben-Dov I. Pulmonary alveolar proteinosis: step-by-step perioperative care of whole lung lavage procedure. *Heart Lung* 2002; 31:43-9.
77. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doule IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:524-31.
78. Chan ED, Morales DV, Welsh CH, McDermott MT, Schwarz ML. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1654-69.
79. Senyigit A, Yaramis A, Gurkan F, Kirbas G, Buyukbayram H, Nazaroglu H, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: a rare familial inheritance with report of six cases in a family. Contribution of six new cases to the number of case reports in Turkey. *Respiration* 2001;68:204-9.
80. Hoshino H, Koba H, Inomata S, Kurokawa K, Morita Y, Yoshida K, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: high-resolution CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:245-8.
81. Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. En: Schwarz MI, King TE, editors. *Interstitial lung disease*. 3rd ed. Hamilton: BC Decker, 1988; p. 559-96.
82. Ancochea J. Eosinofilia pulmonares. En: Farreras V, Rozman C, editores. *Medicina interna*. 14.^a ed. Madrid: Harcourt, 2000; p. 950-4.
83. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86:405-14.
84. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guerin C, Robert D, Cordier JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:12135-9.
85. Churg A, Green FHY. *Pathology of occupational lung disease*. Baltimore: Willians & Wilkins, 1998.
86. Parkes WR. *Occupational lung disorders*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994.
87. Hendrick DJ, Burge PS, Beckett WS, Churg A. *Occupational disorders of the lung*. London: WB Saunders, 2002.
88. Camus PH, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000;15: 5-10.