



Consenso para el diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas

Fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) supone el 50-60% de todas las neumonías intersticiales idiopáticas, con una prevalencia que se sitúa entre 13/100.000 hab en mujeres y 20/100.000 hab en varones. Es una enfermedad diferenciada de neumonía intersticial crónica idiopática, progresiva y fibrosante, limitada a los pulmones, que afecta generalmente a adultos mayores de 50 años y se asocia con un patrón histológico y/o radiológico de neumonía intersticial usual (NIU). El cuadro clínico es de comienzo insidioso y se caracteriza por tos seca y disnea de esfuerzo progresiva. La presencia de síntomas sistémicos debe hacer sospechar un diagnóstico alternativo. Se auscultan estertores crepitantes en el 90% de los casos y se objetivan acropaquias en el 50%. No existen alteraciones analíticas específicas. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide son positivos, a títulos bajos, en el 10-20% de los casos. El lavado broncoalveolar suele mostrar neutrofilia discreta, con o sin eosinofilia. La biopsia transbronquial no suele proporcionar el diagnóstico, si bien existen casos en los que una cuidadosa correlación entre los hallazgos clínicos, radiológicos y morfológicos de la biopsia transbronquial permite establecerlo con razonable seguridad. El diagnóstico definitivo requiere: a) la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida (ej. exposición ambiental u ocupacional, enfermedades del tejido conectivo, toxicidad por fármacos); y b) la presencia de un patrón histológico de NIU en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia quirúrgica, la evidencia radiológica de patrón definido de NIU en la TCAR, o ambos. La FPI suele evolucionar con un deterioro progresivo de la función pulmonar y del intercambio gaseoso, con un pronóstico fatal en un periodo relativamente corto de tiempo, si bien en una minoría de pacientes el deterioro es más rápido (meses en la forma acelerada de la FPI). Algunos enfermos sufren uno o más episodios de empeoramiento respiratorio agudo a pesar de permanecer estables en los meses precedentes (exacerbaciones agudas de la FPI). Por último, otros pacientes pueden permanecer estables durante un periodo más prolongado de tiempo (años). Los pacientes con FPI pueden presentar hipertensión pulmonar, reflujo gastroesofágico u otras entidades asociadas como el síndrome de apnea obstructiva del sueño, obesidad y enfisema, que pueden influir en el curso clínico de la enfermedad.

Radiología

Aunque la biopsia pulmonar puede ser necesaria para establecer un diagnóstico definitivo de FPI, actualmente se acepta que el diagnóstico de NIU/FPI puede establecerse mediante la combinación de hallazgos clínicos y radiológicos. El diagnóstico diferencial debe plantearse con la asbestosis, enfermedades del colágeno (artritis reumatoide y esclerodermia), neumonitis por hipersensibilidad crónica, toxicidad pulmonar por fármacos y sarcoidosis, que pueden cursar con hallazgos de NIU en la TCAR.

La radiografía simple de tórax es normal en las fases iniciales y en las avanzadas muestra una pérdida de volumen de los pulmones y afectación intersticial con un gradiente ápico-basal (mayor en los lóbulos inferiores).

En la TCAR se aprecia engrosamiento intersticial intralobulillar (patrón reticular), engrosamiento de septos interlobulillares, bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción (visibles en el interior de las áreas reticulares), quistes subpleurales (panalización) cuyo tamaño oscila entre los 2 y los 20 mm de diámetro, y patrón de vidrio deslustrado generalmente en grado discreto. El patrón de vidrio deslustrado supone inflamación activa, fibrosis por debajo de la capacidad de resolución de la TCAR y/o áreas de panalización rellenas de secreción. La distribución de las lesiones es periférica, subpleural y de predominio basal y posterior.

Un grupo significativo de pacientes con patrón histológico demostrado de NIU presenta manifestaciones atípicas en la TCAR y no características de NIU. Por ello, aunque los hallazgos en la TCAR típicos de NIU tienen un alto valor predictivo positivo, siempre debe considerarse la posibilidad de una NIU en los casos con manifestaciones atípicas en la TCAR y sin otra alternativa diagnóstica.

Los hallazgos en la TCAR en la exacerbación aguda de la FPI consisten en distorsión de la arquitectura pulmonar, bronquiectasias de tracción y patrón de vidrio deslustrado.

Durante el seguimiento y el pronóstico de la enfermedad, la presencia de un patrón reticular con zonas de panalización es característica de fibrosis pulmonar y, por consiguiente, refleja una situación irreversible de la enfermedad. En cambio, un patrón predominante de vidrio deslustrado representa una fase potencialmente tratable de la enfermedad y, en algunos casos, patrones sugestivos de neumonía intersticial no específica (NINE) en la TCAR pueden ser histológicamente característicos de NIU. La TCAR no permite distinguir entre la NIU y la NINE fibrótica (tabla I, figuras 1-3).

Patología

El hallazgo primordial consiste en una destrucción de la arquitectura normal del parénquima pulmonar de distribución parcheada,

Tabla I
Hallazgos de la FPI en la TACR

Los signos de fibrosis pulmonar en la TCAR incluyen: patrón reticular, panalización, distorsión de las estructuras broncovasculares y bronquiectasias y bronquiolectasias de tracción
Los estadios iniciales de fibrosis pulmonar pueden manifestarse por un engrosamiento de las estructuras centrilobulares, engrosamiento septal, irregularidad de la pleura visceral o presencia de líneas curvas subpleurales
El patrón en vidrio deslustrado representa generalmente un proceso inflamatorio reversible; en algunas ocasiones se asocia a fibrosis pulmonar
El único signo que representa una situación de fibrosis irreversible es la panalización
El patrón reticular y las bronquiectasias/bronquiolectasias de tracción pueden ser reversibles tras un tratamiento apropiado

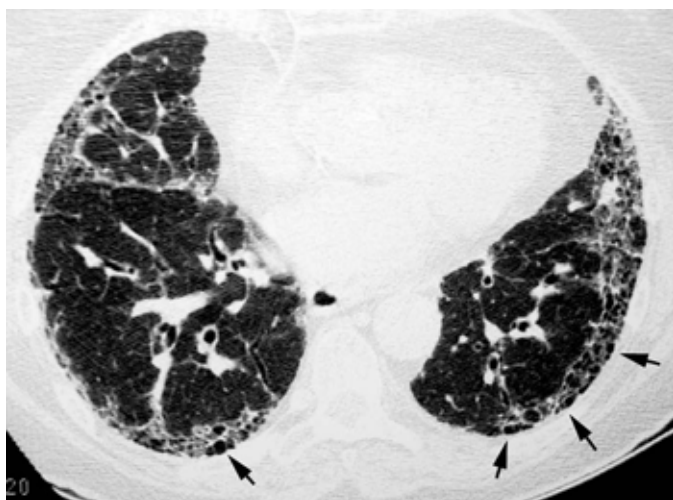


Fig. 1. NIU. La TCAR de las bases pulmonares muestra un patrón bilateral de distribución periférica (subpleural) y simétrica caracterizado por un patrón reticular con presencia de microquistes (panalización) subpleurales (flechas). Hallazgos típicos de un patrón de NIU.

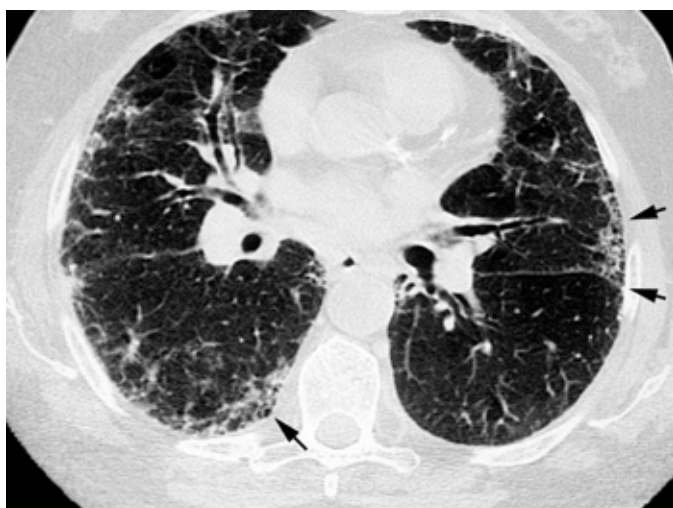


Fig. 2. NIU. TCAR a la altura del bronquio intermedio. Se identifican claramente áreas periféricas de reticulación y pequeños quistes subpleurales, lo que indica la existencia asociada de "panalización" (flechas).

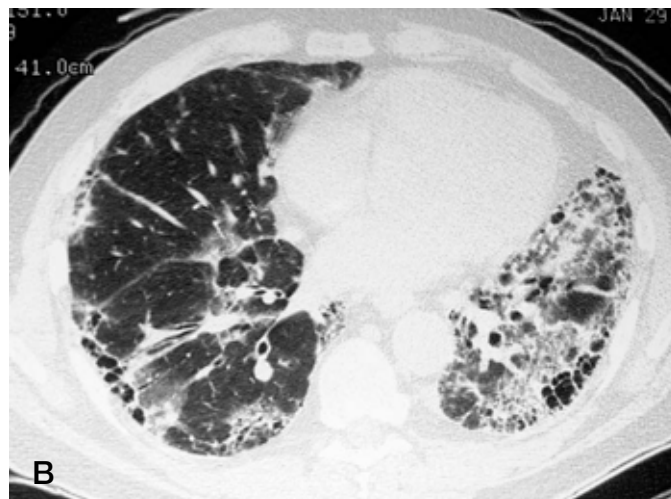
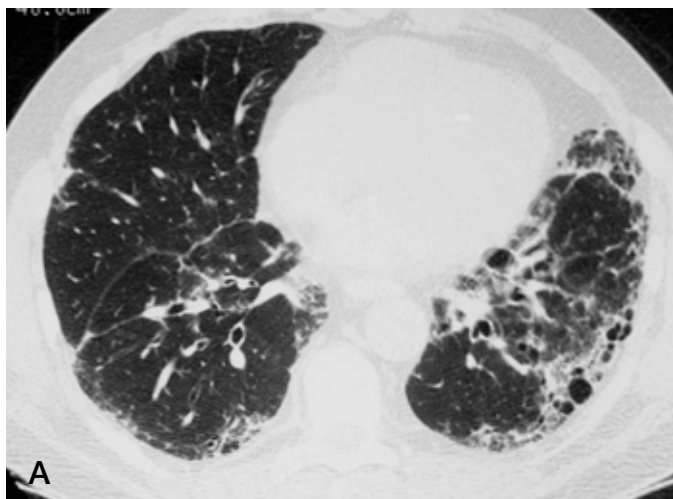


Figura 3. Exacerbación aguda de la FPI. A) TCAR de las bases pulmonares. Se identifican claramente áreas periféricas de reticulación y pequeños quistes subpleurales, lo que indica la existencia asociada de panalización. B) Pasado 1 mes, la TCAR muestra cambios significativos y presencia de un patrón en vidrio deslustrado; dichos cambios reflejan la aparición de un daño alveolar difuso (DAD).

mostrando fibrosis con panalización, focos fibroblásticos y una afectación predominante de las áreas subpleurales y de las zonas más periféricas de los lobulillos. Esta es la que se define como apariencia heterogénea temporal, con áreas alternantes de pulmón normal, inflamación intersticial, fibrosis y panalización, lo que quiere decir que son lesiones que se han producido en momentos diferentes y, por tanto, su evolución y su aspecto histológico es distinto.

La inflamación intersticial suele ser ligera o moderada, parcheada, y consiste en un infiltrado septal de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos asociados a hiperplasia de neumocitos tipo 2. Este infiltrado inflamatorio produce un engrosamiento del intersticio que dificulta el intercambio de gases. Tradicionalmente se ha atribuido una importancia capital al infiltrado inflamatorio, aunque hoy se hace más hincapié en el proceso fibrogénico desde el punto de vista patogenético.

Las zonas fibróticas son temporalmente heterogéneas, con áreas densamente colágenas y otras de aspecto fibroblástico, lo que demuestra que la actividad celular se entremezcla irregularmente con la actividad cicatricial, a pesar de corresponder ambas a diferentes estadios evolutivos de la lesión. En las áreas con actividad cicatricial, actividad que se produce desde el comienzo del proceso, existe un incremento del componente fibroso, con fibroblastos intersticiales y formación de colágeno. Este tejido fibroso maduro se comporta como una lesión irreversible, produciendo un engrosamiento paulatino del intersticio que separa el espacio aéreo alveolar del espacio capilar. En las zonas de fibrosis, el revestimiento alveolar se hace hiperplásico y es sustituido por epitelio bronquiolar que se extiende a través de los poros de Lambert (lambertosis).

Las zonas en panal están compuestas por quistes aéreos, tapizados por epitelio de tipo bronquiolar con abundante material mucinoso (ectasia mucinosa). Suele apreciarse asimismo metaplasia muscular lisa que da al pulmón un aspecto muy semejante a la cirrosis hepática, por lo que se ha denominado a este aspecto cirrosis pulmonar (también conocida como enfisema bronquiolar).

Todo esto se complementa con alteraciones vasculares que consisten en un engrosamiento concéntrico de la capa muscular (hipertrofia de la capa media) y de la íntima, con nidos de fibroblastos (proliferación miointimal), por la destrucción de la trama capilar distal y el aumento de la presión anterógrada.

Es importante saber que, si no es posible identificar las lesiones evolutivas, no será posible hacer el diagnóstico del patrón morfológico y el patólogo sólo podrá decir que existe una fibrosis severa con panalización. Por tanto, es muy importante ser cuidadoso con el muestreo quirúrgico y evitar las zonas más afectadas, tratando de enviar incluso biopsias de más de una zona.

Los pacientes que son biopsiados durante una exacerbación aguda de la enfermedad pueden mostrar una combinación de patrones de NIU y otros de lesión aguda. Estos patrones añadidos pueden ser de neumonía organizada prominente, DAD y capilaritis. Si no puede determinarse la causa subyacente, puede sugerirse que se trata de una exacerbación aguda de una FPI. Por otro lado, debe recordarse que la NIU es un diagnóstico de patrón morfológico y que no equivale a una FPI, ya que un patrón de inflamación intersticial y fibrosis indistinguible del de la FPI puede observarse en pacientes con otras enfermedades clínicas (tablas II-III, figura 4).

Neumonía intersticial descamativa

La neumonía intersticial descamativa (NID) es una rara enfermedad que, aunque se engloba dentro de las enfermedades intersticiales pulmonares idiopáticas, tiene una clara relación con el hábito tabáquico, estando presente en más del 80% de los pacientes. Ocasionalmente puede presentarse asociada a enfermedades del tejido conectivo, en relación con algunos fármacos o con exposición ambiental. La incidencia ligeramente mayor en varones posiblemente está también ligada al consumo de tabaco. La edad media en el momento del diagnóstico oscila en torno a los 45 años. La disnea es el síntoma más frecuente, presente entre el 85-100% de los pacientes. Puede aparecer sólo en esfuerzo o presentarse ya en reposo en el momento del diagnóstico. Es

Tabla II

Hallazgos clave del patrón morfológico de NIU

Fibrosis densa con remodelación de la arquitectura pulmonar y frecuente panalización
Focos fibroblásticos aislados en los bordes de cicatrices fibrosas densas
Afectación parcheada
Distribución subpleural, paraseptal y/o broncovascular
Heterogeneidad temporal de las lesiones

Tabla III

Aspectos morfológicos que no deben aparecer en el patrón de NIU

Lesiones activas de otras enfermedades
Presencia de inflamación crónica marcada
Granulomas abundantes
Depósitos sustanciales de polvo inorgánico (excepto pigmento antracótico)
Eosinofilia marcada

también muy habitual en el 75-80% de los casos la presencia de tos irritativa o productiva de esputo blanquecino. El inicio de los síntomas es habitualmente insidioso, siendo difícil precisar la evolución, sobre todo en el caso de la tos, pues es fácil que se confunda con la producida por el hábito de fumar. No suelen existir síntomas generales. La NID puede diagnosticarse de forma casual en pacientes asintomáticos.

En la exploración física lo más llamativo es el hallazgo de crepitantes en la auscultación pulmonar en algo menos de la mitad de los

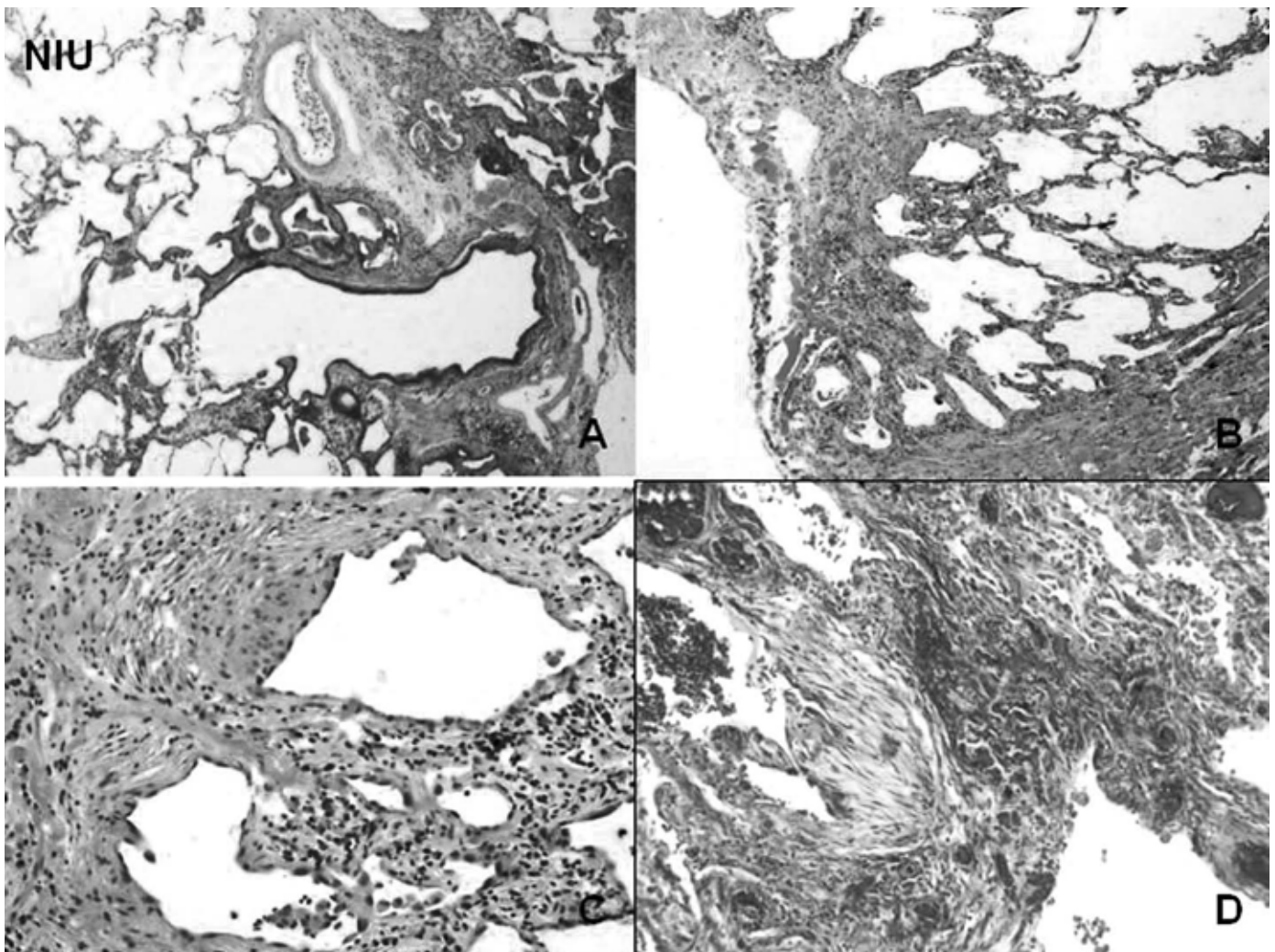


Fig 4. Patrón morfológico de NIU. (A y B) Afectación intersticial que predomina en regiones centrales y periféricas del lobulillo, con transición abrupta de parénquima normal a fibrosis rica en células (H&E, aumentos originales 10x). (C) Detalle de las áreas fibroblásticas con hiperplasia neumocitaria e infiltrado inflamatorio escaso (H&E, aumentos originales 40x). (D) Tinción con tricrómico de Masson, que muestra la fibrosis laxa alternante con fibrosis colágena madura (azul oscura) (tricrómico de Masson, aumentos originales 40x).

casos. En el resto suele ser normal. Un hecho característico es la presencia de acropaquias que aparecen en más del 50% de los pacientes, algo que distingue a la NID de las otras enfermedades intersticiales asociadas al tabaco, en las que raramente se observan. Los datos de laboratorio no suelen aportar información relevante.

El diagnóstico de NID debe tenerse en cuenta en cualquier individuo de edad media, fumador importante, con tos de diferente intensidad a la habitual o disnea de aparición progresiva, que presente acropaquias.

Radiología

La radiografía simple de tórax puede ser normal, aunque frecuentemente muestra un patrón en vidrio deslustrado, bilateral, más acusado en campos inferiores.

La TCAR se caracteriza por presentar, en todos los casos, condensaciones de vidrio deslustrado difusas o parcheadas, de predominio bilateral, periférico y basal, que se correlacionan histológicamente con la presencia de macrófagos intraalveolares y el engrosamiento de los septos alveolares. Es frecuente la aparición de un discreto patrón lineal, irregular, basal, que se asocia a quistes de pequeño tamaño, y que sugiere fibrosis. Pueden observarse también bronquiectasias por tracción. Normalmente no existe distorsión de la arquitectura pulmonar. La progresión del patrón reticular y la aparición de panalización son hallazgos muy poco frecuentes. La presencia de fibrosis en el estudio histológico ha mostrado una buena respuesta al tratamiento, por lo que el hallazgo de signos sugestivos de fibrosis en la TCAR no debe contraindicar el tratamiento corticoideo.

Dado que la mayoría de los pacientes con NID son fumadores, es frecuente la presencia de enfisema centrolobulillar, con predominio en campos superiores. El hallazgo en la TCAR de los signos radiológicos descritos, dentro de un contexto clínico adecuado y asociados a la existencia de hábito tabáquico activo o reciente, permite sugerir el

diagnóstico de NID, si bien la presencia de vidrio deslustrado extenso y bilateral no es específica de esta entidad.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con aquellas entidades que se caracterizan preferentemente por la presencia de vidrio deslustrado: NINE, neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda, bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI), neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y sarcoidosis (tabla IV, figuras 5-6).

Patología

Esta entidad está considerada el final de un espectro en el que la BR-EPI correspondería al otro extremo. Se ha planteado la posibilidad de cambiar el nombre por el de neumonía alveolar macrofágica, pero finalmente, debido a la rareza de la entidad y a la tradición, se decidió retener el término NID.

Morfológicamente se trata de una afectación difusa pulmonar por agregados macrofágicos, con la mayoría en los espacios aéreos distales. Estas células macrofágicas no forman acúmulos intraalveolares densos, más bien se trata de agregados laxos. Cuando los alvéolos están repletos de macrófagos con un mayor grado de adhesión intercelular, la reacción será probablemente una pseudo NID. Los septos se encuentran engrosados a expensas de un infiltrado inflamatorio poco llamativo que suele incluir células plasmáticas y ocasionales eosinófilos. Los neumocitos tipo 2 son hiperplásicos. La principal característica que diferencia la BR-EPI de la NID es que la NID afecta al pulmón de una manera uniforme y difusa, y carece de la distribución bronquiocéntrica de la BR-EPI. Además, la fibrosis intersticial suele ser más marcada, y suelen aparecer agregados linfoides e infiltrado eosinófilo. Los macrófagos suelen contener un pigmento parduzco finamente granular que se tiñe con las técnicas férricas (Perls). Se ha descrito la existencia de *blue-bodies* (cuerpos azules) laminados y conchoides y que se tiñen asimismo con técnicas férricas. No son específicos. Suelen coexistir con lesiones de enfisema.

El diagnóstico diferencial histológico debe realizarse con enfermedades intersticiales pulmonares que muestren agregados histiocitarios intraalveolares, en un patrón que se conoce como pseudo NID, y que por otro lado es mucho más frecuente que la NID. Para complicar aún más la situación, muchos pacientes con otras enfermedades respiratorias son además fumadores y, por tanto, susceptibles de presentar este patrón lesional, que incluso puede ensombrecer el patrón de la enfermedad de base. La fibrosis peribronquiolar junto con la hiperplasia neumocitaria puede simular una NIU. Sin embargo, los cambios intersticiales en el caso de la

Tabla IV

NID. Hallazgos en la TCAR

Hallazgos TCAR	Distribución	Frecuencia
Vidrio deslustrado	Predominio periférico con gradiente ápico-basal	+++
Reticulación, líneas parenquimatosas y quistes / Bronquiectasias por tracción	Predominio periférico con gradiente ápico-basal	++/+
Panalización	Mínima/Ausente	-
Enfisema asociado	Predominio en campos superiores	++

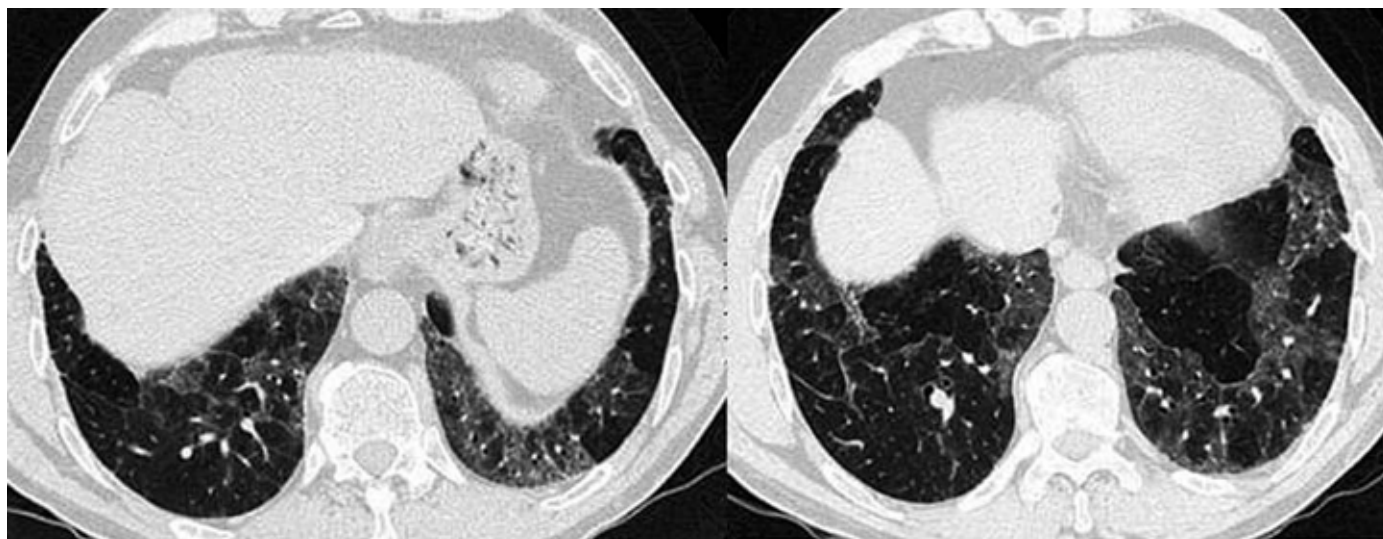


Fig. 5. NID. Vidrio deslustrado bilateral, de predominio basal y distribución parcheada. No se aprecia panalización.

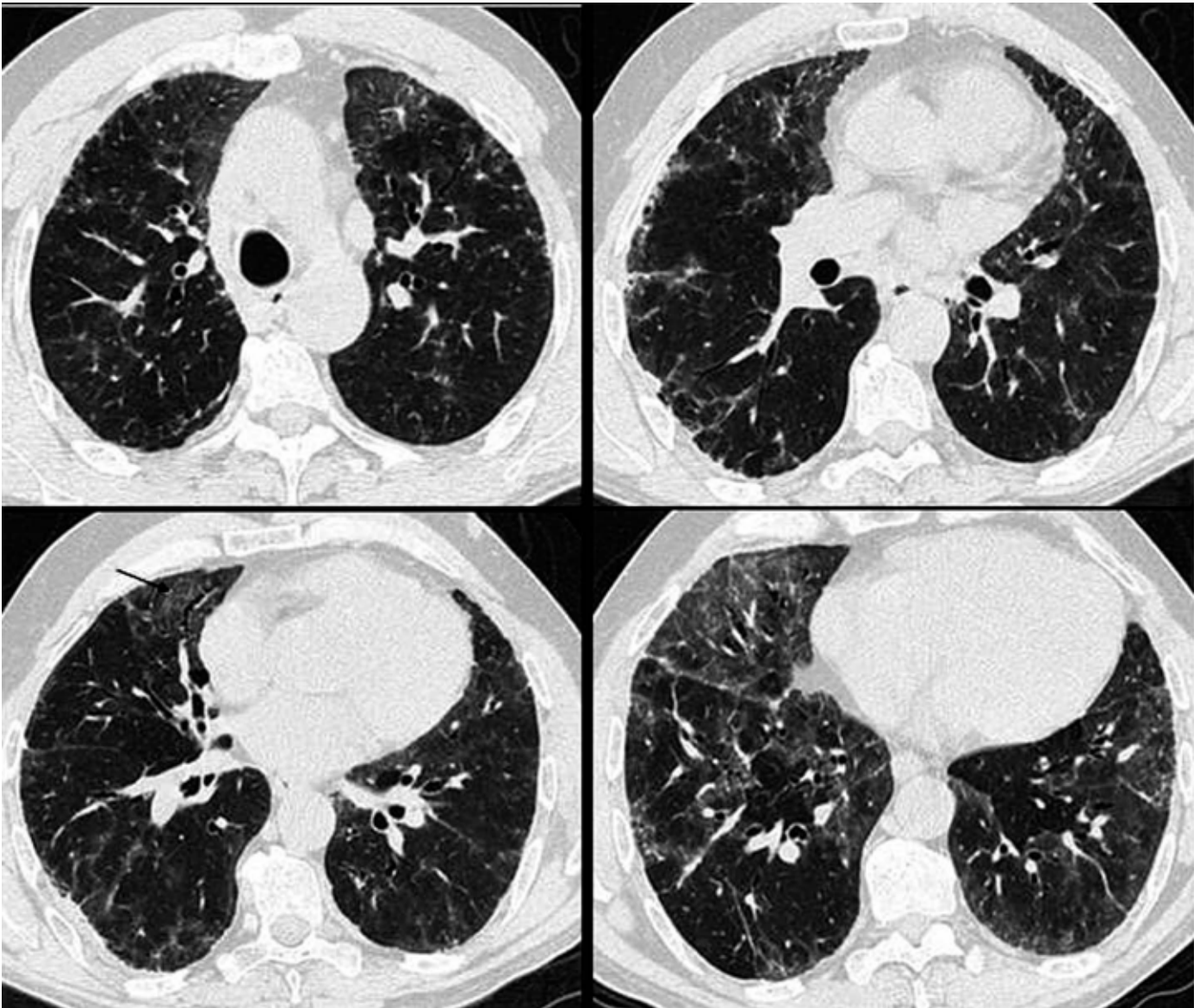


Fig. 6. NID. Se observa un gradiente de afectación ápico-basal, con predominancia del vidrio deslustrado en lóbulos inferiores. Se aprecia reticulación, líneas irregulares y pequeños quistes, todo ello con distribución preferentemente periférica. Se observa una bronquiectasia por tracción en lóbulo medio (flecha).

NID son más difusos y uniformes y carecen de focos fibroblásticos y de panalización. Otras enfermedades con las que es preciso realizar el diagnóstico diferencial son la histiocitosis de células de Langerhans, asbestosis, neumoconiosis, toxicidad por nitrofurantoína, áreas periféricas de tumores malignos y la neumonía eosinófila crónica. La inespecificidad de las lesiones indica que nunca debe establecerse el diagnóstico de NID mediante biopsia transbronquial.

En algunos casos se ha observado la aparición de un patrón de NINE fibrosante a lo largo de la evolución (tablas V-VI, figura 7).

Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa

La Bronquiolitis Respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa (BR-EPI) es la entidad clínica que corresponde a la enfermedad pulmonar intersticial asociada con la lesión anatomopatológica de bronquiolitis respiratoria. A diferencia de la bronquiolitis respiratoria, que consiste en la acumulación de macrófagos pigmentados en los bronquiolos respiratorios de fumadores y que general-

mente es un hallazgo histológico en pacientes asintomáticos y sin evidencia de enfermedad respiratoria, en la BR-EPI existen manifestaciones clínicas y alteraciones, tanto radiológicas como en las pruebas de función respiratoria, características de la enfermedad pulmo-

Tabla V
Características distintivas de la NID

Afectación uniforme del parénquima pulmonar
Acumulación prominente de macrófagos alveolares (positividad granular para técnicas de tinción férrica)
Engrosamiento de ligero a moderado de los septos alveolares
Ligera inflamación intersticial crónica (agregados linfoides)

Tabla VI
Aspectos morfológicos que no deben aparecer en la NID

Fibrosis densa y extensa
Proliferación muscular lisa
Panalización
Focos fibroblásticos y/o neumonía organizativa
Eosinofilia prominente

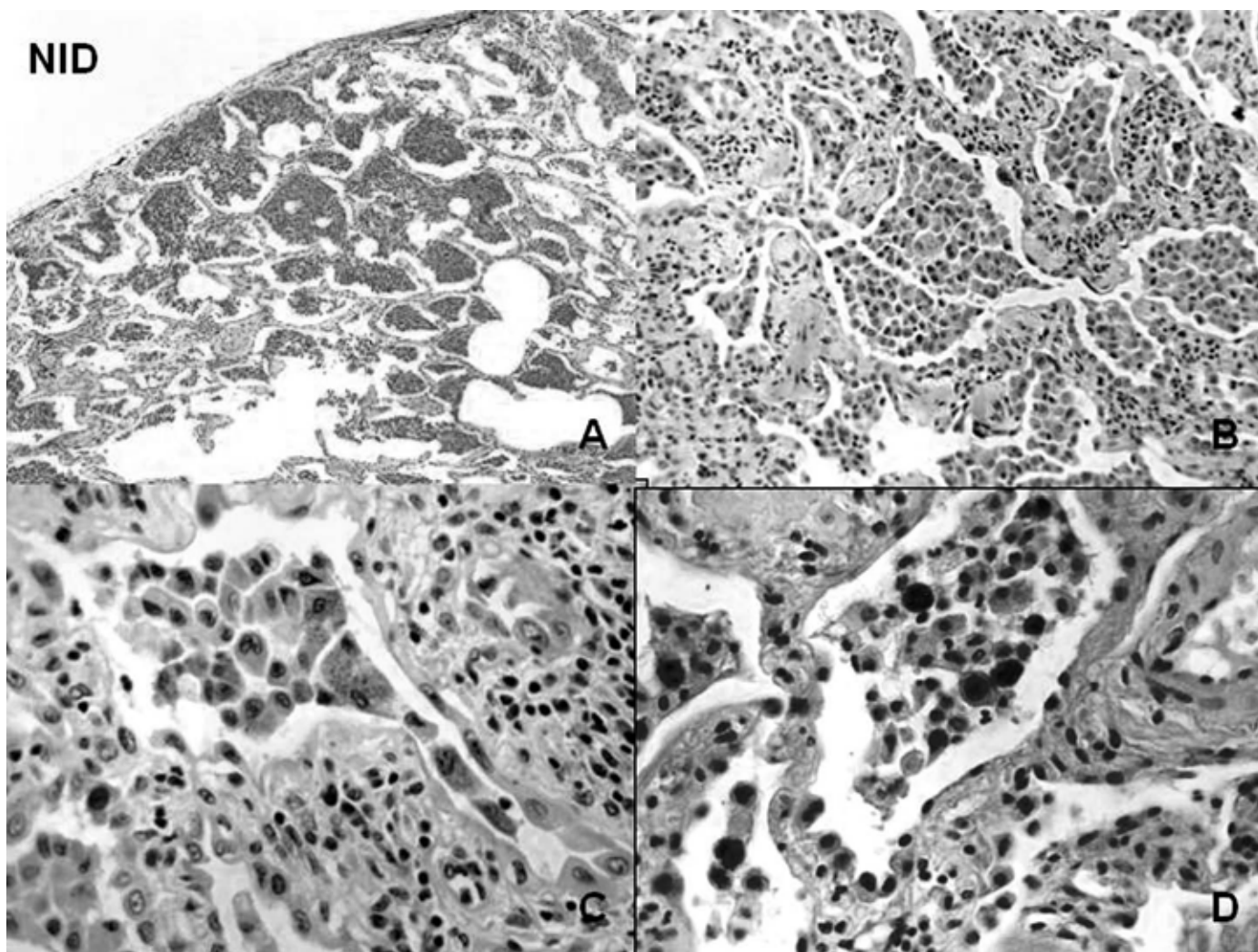


Fig. 7. NID. (A) Panorámica que muestra afectación difusa alveolar de todo el lobulillo (H&E, aumentos originales 10x). (B) Detalle con múltiples células histiocitarias cargadas de fino pigmento parduzco alveolares y escasa afectación intersticial (H&E, aumentos originales 40x). (C,D) Detalle celular donde se aprecia el fino pigmento (H&E, aumentos originales 100x) que se tiñe con la tinción de Perls, mostrando cuerpos azules (Perls, aumentos originales 100x).

nar intersticial. La BR-EPI se incluye, junto con la neumonía intersticial descamativa y la histiocitosis de células de Langerhans, en las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas al tabaco, pero en la actualidad no hay evidencia de la progresión de la BR-EPI a neumonía intersticial descamativa.

Es una enfermedad poco frecuente, que aparece en un pequeño porcentaje de fumadores o ex fumadores importantes (más de 30 paquetes/año), generalmente en la cuarta o quinta década de la vida, o más precozmente si la exposición al humo del tabaco es mayor, con un ligero predominio en varones.

Las manifestaciones clínicas suelen ser leves, con disnea de esfuerzo y tos de semanas o meses de evolución y, menos frecuentemente, dolor torácico y pérdida de peso. En la exploración física la auscultación muestra crepitantes finos basales inspiratorios en aproximadamente la mitad de los pacientes, con presencia de acropiquias sólo en casos aislados.

El lavado broncoalveolar evidencia alteraciones similares a las de los fumadores sanos, con un aumento del porcentaje de macrófagos, que se encuentran cargados de pigmento marrón. También puede existir un leve incremento de neutrófilos, con disminución de eosinófilos y linfocitos, lo que permite diferenciar la BR-EPI de otras enfermedades intersticiales pulmonares con similar apariencia en la TCAR, como la neumonitis por hipersensibilidad.

Radiología

La radiografía de tórax es normal en el 20-30% de los pacientes y en el resto de los casos es inespecífica, observándose borrosidad de la trama broncovascular o patrón reticular; por este motivo, el estudio radiológico indicado en estos pacientes es la TCAR.

Los hallazgos más frecuentes en la TCAR son: nódulos centrolobulillares mal definidos, con atenuación en vidrio deslustrado y distribución homogénea o parcheada en ambos campos pulmonares, o con atenuación en vidrio deslustrado, parcheada o difusa y engrosamiento de las paredes bronquiales. Estas alteraciones pueden predominar en los campos pulmonares superiores o no presentar predominio zonal. También pueden observarse zonas parcheadas de baja atenuación, de predominio en los campos pulmonares inferiores; estas zonas se acompañan de disminución del tamaño de los vasos pulmonares (patrón de vascularización en mosaico) en espiración y corresponden a áreas de atrapamiento aéreo.

Como los pacientes son fumadores, es frecuente observar enfisema centrolobulillar de predominio en los campos pulmonares superiores. Con menor frecuencia, se asocian otras formas de enfermedad pulmonar relacionadas con el tabaco, como la histiocitosis de células de Langerhans. No se observan patrón reticular, bronquiectasias por tracción ni quistes en panal.

Los nódulos corresponden al acumulo de macrófagos pigmentados en los bronquiolos respiratorios y a la inflamación bronquiolar crónica; las zonas de vidrio deslustrado, al acumulo de macrófagos en los conductos alveolares y alvéolos peribronquiolares; el engrosamiento de las paredes bronquiales a la inflamación y fibrosis de las paredes bronquiales; y las zonas de menor atenuación y vascularización, correspondientes a atrapamiento aéreo en espiración, representan la afectación de la pequeña vía aérea.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con la bronquiolitis respiratoria (aparece en fumadores asintomáticos y la extensión de las lesiones es menor, aunque puede ser difícil diferenciarlas); la neumonitis por hipersensibilidad subaguda (se diferencian por la historia de exposición ambiental o laboral; la imagen en la TCAR puede ser similar, aunque en la BR-EPI los nódulos centrolobulillares suelen ser menos profusos y presentan distribución más parcheada que en la neumonitis por hipersensibilidad); la NID (en la NID el vidrio deslustrado es más extenso y son infrecuentes los nódulos centrolobulillares, aunque a veces es indistinguible de la BREPI); y la NINE en fase celular (en la NINE el vidrio deslustrado se asocia a patrón reticular) (tabla VII, figuras 8-10).



Fig. 8. BR-EPI. Nódulos centrolobulillares mal definidos, con atenuación en vidrio deslustrado (flecha fina), en la mitad superior de ambos campos pulmonares. Pequeña bulla intraparenquimatosa en el lóbulo superior derecho.



Fig. 9. BR-EPI. Pequeña zona de atenuación en vidrio deslustrado en el lóbulo medio (flecha blanca). B) TCAR axial en espiración: áreas parcheadas de atrapamiento aéreo en espiración, con disminución de la vascularización (patrón de vascularización en mosaico).

Tabla VII
BR-EPI. Hallazgos en TCAR y su distribución

Hallazgos en la TCAR	Distribución predominante
Nódulos centrolobulillares mal definidos	Campos superiores / sin predominio zonal
Vidrio deslustrado parcheado o difuso	Campos superiores / sin predominio zonal
Engrosamiento de las paredes bronquiales	Campos superiores / sin predominio zonal
Áreas parcheadas de menor atenuación y vascularización	Campos inferiores
Atrapamiento aéreo en espiración	Campos inferiores
Enfisema	Campos superiores
Otras enfermedades relacionadas con el tabaco (histiocitosis de células de Langerhans)	Campos superiores

Patología

La BR-EIP ha sido relacionada con la NID y, de hecho, cualquier discusión acerca de la NID debe incluir también a la BR. Incluso se ha propuesto el término enfermedad intersticial pulmonar asociada a tabaco para agrupar ambas entidades. Es una lesión histopatológica que se da en fumadores y caracterizada por la presencia de macrófagos cargados de un fino pigmento en el interior de los bronquiolos respiratorios de primer y segundo orden. Raramente es sintomática y usualmente se asocia con una disfunción de pequeñas vías aéreas. Sin embargo, en casos poco frecuentes se presenta en forma de enfermedad intersticial. La relación prácticamente invariable de la BR con el tabaco, aunque existen casos aislados asociados a otro tipo de exposición, significa que se vincula muy frecuentemente con lesiones de enfisema centrolobulillar y que suele encontrarse incidentalmente en el contexto de otras enfermedades pulmonares. La NID se considera una forma más extensa de BR en la cual los macrófagos pigmentados llenan los espacios alveolares en áreas grandes del parénquima pulmonar. La BR podría entonces ser considerada como una parte del espectro de la NID, dependiendo de la extensión de parénquima pulmonar afectado.

Las alteraciones son focales y tienen una distribución bronquiolocéntrica. Los bronquiolos respiratorios, ductos alveolares y espacios aéreos peribronquiolares contienen agregados de macrófagos de amplio citoplasma, cargados de un fino pigmento parduzco. Las células macrofágicas se acompañan de un infiltrado parcheado submucoso y peribronquiolares de linfocitos e histiocitos. Se aprecia asimismo ligera fibrosis peribronquilar que expande septos alveolares adyacentes,

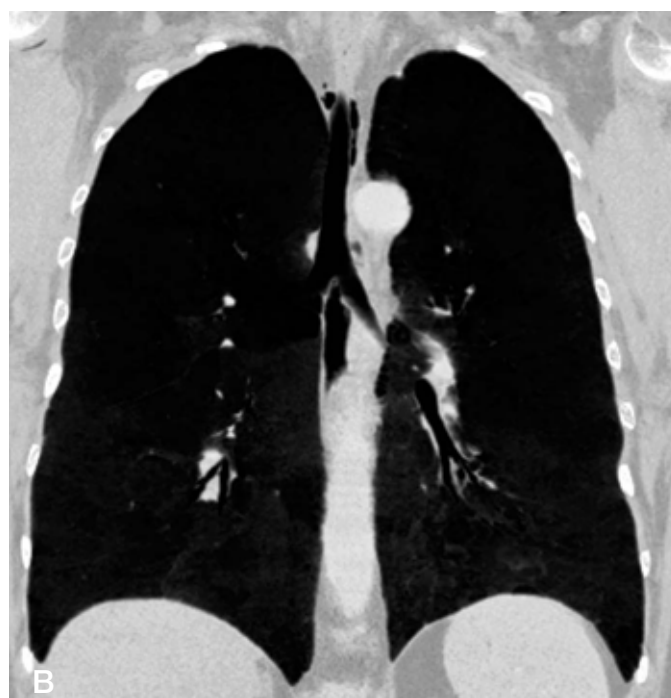
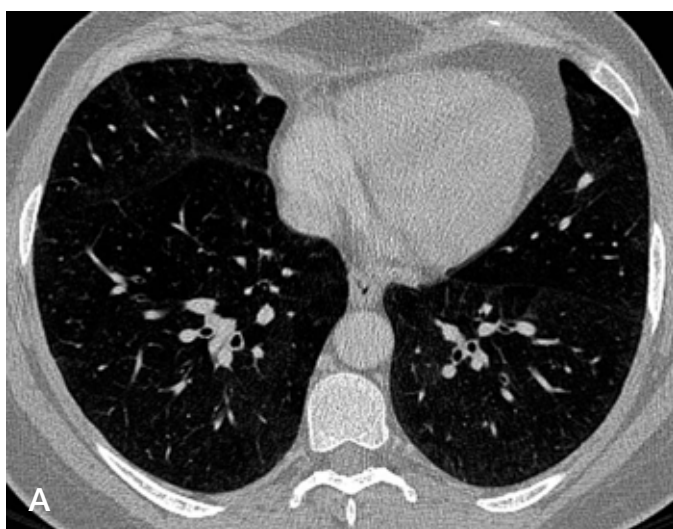


Fig. 10 (A y C). BR-EPI. Patrón en mosaico, en vidrio deslustrado parcheado y zonas parcheadas de menor atenuación y vascularización. Engrosamiento de las paredes bronquiales (flecha gruesa). B) Reconstrucción coronal minIP (mínima intensidad de proyección): muestra las áreas parcheadas de menor atenuación. El vidrio deslustrado predomina en los lóbulos inferiores.

los cuales están tapizados por neumocitos tipo 2 hiperplásicos. Es común hallar lesiones de enfisema centrolobulillar.

El diagnóstico diferencial morfológico fundamental es con la NID, otros tipos de bronquiolitis, la NINE y como hallazgo que acompaña casos de histiocitosis de células de Langerhans (tablas VIII-IX, figura 11).

Neumonía intersticial aguda

La neumonía intersticial aguda (NIA) se caracteriza por su rápida instauración, desde unos días a pocas semanas, con progresión hacia

Tabla VIII

Características distintivas de la BR-EPI

Agregados de macrófagos alveolares de disposición bronquiolocéntrica
Ligera fibrosis bronquiolar e inflamación crónica
Pigmento pardo fino intracitoplasmático (puede ser positivo para tinciones de hierro)

Tabla IX

Aspectos morfológicos que no deben aparecer en la BREPI

Agregados macrofágicos difusos
Fibrosis marcada y / o panal
Eosinofilia intensa

la insuficiencia respiratoria aguda grave con criterios de distrés respiratorio agudo y necesidad de ventilación mecánica en la mayoría de los casos, lo que la hace claramente distinguible de otras formas de neumonías intersticiales idiopáticas cuya evolución es mucho más crónica. Conocida desde hace tiempo como síndrome de Hamman-Rich, se ha denominado también síndrome del distrés respiratorio agudo idiopático. La condición indispensable para su diagnóstico es la ausencia de enfermedad pulmonar o sistémica subyacente. La mayoría de los pacientes presentan un cuadro clínico pseudo gripal en el que predomina la tos típicamente irritativa acompañada de cefalea, mialgias y febrícula. La disnea, que aparece a los pocos días del inicio de estos síntomas, agrava críticamente al paciente que, además, muestra taquipnea, taquicardia y claros signos de hipoxia, como la cianosis. En la exploración física destacan los crepitantes, acompañados ocasionalmente de sibilantes, y están característicamente ausentes otros signos o síntomas de afectación extrapulmonar.

Los hallazgos analíticos son inespecíficos, con ligera leucocitosis en sangre periférica. El lavado broncoalveolar de la NIA muestra una marcada neutrofilia, aunque también es inespecífico. Sin embargo, esta exploración es necesaria y debe realizarse precozmente porque ayuda a excluir otras enfermedades de cuadro clínico-radiológico similar, como la neumonía eosinófila aguda, neumonitis por hipersensibilidad, hemorragia alveolar difusa o infecciones.

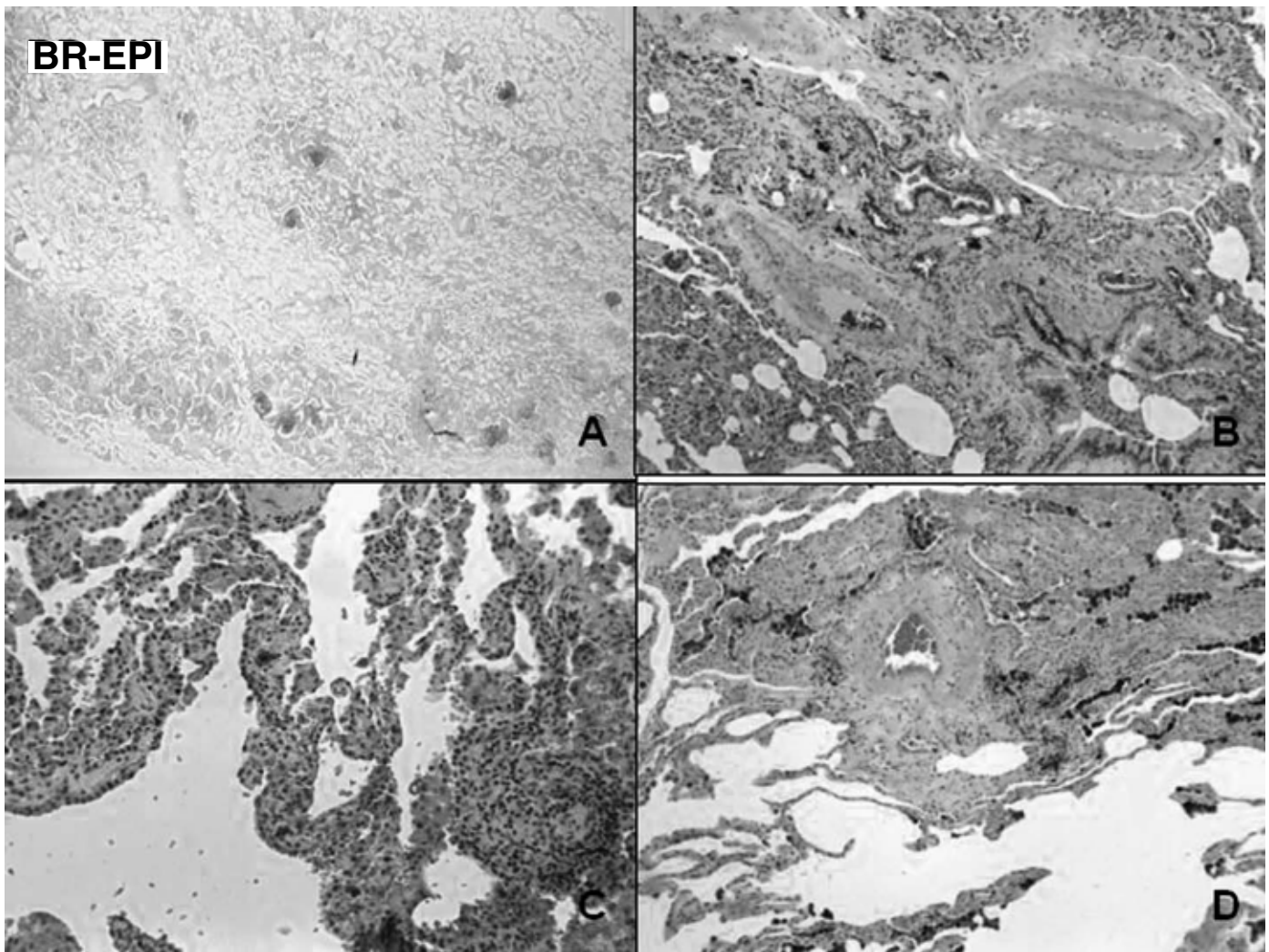


Fig. 11. BREPI. (A) Panorámica del parénquima en la que se observa una afectación parcheada centrada en los ejes broncovasculares mixta alveolar e intersticial (H&E, aumentos originales 4x). (B) Detalle de un eje broncovascular con la presencia de histiocitos cargados de pigmento parduzco en la luz bronquiolar y en alvéolos adyacentes (H&E, aumentos originales 40x). (C) Detalle donde se aprecian las características citológicas de los histiocitos que se localizan asimismo en el intersticio con ausencia de elementos exudativos y aislada representación inflamatoria (H&E, aumentos originales 40x). Tinción de Perls que tiñe de azul el pigmento férrico y que localiza las células en el área cercana al eje broncovascular (Perls, aumentos originales 40x).

Los criterios establecidos para el diagnóstico de NIA son: ausencia de otras condiciones clínicas que predisponen al desarrollo de DAD, duración de síntomas inferior a 60 días, desarrollo de opacidades nuevas y difusas en la radiografía de tórax, biopsia quirúrgica con patrón de DAD y ausencia de una explicación alternativa para el cuadro clínico.

Radiología

La radiografía simple de tórax muestra hallazgos similares a los del distrés respiratorio agudo pero con una tendencia a ser más simétricos y afectando a los lóbulos inferiores.

Los hallazgos radiológicos en la TCAR se clasifican en: a) fase aguda o exudativa, caracterizada por áreas de vidrio deslustrado con patrón en mosaico que puede consolidar en las zonas dependientes del pulmón; b) fase tardía u organizativa, en la que aprecia alteración de la arquitectura pulmonar con bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción, así como quistes, siendo las condensaciones sustituidas por vidrio deslustrado.

Los pocos pacientes que sobreviven presentan alteraciones residuales en la TCAR como áreas de hipotenuación, opacidades reticulares y distorsión de parénquima en áreas no dependientes o una fibrosis pulmonar extensa.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con respecto a la exacerbación aguda de la NIU, DAD en pacientes con enfermedad de colágeno y vasculitis, síndrome del distrés respiratorio agudo originado por infecciones por *Pneumocystis* y citomegalovirus, neumonitis inducidas por fármacos y neumonitis por hipersensibilidad (tabla X, figura 12).

Patología

La imagen patológica se describe como una forma organizada de DAD indistinguible de la que se encuentra en el síndrome del distrés respiratorio agudo causado por sepsis o por *shock*. Sin embargo, existe una confusión apreciable en el uso del término NIA, ya que algunos autores lo hacen sinónimo del síndrome de distrés respiratorio

Tabla X
Hallazgos de la NIA en la TCAR según las fases de la enfermedad

Fase exudativa	Fase organizativa	Alteraciones residuales
Vidrio deslustrado Mosaico	Vidrio deslustrado Bronquiectasias Bronquiolectasias	Áreas de hipotenuación Opacidades reticulares
Consolidación	Quistes	Fibrosis Distorsión de arquitectura pulmonar

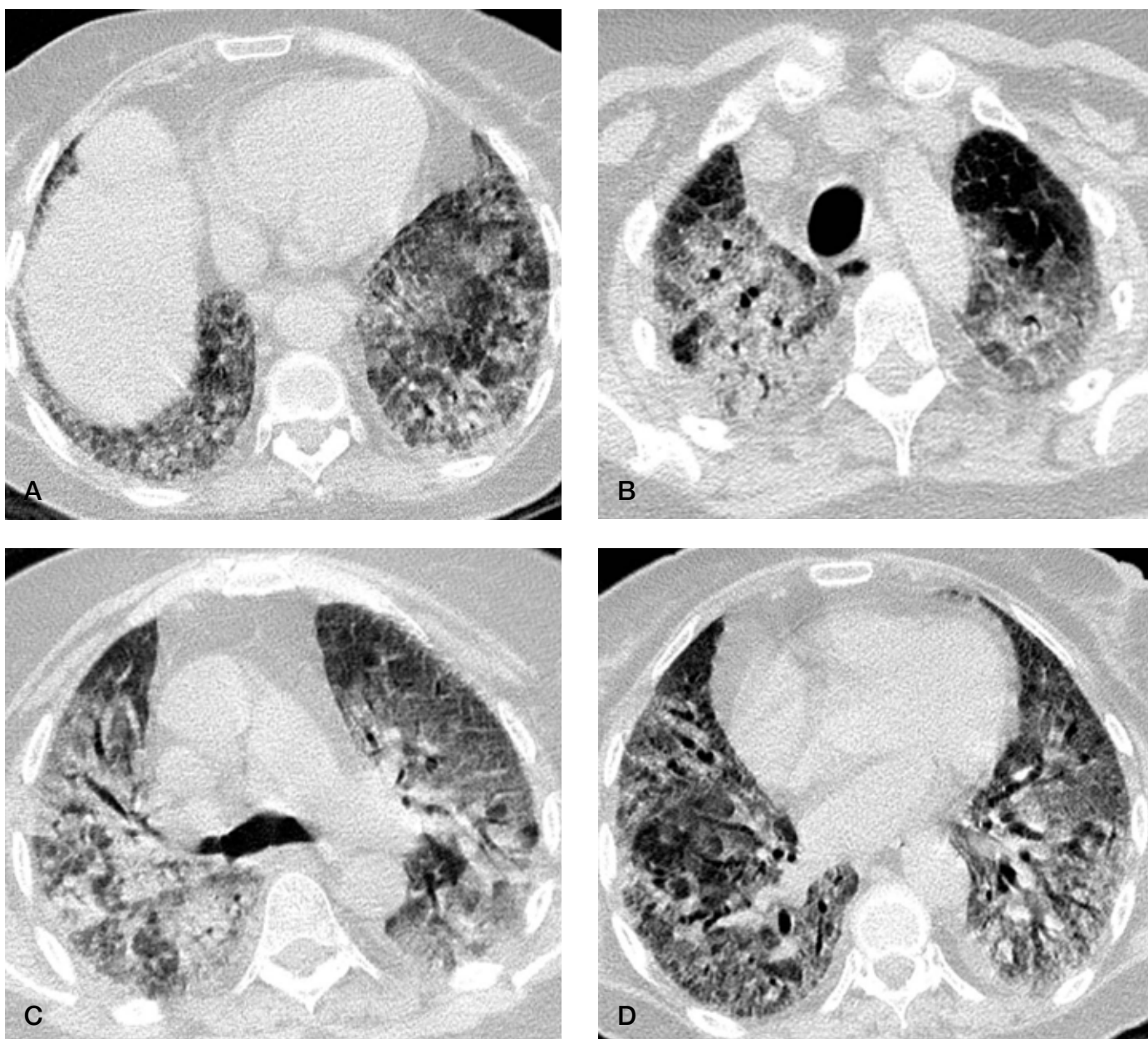


Fig. 12. A, B, C, D. NIA. Áreas bilaterales de consolidación con broncograma aéreo y de vidrio deslustrado con predominio en lóbulos inferiores.

agudo, DAD y exacerbación aguda de la NIU, siendo preciso redefinir el concepto para dejar el diagnóstico de NIA sólo para los casos de rápida evolución, causa desconocida e imagen morfológica de DAD.

Las características son las mismas que las de la fase aguda y/o organizada del DAD. Suele mostrar afectación difusa, aunque puede existir variación en la extensión de los cambios entre diferentes áreas. La fase exudativa aparece en la primera semana tras el inicio; muestra edema alveolar e intersticial, membranas hialinas, hemorragia intraalveolar e inflamación aguda intersticial formada por células mononucleadas. La fase de organización comienza unas dos semanas después del inicio y muestra fibrosis laxa, mayoritariamente dentro de los septos alveolares, y una hiperplasia intensa con atipia de los neumocitos tipo 2. Suelen encontrarse trombos en arteriolas de pequeño y mediano calibre junto con metaplasia escamosa del epitelio bronquiolar. Si el paciente sobrevive, los pulmones pueden alcanzar un aspecto compatible con la normalidad. En algunos casos se observa progresión a la fibrosis residual.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras formas de neumonías intersticiales crónicas como la NIU, y la principal característica que permite la distinción es la homogeneidad temporal de las

lesiones en el caso del DAD. Resulta más problemática la diferenciación del patrón morfológico con la neumonía organizada (NO). A pequeño aumento, los cambios histopatológicos en los casos de NIA son relativamente uniformes en los diferentes campos examinados, en contraste con la NO, en la que el componente fibroblástico es más intraalveolar y parcheado, tendiendo a la localización peribronquiolar. Sin embargo, de nuevo, las características clínicas nos permitirán diferenciar ambos cuadros debido a que la aparición brusca de los síntomas no es habitual en los casos de NO.

Existe otra entidad de diagnóstico diferencial complejo: las características de DAD pueden aparecer sobreimpuestas en un patrón típico de NIU. Este fenómeno puede aparecer en pacientes portadores de neumonía intersticial crónica que reciben ventilación mecánica, sufren un cuadro infeccioso viral o desarrollan un efecto adverso de un fármaco, en lo que se conoce como exacerbación aguda de la FPI.

En la mayor parte de los casos el patrón histológico de DAD es muy aparente. Las membranas hialinas son un marcador histológico de DAD y su presencia ayuda en la distinción de NIU o patrones de NO. El problema es que se ven en la fase aguda de la NIA y la mayoría

de los pacientes son biopsiados en la fase organizada. La presencia de granulomas, inclusiones virales, focos de necrosis o abscesos neutrofilicos sugieren infección (tabla XI, figura 13).

Neumonía intersticial linfoide

La neumonía intersticial linfoide (NIL) es una forma poco común dentro de las enfermedades intersticiales pulmonares, caracterizada por una infiltración del intersticio pulmonar y los espacios alveolares por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. Actualmente se la considera como una variante de la hiperplasia linfoide pulmonar. Aunque inicialmente se consideró a la NIL como un proceso linfoproliferativo precursor de linfoma, posteriormente se ha comprobado que esa evolución resulta excepcional. Su causa es desconocida. En la población pediátrica infectada por el VIH su presencia define la existencia de SIDA. Entre los pacientes sin VIH, se asocia a varias entidades con alteraciones en el sistema inmune. La presentación idiopática representa menos del

20% de todos los casos de NIL, por lo que siempre es necesario descartar la presencia de alguna enfermedad asociada. Ha sido descrita en relación con procesos autoinmunes como anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria y, sobre todo, con el síndrome de Sjögren, a menudo con la existencia de gammapatía mono o policlonal. La NIL puede preceder a la aparición de estas enfermedades. Es más común en mujeres y suele diagnosticarse en la quinta década de la vida. La aparición es insidiosa y los pacientes suelen presentar un incremento de la tos y la disnea por espacio de años. Los síntomas más frecuentes son tos (71% de los casos) y disnea de esfuerzo (61%). Otros síntomas pueden ser fiebre (10%), pérdida de peso (16%), dolor torácico de características pleuríticas (6%) y artralgias. En la exploración física, hay crepitantes y adenomegalias, aunque éstas suelen aparecer más frecuentemente si hay un síndrome de Sjögren. Las acropaquias están presentes en menos del 10% de los casos. En la analítica no hay alteraciones específicas. Suelen encontrarse las alteraciones de las enfermedades asociadas. En la mayoría de los casos hay anemia y disproteinemia, sobre todo gammapatía policlonal.

Tabla XI

Aspectos morfológicos que no deben aparecer en la NIA

Granulomas, necrosis o abscesos
Presencia de agentes infecciosos (los cultivos deben ser negativos)
Presencia de infiltrado prominente de neutrófilos o eosinófilos

Radiología

Los hallazgos en la radiografía simple de tórax son poco específicos y pueden aparecer zonas de afectación reticulonodulares y opa-

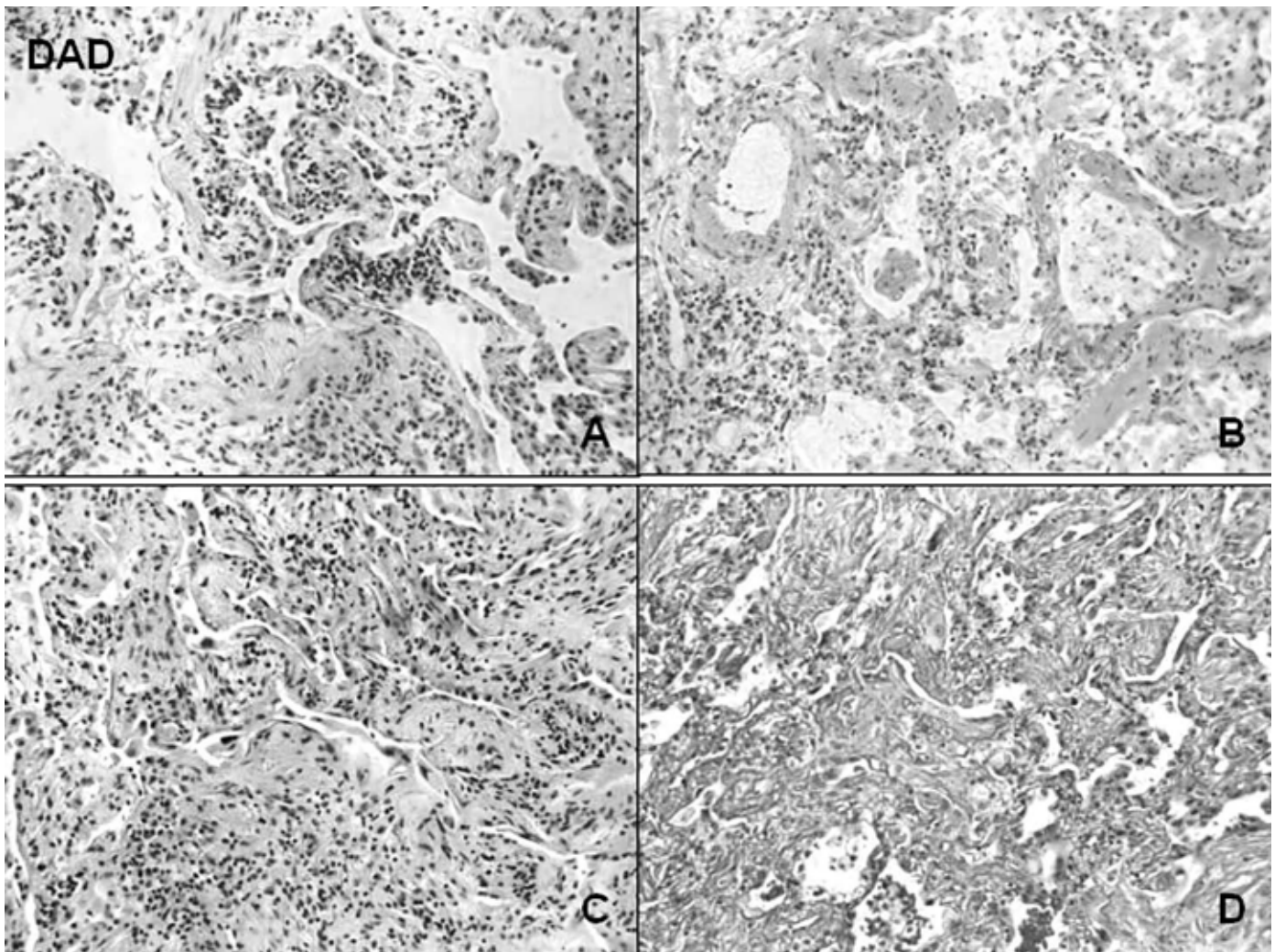


Fig. 13. NIA. Patrón de DAD. (A) Diferentes zonas de la biopsia pulmonar en los que se pueden apreciar zonas de edema intersticial con escaso infiltrado inflamatorio linfoide maduro (H&E, aumentos originales 40x). (B) Otra zona donde es aparente un patrón exudativo en forma de membranas hialinas (H&E, aumentos originales 40x). (C) Áreas con proliferación fibroblástica correspondiente a zonas más organizadas (H&E, aumentos originales 40x). (D) Tricrómico de Masson donde se demuestra el carácter laxo y homogéneo de la fibrosis (tricrómico de Masson, aumentos originales 40x).

cidas alveolares. Los hallazgos en la TCAR consisten en patrón de vidrio deslustrado, nódulos centrolobulillares mal definidos, engrosamiento del intersticio perilinfático, quistes intrapulmonares múltiples y adenopatías mediastínicas. Otros hallazgos menos frecuentes consisten en nódulos de 1-2 cm de diámetro, áreas de consolidación, bronquiectasias y panalización. La presencia de quistes y nódulos centrolobulillares debe diferenciarse de la histiocitosis de células de Langerhans. En ésta no hay engrosamiento del intersticio ni adenopatías. En la linfangioleiomiomatosis no se aprecian nódulos centrolobulillares (figura 14).

Patología

El tejido linfoide es poco común en el pulmón humano. En adultos no fumadores existen agregados celulares mal definidos en las paredes bronquiales, de los que un 60% son de fenotipo B. El total del tejido linfoide es lo que se conoce como tejido linfoide asociado a bronquio (BALT).

La NIL debería considerarse como una variante histológica de una hiperplasia pulmonar linfoide difusa con cambios predominantes en el compartimento intersticial. No debe confundirse con la bronquiolitis folicular (o hiperplasia linfoide nodular), entidad relacionada en la que se observa un infiltrado linfoide peribronquiolar con formación de centros germinales.

Algunos autores dudan de su existencia y de su inclusión en el grupo de neumonías intersticiales. Sin embargo, dado que la presentación clínica y radiológica entra dentro del diagnóstico diferencial de la enfermedad pulmonar intersticial difusa e, histológicamente, el patrón es indistinguible de una neumonía intersticial idiopática, parece lógico mantener su posición dentro de este grupo. Sin embargo, debe enfatizarse que muchos casos que antes se clasificaron como NIL ahora algunos podrían definirse como NINE celular y otros como linfomas propiamente dichos, por lo que la incidencia real de la NIL es desconocida.

Los hallazgos anatomopatológicos consisten en infiltrado denso intersticial de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos asociados, incluyendo células epitelioides y células gigantes con hiperplasia de neumocitos tipo 2 y ligero incremento en macrófagos alveolares. Los septos están infiltrados de forma difusa. Se suelen observar folículos linfoides, incluso con centros germinales, sobre todo siguiendo las rutas de los vasos linfáticos pulmonares. Puede observarse distorsión arquitectural (incluyendo panal) y granulomas no necrotizantes. El tejido fibroso en vías de organización intraalveolar y los agregados

histiocitarios pueden estar presentes, pero de manera testimonial, no prominente.

Las células linfoides intersticiales son principalmente de fenotipo T con células plasmáticas politípicas y linfocitos B policlonales en los centros germinales. Podría decirse que la NIL se comporta como un ganglio linfático gigante.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con respecto a la hiperplasia linfoide difusa, hiperplasia linfoide nodular, linfomas y los patrones de NO, NINE, neumonitis por hipersensibilidad y NIU.

La hiperplasia linfoide difusa sin infiltración septal se ha incluido en la categoría de NIL en estudios previos, pero a pesar de que puede existir mezcla en estos patrones, para los propósitos de esta clasificación el término NIL se limita a los casos con infiltración septal extensa.

La neumonitis por hipersensibilidad tiene menos componente inflamatorio que la NIL, tiende a la distribución más bronquiolocéntrica y muestra granulomas pobremente formados y fibrosis organizativa intraluminal. En la NINE celular el infiltrado celular suele ser menos extenso y están respetadas algunas paredes alveolares. La bronquiolitis folicular carece de infiltración septal extensa. Los linfomas suelen mostrar una población más monomorfa y densa con destrucción de la arquitectura alveolar, cuerpos de Dutcher, infiltración pleural y disposición alrededor de las rutas linfáticas (*tracking*). La inmunohistoquímica y los estudios moleculares pueden ser necesarios para excluir un linfoma, incluyendo estudios de mutaciones en Bcl6 (tabla XII, figura 14 b).

Neumonía intersticial no específica

La neumonía intersticial no específica (NINE) es una entidad clínica descrita en 1994 y que engloba a enfermedades pulmonares intersticiales difusas que presentan alteraciones anatomopatológicas que no son características de otros tipos de neumonías intersticiales idiopáticas. Aunque se había considerado a la NINE como una NIU en estadio inicial, está establecido que la NINE es una forma específica de neumonía intersticial idiopática. Se distinguen dos tipos: la forma fibrótica (con predominio de fibrosis) y la forma inflamatoria (con predominio de inflamación). La presentación de la enfermedad es insidiosa o subaguda, con tos y disnea de esfuerzo y, en ocasiones, es similar a la presentación clínica de la FPI. El 50% de los pacientes presentan síntomas sistémicos (fiebre, artralgias, pérdida de peso) y el 30% acropaquia. Los estertores crepitantes están presentes en el 50% de los casos. La NINE puede ser idiopática (60% de los casos) o asociada a enfermedades del colágeno (en especial esclerosis sistémica y dermatomiositis), neumonitis por hipersensibilidad, administración de fármacos, inhalación de sustancias tóxicas y como secuela del síndrome del distrés respiratorio agudo. La forma idiopática es más frecuente en mujeres no fumadoras (edad media de 50 años). Se ha postulado que la NINE podría representar la manifestación pulmonar de la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, por lo que podría considerarse como una enfermedad autoinmune. Los hallazgos del lavado broncoalveolar son variables y no son diagnósticos, aunque en la mayoría de los casos el porcentaje de linfocitos es el hallazgo más frecuente. El co-

Tabla XII

Características anatomopatológicas de la NIL

Características clave:

- Infiltrado intersticial difuso de las áreas afectadas
- Distribución septal
- Infiltrados compuestos predominantemente de células T, plasmáticas e histiocitos
- Hiperplasia linfoide (BALT) frecuente

Aspectos morfológicos que no deben aparecer en la NIL

- Tracking* en rutas linfáticas
- Neumonía organizada
- Cuerpos de Dutcher
- Patrón de inmunotinción monoclonal de cadenas ligeras
- Afectación pleural extensa o afectación linfática
- Granulomas necrotizantes

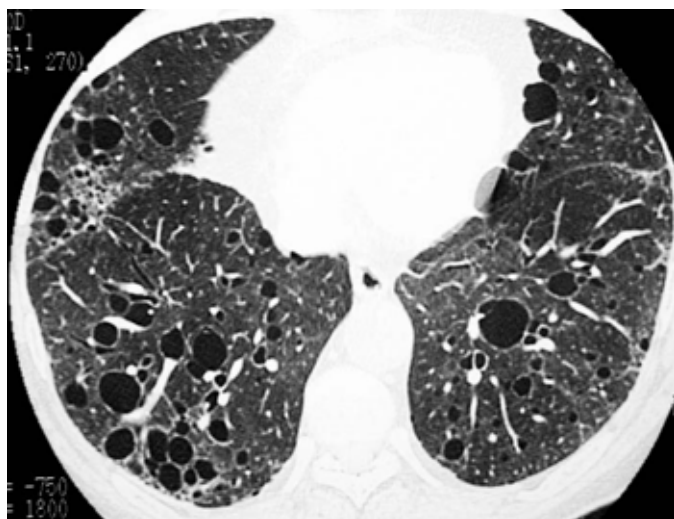


Fig. 14. NIL. La TCAR de las bases pulmonares muestra un patrón difuso bilateral de vidrio deslustrado. Existen múltiples quistes de tamaños diversos asociados. Los hallazgos son típicos de un patrón de NIL.

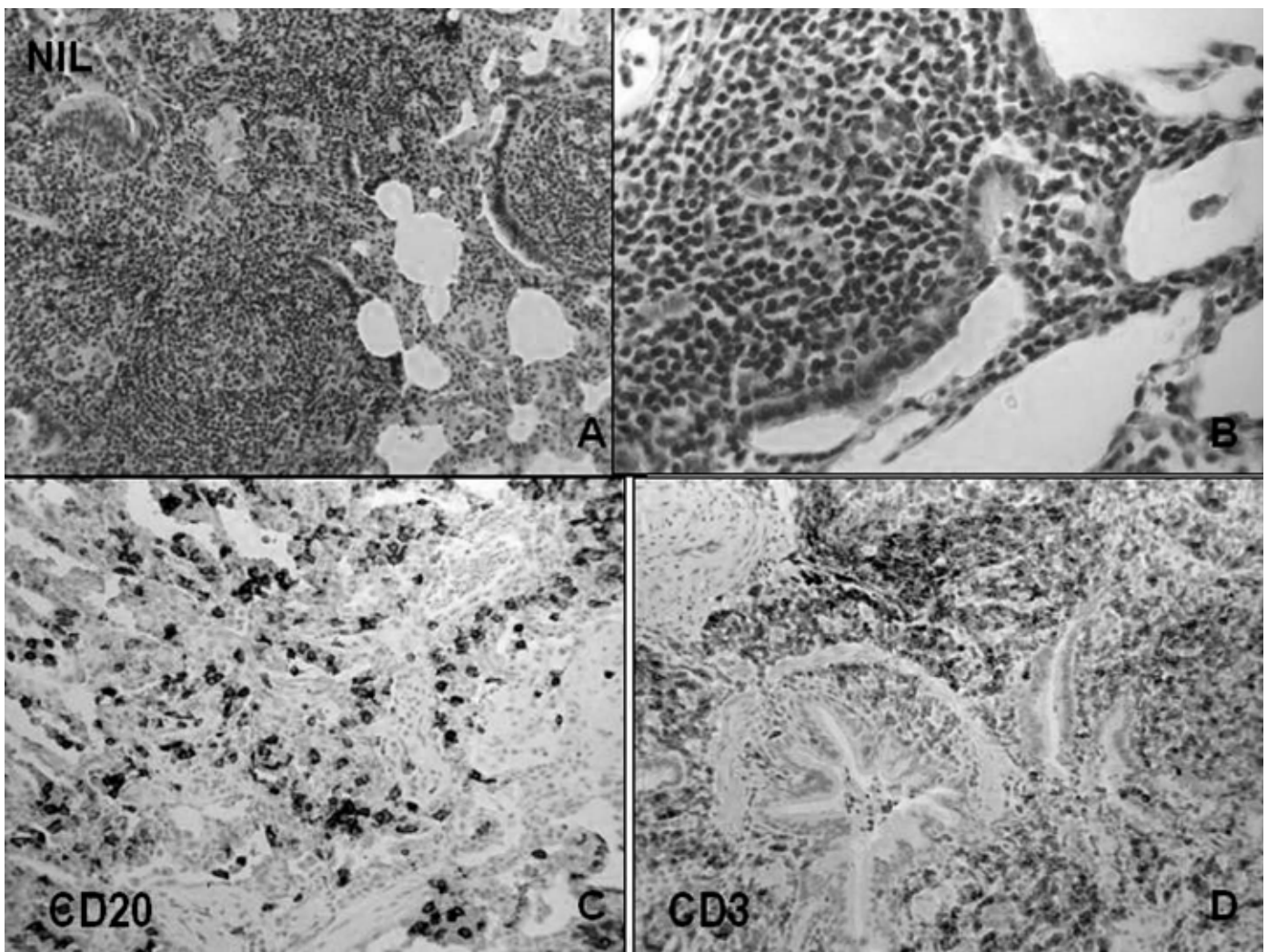


Fig. 14 b. NIL. (A) Imagen de un eje broncovascular con infiltrado denso linfoide con formación de centros germinales (H&E, aumentos originales 40x). (B) Detalle donde se aprecia un bronquiolo con un nódulo linfoide (H&E, aumentos originales 100x). (C) Tinciones inmunohistoquímicas frente a CD20 (marcador de linfocitos de estirpe B) y CD3 (D) (marcador de linfocitos de estirpe T) que demuestran las características politípicas del infiltrado (CD20 y CD3, aumentos originales 40x).

ciente linfocitos CD4+/CD8+ es normal o está disminuido. En algunos casos se han observado lesiones anatomopatológicas de NIU y de NINE en el mismo paciente, lo que ha condicionado que algunos autores consideren que la NINE podría ser una precursora de la NIU. El diagnóstico debe establecerse por biopsia pulmonar quirúrgica. El pronóstico depende del grado de inflamación en las muestras biópticas. En la forma inflamatoria el pronóstico es mejor que en la forma fibrótica. En cualquier caso, es mejor que el de la FPI.

Radiología

El diagnóstico radiológico de la NINE es complejo debido a la heterogeneidad de sus hallazgos y su solapamiento con muchas otras entidades (NIU, NO, NID, BR-EPI y neumonitis por hipersensibilidad). No existe ningún patrón radiológico específico de la NINE, siendo de una gran variabilidad los diferentes hallazgos radiológicos de las diferentes series publicadas. La radiografía de tórax suele ser normal en las fases iniciales. Cuando la enfermedad progresa pueden apreciarse infiltrados pulmonares bilaterales que afectan con preferencia a los lóbulos inferiores. En la TCAR se observan hallazgos que, combinados y en el adecuado contexto clínico, sugieren el diagnóstico. Inicialmente se describió como una afectación homogénea en forma de vidrio deslustrado, con predominio en lóbulos inferiores, asociado a opacidades reticulares y consolidación, viéndose posteriormente que la presentación radiológica es

mucho más heterogénea. El hallazgo radiológico característico y más importante es la presencia de vidrio deslustrado, presente en el 44-100% de los casos, frecuentemente asociado a bronquiectasias de tracción, especialmente en la forma fibrótica, y de manera aislada en la forma celular. El segundo hallazgo en importancia es un patrón reticular fino, presente en el 84-94% de los pacientes. La localización de la afectación reticular y en vidrio deslustrado presenta un claro predominio en lóbulos inferiores, con distribución subpleural, periférica o difusa, frecuentemente simétrica. La distribución es periférica, y tanto el vidrio deslustrado como las opacidades reticulares respetan el parénquima subpleural, lo cual puede orientar al diagnóstico. Existen formas infrecuentes con distribución difusa o unilateral. Es frecuente la presencia de bronquiectasias y bronquioloectasias de tracción asociadas a pérdida de volumen de lóbulos inferiores, especialmente en la forma fibrótica. Las zonas de consolidación son una manifestación menos frecuente. Su desarrollo de forma rápida o en pacientes con clínica aguda sugiere una exacerbación aguda de la NINE, y su presentación crónica probablemente se corresponde a zonas asociadas de NO. La presencia en panal puede observarse de forma ocasional en la NINE, con una frecuencia muy variable (0-44%). No debe confundirse con la presencia de bronquiectasias o bronquioloectasias. En general, la presencia en panal es poco relevante y su detección de forma significativa es característica de la NIU. La presencia de nódulos, patrón en mosaico y quistes aéreos no son característicos de la NINE.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la NIU, NO, NID y la neumonitis por hipersensibilidad. El mismo patrón radiológico de la NINE idiopática puede observarse en neumonitis inducidas por fármacos y en las enfermedades del colágeno. En la TCAR pueden observarse hallazgos que sugieran relación con una enfermedad del colágeno, como la presencia de dilatación esofágica, derrame pleural o pericárdico, dilatación de la arteria pulmonar o existencia de afectación articular. La presencia de adenopatías puede observarse tanto en la forma idiopática como secundaria (tabla XIII, figuras 15-16).

Patología

El término NINE puede resultar en cierta manera equívoco puesto que también había sido utilizado en la década de los 80 para referirse a las neumonitis no infecciosas en los pacientes VIH positivos.

Katzenstein clasificó la NINE inicialmente en tres grupos según la intensidad del infiltrado inflamatorio y de la fibrosis. Grupo I: inflamación intersticial predominante; Grupo II: inflamación y fibrosis; y Grupo III: fibrosis predominante. Posteriormente se limitó la clasificación a dos grandes grupos, la NINE celular y la NINE fibrosa.

La existencia de este patrón morfológico explica muchas observaciones históricas, como la presencia de un subgrupo de buen pronóstico dentro de las FPI o el valor de una biopsia con patrón celular a la hora de predecir una buena respuesta a la terapia con glucocorticoides.

Comprende un espectro amplio de lesiones con grados variables de inflamación de las paredes alveolares y de fibrosis. Las biopsias pulmonares pueden mostrar inflamación intersticial prominente, fibrosis o cualquier combinación de ambas. Mediante criterios diagnósticos habituales no es posible diagnosticar estas lesiones como NIU, NO, DAD, NID o NIL.

El extremo celular del espectro comprende lesiones compuestas de un infiltrado ligero o moderado de células inflamatorias, usual-

mente linfocitos y escasas células plasmáticas. La distribución es parcheada pero el aspecto es temporalmente uniforme. La fibrosis densa es poco llamativa o ausente. Puede observarse fibrosis organizada intraalveolar pero en una cantidad sensiblemente menor que en el patrón de NO. Los agregados linfoides en forma de hiperplasia de centros germinales son comunes.

En el extremo fibrosante del espectro se observa fibrosis intersticial densa o laxa, siendo el tejido conectivo de aspecto homogéneo en todas las áreas afectadas. Los focos fibroblásticos, la lesión clave que da el aspecto heterogéneo a la NIU, son muy poco llamativos o no se aprecian. En algunos casos el patrón de fibrosis es parcheado, causando remodelación del parénquima pulmonar. En otros casos este patrón difiere de la NIU en que la afectación es más difusa, con arquitectura alveolar preservada, mientras que el intersticio está expandido por fibrosis densa o laxa. Pueden existir focos de panalización y de proliferación muscular lisa. El infiltrado inflamatorio es escaso y consiste en linfocitos y células plasmáticas aisladas. Sin embargo, algunos casos muestran un patrón mixto compuesto de fibrosis con un infiltrado inflamatorio intersticial prominente. Estos casos deben ser encuadrados en el extremo fibroso del espectro.

El diagnóstico diferencial histológico es variable dependiendo del patrón. Los casos que muestran un patrón celular deben ser diferenciados de la neumonitis por hipersensibilidad, NO, NIL, DAD en fase organizativa y NINE fibrosante. La neumonitis por hipersensibilidad muestra granulomas pobremente formados y fibrosis luminal organizada. La presencia por tanto de granulomas pobremente conformados en un caso de patrón NINE celular indica que debe excluirse la neumonitis por hipersensibilidad, infección, colagenosis o neumonitis inducida por fármacos. Deben realizarse tinciones especiales para hongos, *Pneumocystis jirovecii* y bacilos ácido-alcohol resistentes. Por otro lado, el infiltrado linfocitario del patrón de NINE celular es menor que en la NIL.

El diagnóstico diferencial de la NINE fibrosante incluye el patrón de NIU y otras formas fibróticas de neumonías intersticiales como la neumonitis por hipersensibilidad, histiocitosis de células de Langerhans, DAD y sarcoidosis. El dato que más ayuda al diagnóstico diferencial con la NIU es la uniformidad temporal de la NINE, que contrasta con la apariencia variable de la NIU, en la que el colágeno denso se asocia con focos fibroblásticos aislados.

Se han descrito casos de exacerbaciones agudas de NINE confirmados con biopsia, tanto idiopáticas como asociadas a enfermedades

Tabla XIII
NINE. Hallazgos en la TCAR

Hallazgos en la TCAR	Distribución TCAR
Vidrio esmerilado	Predominio basal
Opacidades reticulares	Bilateral y simétrica
Bronquiectasias y bronquiolocetasias de tracción	Subpleural o periférica
Consolidación*	
Panal*	

*Manifestaciones poco frecuentes



Fig.15. NINE. Extensas áreas en vidrio deslustrado de distribución bilateral y simétrica en campos inferiores, asociados a imágenes reticulares y bronquiocetasias de tracción.

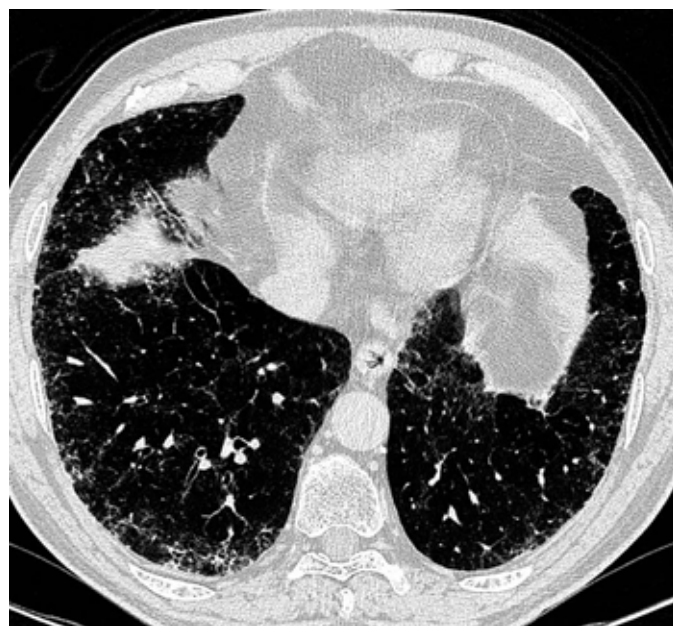


Fig. 16. NINE. Imágenes reticulares finas de predominio subpleural, con afectación basal y simétrica, junto con tenues áreas en vidrio deslustrado.

del tejido conectivo, en concreto a artritis reumatoide, con lo que el fenómeno de la agudización no está limitado a la FPI (tablas XIV-XV, figuras 17-18).

Neumonía organizada

La neumonía organizada (NO) fue descrita por primera vez por Davidson en 1983 y Epler et al en 1985 como una entidad clínico patológica de causa desconocida. La utilización indistinta de ambas denominaciones, NO y bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO), ha generado cierta confusión, dado que Epler dio prioridad a la bronquiolitis. En la actualidad se utiliza el término NO porque la lesión más significativa es la neumonía organizada, que en ocasiones se acompaña de bronquiolitis.

La forma habitual de presentación es subaguda con tos, fiebre, disnea y pérdida de peso. Se auscultan estertores crepitantes y la analítica muestra una gran elevación de la VSG y una moderada leucocitosis.

El diagnóstico se establece ante un cuadro clínico radiológico característico y después de excluir todas las causas conocidas que pueden cursar con una clínica similar y lesiones histológicas características. Estas manifestaciones, más los hallazgos de la biopsia transbronquial y del lavado broncoalveolar, usualmente con una celularidad mixta de linfocitos y polinucleares, siendo los linfocitos predominantemente de tipo CD₈, son suficientes para efectuar el diagnóstico de la enfermedad. En

Tabla XIV

Características distintivas de la NINE

Patrón NINE celular	Patrón NINE fibrosante
Inflamación crónica intersticial dispersa linfocitaria ligera a moderada	Infiltrado inflamatorio intersticial linfocitario focal ligero
Arquitectura generalmente preservada	Arquitectura distorsionada pero no destruida (visible con tinciones para fibras elásticas)
Hiperplasia de neumocitos tipo 2 en las áreas de inflamación	Fibrosis laxa o densa que carece del patrón heterogéneo temporal de la NIU

Tabla XV

Aspectos morfológicos que no deben aparecer en el patrón de NINE

Patrón celular	Fibrosis intersticial densa Neumonía organizada prominente Infiltrado difuso severo intersticial
Patrón fibrosante	Patrón temporalmente heterogéneo. Focos fibroblásticos prominentes (precaución en casos con afectación parcheada o distribución subpleural o paraseptal)
Ambos patrones	Patrón de lesión pulmonar aguda, sobre todo membranas hialinas Eosinofilia llamativa Granulomas Presencia de inclusiones virales o microorganismos en tinciones especiales

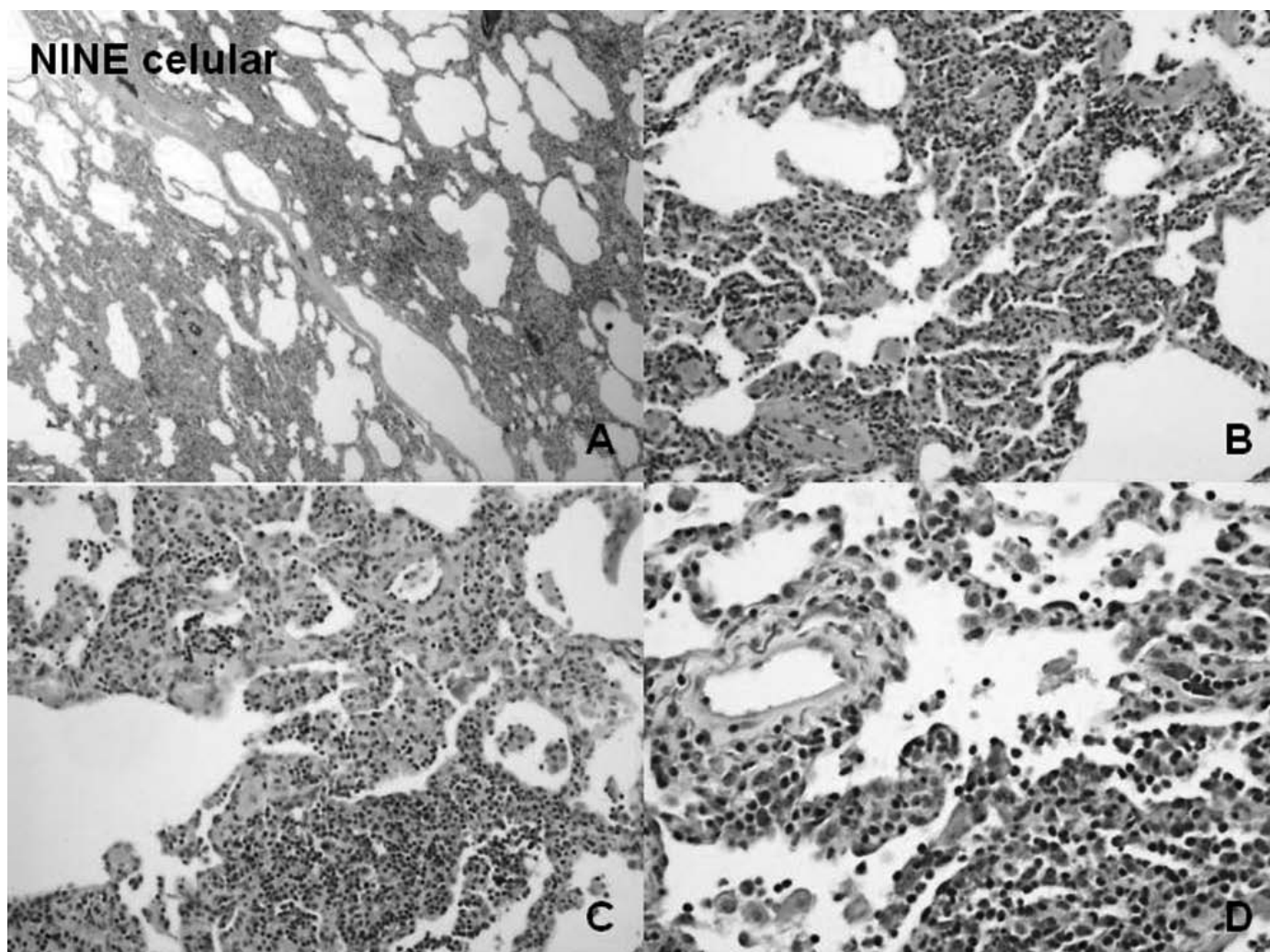


Fig. 17. NINE celular. (A) Imagen panorámica que muestra una afectación difusa intersticial homogénea (H&E, aumentos originales 10x). (B y C) A mayor detalle se aprecia un infiltrado linfoide maduro sin fibrosis localizado en el intersticio pulmonar (H&E, aumentos originales 40x). (D) Detalle del infiltrado inflamatorio, en el que se comprueba el carácter linfoide maduro (H&E, aumentos originales 100x).

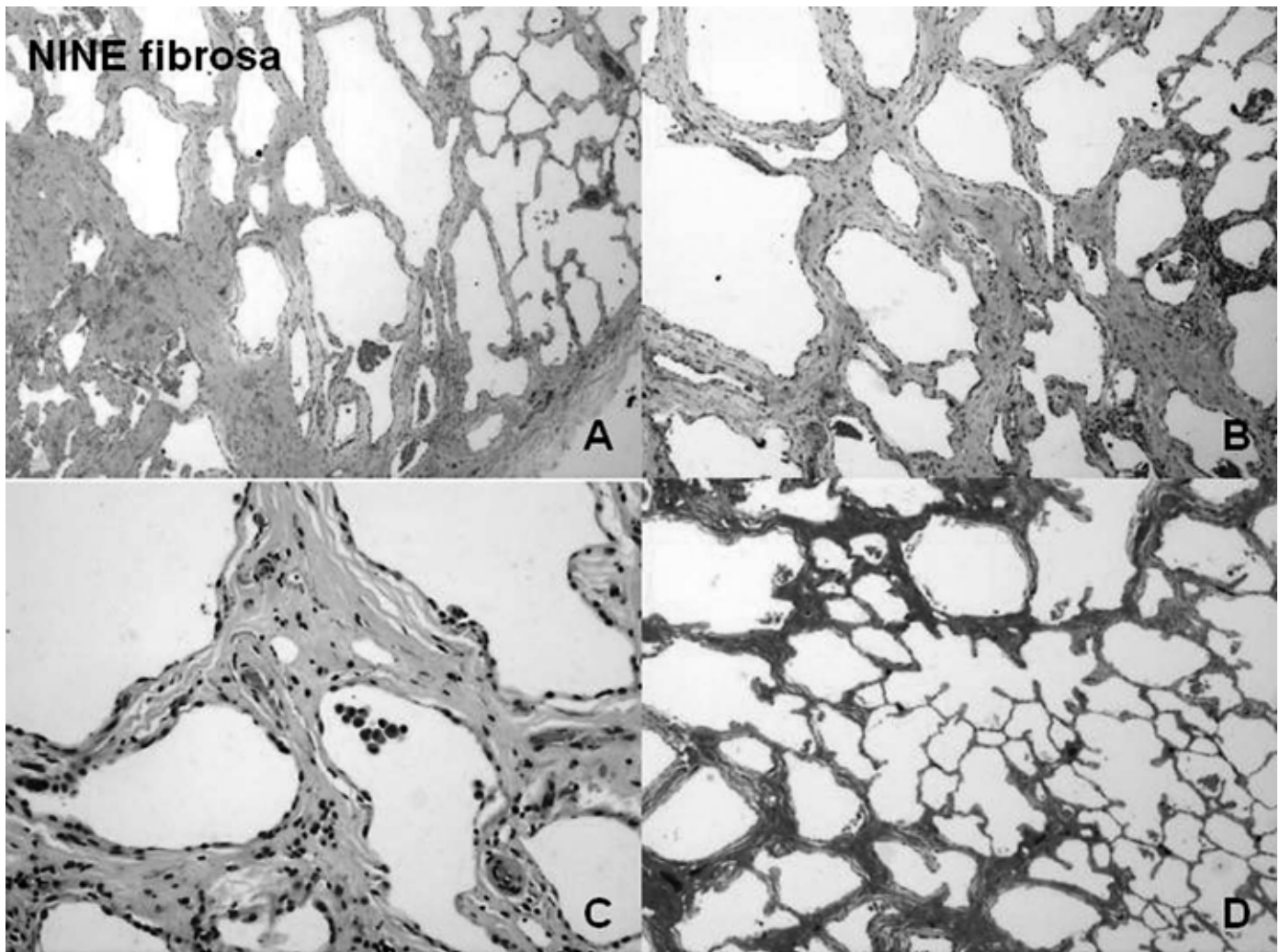


Fig. 18. NINE fibrosa. (A, B, C) Afectación homogénea difusa con fibrosis intersticial, distorsión de la arquitectura pulmonar y escaso componente inflamatorio. H&E, aumentos originales 10x (A), 40x (B), 100x (C). (D) Detalle en el que se observa un ensanchamiento intersticial a expensas de colágeno maduro con escasez de células, que muestra la intensa fibrosis colágena madura azul difusa (trícromico de Masson, aumentos originales 10x).

los pacientes graves o en los que plantean serias dudas de diagnóstico diferencial con entidades que tienen un pronóstico y tratamiento distintos, puede recurrirse a la biopsia pulmonar quirúrgica.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la neumonía eosinófila crónica, entidad cuya clínica y radiología es casi idéntica, pero que cursa con eosinofilia en el lavado broncoalveolar y también en sangre periférica. Cuando la enfermedad se presenta como enfermedad intersticial, el diagnóstico diferencial debe realizarse con este tipo de enfermedad. La NO puede ser, además, secundaria a: conectivopatías y vasculitis, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía eosinófila crónica, aspiración, fármacos, radioterapia, infecciones, rechazo de trasplante, enfermedades malignas, enfermedades inflamatorias intestinales, nefropatías, inmunodeficiencia común variable y hepatitis por el virus C.

Existen formas de presentación menos habituales, como las rápidamente progresivas y las que se presentan con patrón radiológico difuso.

Radiología

La radiografía de tórax puede mostrar condensaciones uni o bilaterales que simulan neumonías. En ocasiones son de aspecto nodular. Las condensaciones pueden cambiar de localización con el tiempo. Los hallazgos radiológicos en la TCAR consisten en consolidación del espacio aéreo uni o bilateral (90%), con distribución periférica o pe-

ribroncovascular (50%) que afecta con mayor frecuencia a los lóbulos inferiores. Es característica la existencia de un límite bien definido entre la consolidación y el pulmón sano. Son muy típicas las dilataciones bronquiales en el seno de la consolidación. En algunas ocasiones está respetada la zona subpleural del pulmón. Pueden asociarse áreas de atenuación en vidrio deslustrado. La consolidaciones pueden ser migratorias incluso sin tratamiento. También es frecuente el patrón perilobulillar (60%), que consiste en opacidades curvilíneas que delimitan el septo interlobulillar pero que producen una apariencia de mayor grosor que el simple engrosamiento septal. Se producen por acúmulo de exudado organizado en los alveolos perilobulillares con o sin engrosamiento septal asociado.

Un hallazgo menos frecuente es el signo del halo invertido, que consiste en una consolidación con morfología en anillo que rodea un centro en vidrio deslustrado (17%). Aunque menos usual que otros patrones, es muy característico de esta enfermedad. En algunos casos los hallazgos de la TCAR consisten en nódulos pulmonares, masa solitaria o masas múltiples (15%) que en ocasiones pueden estar cavitadas. También pueden observarse opacidades lineales de dos tipos: unas de disposición radial desde el bronquio hacia la pleura, y otras periféricas, sin relación con el bronquio, o bien nódulos de tipo acinar de hasta 10 mm peribroncovasculares y otros de menos de 5 mm de localización centrolobulillar (patrón de "árbol en brotes").

Como se trata de una entidad con manifestaciones muy variadas, el diagnóstico diferencial es distinto según el patrón predominante. En los casos que se presentan como consolidación multifocal debe realizarse con infecciones de curso subagudo como las ocasionadas por micobacterias, carcinoma bronquioloalveolar, linfoma y sarcoidosis alveolar. Si son de distribución subpleural, debe incluirse la neumonía eosinófila crónica. Si se presenta como masa o nódulo único o múltiple, debe incluirse cáncer de pulmón, metástasis y vasculitis, como la granulomatosis de Wegener entre otras. Cuando el patrón es de nódulos centrolobulillares, debe diferenciarse de la

neumonitis por hipersensibilidad subaguda y de algunas bronquiolitis, fundamentalmente la infecciosa (Tabla XVI, figuras 19-22).

Patología

Constituye un proceso fibrosante activo que afecta preferentemente a bronquiolos distales, conductos alveolares y alveolos peribronquiales. Las lesiones presentan distribución parcheada con predominio subpleural y afectación de vías pequeñas, conductos alveolares y alveolos. La arquitectura pulmonar está conservada, sin

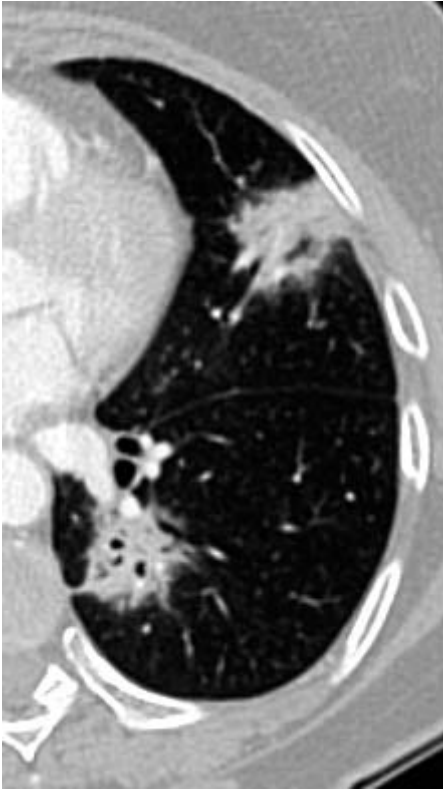


Fig. 19. NO. Se observan consolidaciones de distribución peribronvascular y otra periférica.

Tabla XVI

NO. Hallazgos en TC y su frecuencia

Hallazgos TCAR	Frecuencia
Consolidación multifocal	++++
Vidrio deslustrado	+++
Patrón perilobular	+++
Halo invertido	+
Nódulos o masas	+
Opacidades lineales	+
Nódulos acinares o centrolobulillares	+

Tabla XVII

Aspectos morfológicos que no deben aparecer en la NO idiopática

Membranas hialinas
Exudados fibrinosos marcados
Necrosis
Inflamación aguda
Microabscesos
Vasculitis
Eosinófilos prominentes
Granulomas
Hiperplasia neumocitaria marcada y metaplasia bronquiolar
Pulmón en panal

Tabla XVIII

NO versus NIU

	NO	NIU
Patología		
Heterogeneidad temporal	NO	SÍ
Bronquiolitis	SÍ	NO
N. organizada	Prominente	Focal
Macrófagos espumosos	Prominentes	Mínimos
Engrosamiento intersticial	NO / Mínimo	SÍ
Pulmón en panal	NO	SÍ

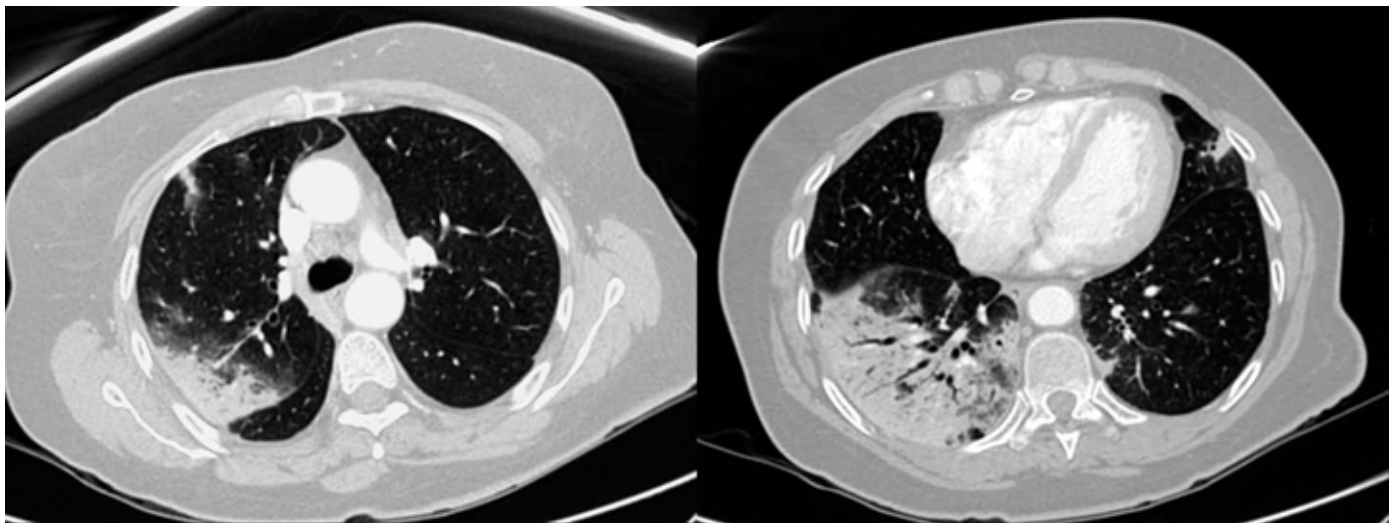


Fig. 20. NO. TCAR de pulmón derecho. Se observa el patrón perilobulillar típico en ambas bases.



Fig. 21. NO. La imagen de la TCAR muestra una lesión típica con el halo invertido.



Fig. 22. NO. Patrón micronodular con nódulos centrolobulillares de menos de 5 mm que dan una apariencia de árbol en brotes.

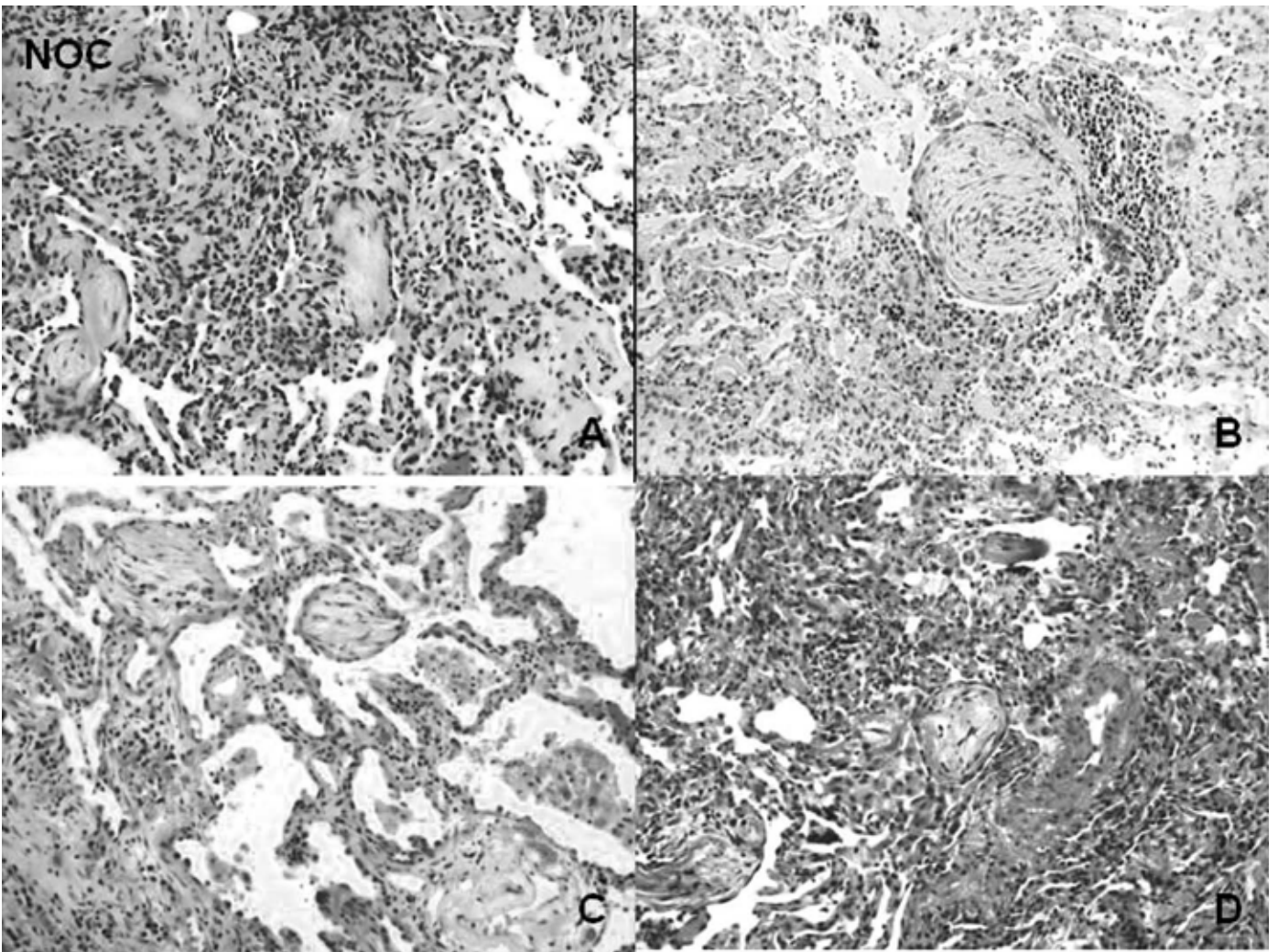


Fig. 23. Imagen de NO en una biopsia transbronquial. (A) Pueden observarse los nidos fibroblásticos intraalveolares con ligera respuesta inflamatoria intersticial (H&E, aumentos originales 40x). (B y C) Biopsias quirúrgicas con cuerpos intraalveolares redondeados con abundantes fibroblastos en su interior y tapizados por revestimiento neumocitario. Localización endobronquiolar (B) y alveolar (C) (H&E, aumentos originales 40x). Tricrómico de Masson, donde destaca el carácter laxo de los cuerpos (tricrómico de Masson, aumentos originales 40x).

fibrosis intersticial ni pulmón en panal. El hallazgo característico es la presencia de yemas mixoides de tejido de granulación en las luces de vías aéreas pequeñas, extendiéndose a conductos alveolares y alveolos, si bien, en algunos casos, afectan al parénquima peribronquiolar sin afectación bronquiolar. Estas yemas están constituidas por fibroblastos y miofibroblastos dispuestos de forma paralela, con matriz rica en mucopolisacáridos y con componente inflamatorio variable que puede incluir linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos. Estos crecimientos polipoides pueden estar fusionados con las paredes intersticiales y las técnicas de tinción para fibras elásticas confirman la situación luminal del tejido fibroblástico. También pueden observarse exudados fibrinosos, macrófagos espumosos en los espacios alveolares, paredes alveolares con leve infiltrado linfocitario e hiperplasia de neumocitos tipo 2. En ocasiones el material proteináceo fibrinoso puede ser muy abundante, lo que ha sido denominado "neumonía organizada fibrinosa aguda" y constituye una variante de NO más que una entidad especial. En estos casos es necesario descartar DAD. En ocasiones puede existir algún componente de bronquiolitis celular y granulomas aislados que plantean un diagnóstico diferencial con la neumonitis por hipersensibilidad. Es importante diferenciar la NO de la NIU, dadas las implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Las muestras obtenidas por biopsia transbronquial se han considerado insuficientes para el diagnóstico. Sin embargo, si el número de muestras permite identificar los hallazgos característicos en un contexto clínico y radiológico adecuado, la biopsia transbronquial puede ser diagnóstica o aportar información orientativa.

Los estudios ultraestructurales en casos de NO han demostrado daño del epitelio alveolar con denudación de la membrana basal, similar a los observados en el DAD. Estas alteraciones determinarían la migración intra-alveolar de células inflamatorias y fibroblastos con formación de las yemas características, que pueden tener grados variables de vascularización.

El hallazgo de rasgos de NIU en la biopsia se ha interpretado como una NO que evoluciona a NIU, casos de NIU que coexisten con lesiones de NO, con progresión de la NIU, o casos de NIU con NO añadida por procesos inflamatorios secundarios.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía recomendada

Abbondanzo SL, Rush W, Bijwaard KE, Koss MN. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: a clinicopathologic study of 14 cases. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:587-97.

American Thoracic Society/European Respiratory Society International multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:277-304.

Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martínez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics*. 2008;28:1383-96.

Baloira A, Xaubet A, Rodríguez Becerra E, Romero AD, Casanova A, Ancochea J. Neumonía intersticial descamativa y bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial: datos del registro español. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:499-503.

Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Gochoico B, Travis WD. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1064-70.

Berbesen EA, Katzenstein AL, Snow JL. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2006;129:1126-31.

Bonacorsi A, Cancellieri A, Chilosi M, Trisolini R, Boaron M, Crimi N, Poletti V. Acute interstitial pneumonia: report of a series. *Eur Respir J*. 2003;21:187-91.

Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, Du Bois RM. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2000;15:412-8.

Casanova A, Girón RM, Molina M, Xaubet A, Ancochea J. Factores predictivos de supervivencia en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. *Med Clin*. 2009;133(9):333-6.

Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J*. 2006;28:364-9.

Churg A, Müller NL, Silva IS, Wright JL. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and others forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:277-84.

Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:636-43.

Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;28:422-46.

Craig PJ, Wells AU, Doffman S, Rassi D, Colby TV, Hansell DM, Du Bois RM, Nicholson AG. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology*. 2004;45:275-82.

Davidson AG, Heard BE, McAllister WA, Turner-Warwick ME. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med*. 1983;52:382-94.

Du Bois R, King TE Jr. Challenges in pulmonary fibrosis x 5: the NSIP/UIP debate. *Thorax*. 2007;62:1008-12.

Elliot TL, Lynch DA, Newell JD Jr, et al. High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29:339-45.

Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med*. 1985;312:152-8.

Fishback N, Koss M. Update on lymphoid interstitial pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 1996;2:429-33.

Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, Flint A, Lynch JP, Martínez FJ. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1722-7.

Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:904-10.

Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax*. 2003;58:143-8.

Flores RA, Luevano E, Gaston C. Sirolimus associated desquamative interstitial pneumonia. *Respiration*. 2007;74:237-8.

Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology*. 2000;217:701-5.

Hidalgo A, Franquet T, Giménez A, Bordes R, Pineda R, Madrid M. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol*. 2006 Nov;16(11):2463-70.

Ishii H, Iwata A, Sakamoto N, Mizunoe S, Mukae H, Kadota J. Desquamative interstitial pneumonia (DIP) in a patient with rheumatoid arthritis: Is DIP associated with autoimmune disorders? *Intern Med*. 2009;48:827-30.

Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Lee JS, Travis WD, Kitaichi M, Colby TV. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:639-44.

Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*. 1999;212:567-72.

Kanne JP, Bilawich AM, Lee CH, Im JG, Müller NL. Smoking-related emphysema and interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging*. 2007;22:286-91.

Katzenstein AL. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Saunders Elsevier. 2006.

Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, Sung KJ. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR*. 2003;180:1251-4.

Kinder BW, Collard HR, Koth L, Dalkh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:691-7.

Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics*. 2009;29:73-87.

Lynch DA, Travis WD, Muller NL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology*. 2005;236:10-21.

MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology*. 2001;221:600-5.

Medina R, Domingo ML, Calvillo P, Martínez M, Vilar J. Smoking-related interstitial lung diseases: findings at high-resolution CT. *Radiologia*. 2008;50:317-22.

Myers JL, Katzenstein AL. Beyond a consensus classification for idiopathic interstitial pneumonias: progress and controversies. *Histopathology*. 2009;54:90-103.

Myers JL. Nonspecific interstitial pneumonia: pathologic features and clinical implications. *Semin Diagn Pathol*. 2007;24:183-7.

Nicholson AG. Classification of idiopathic interstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup. *Histopathology*. 2002;41:381-91.

Nicholson AG. Lymphocytic interstitial pneumonia and other lymphoproliferative disorders in the lung. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22:409-22.

Oikonomou A, Hansell DM. Organizing pneumonia: the many morphological faces. *Eur Radiol*. 2002;12:1486-96.

Park JS, Brown KK, Tuder RM, Hale VA, King TE Jr, Lynch DA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26:13-20.

Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Jang SJ, Colby TV. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132:214-20.

Portnoy J, Veraldi KL, Schwartz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniak RM, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. Long-term outcome. *Chest*. 2007;131:664-71.

Primack SL, Hartman TE, Ikezoe J, Akira M, Sakatani M, Muller NL. Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT finding in nine patients. *Radiology*. 1993;188:817-20.

Puras AM. Utilidad de la biopsia pulmonar transbronquial en el diagnóstico de la enfermedad pulmonar difusa. *Rev Esp Patol*. 1995;155-64.

Raghu G, Collard HR, Egan J, Martínez F, Behr J, Brown KK, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence based guidelines for diagnosis and management. A joint ATS/ERS/JRS/ALAT Statement. *Am J Respir Crit Care Med* (en prensa).

Reyes LJ, Morell F, Xaubet A, Ramírez J, Majó J. Nonspecific interstitial pneumonia: epidemiologic and clinical characteristics. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:47-52.

- Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127:178-84.
- Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PloS One*. 2007;30:e-482.
- Shin KM, Lee KS, Chung MP, et al. Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: Tertiary Hospital Study. *Radiology*. 2008;249:328-37.
- Swigris JJ, Brown KK. Acute interstitial pneumonia and acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27:659-67.
- Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest*. 2002;122:2150-64.
- Tsubamoto M, Muller NL, Johkoh T, et al. Pathologic subgroups of nonspecific interstitial pneumonia: differential diagnosis from other idiopathic interstitial pneumonias on high-resolution computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29: 793-800.
- Travis WD, Hunninghake G, King TE, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit. Care Med*. 2008;177:1338-47.
- Ujita M, Renzoni AE, Veeraraghavan S, Wells A, Hansell DM. Organizing pneumonia: peribubular pattern at thin-section CT. *Radiology*. 2004;232:757-61.
- Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis: the pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:41-7.
- Vourlekis JS, Brown KK, Cool C, Young D, Cherniack R, King T et al. Acute interstitial pneumonitis: case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79:369-78.
- Vourlekis JS. Acute interstitial pneumonia. *Clin Chest Med*. 2004;25:739-47.
- Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM. Challenges in pulmonary fibrosis 4: Smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax*. 2007;62:904-10.
- Wells AU, Hirani N. Interstitial lung diseases guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(Suppl V):v1-v58.
- Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21:64-70.
- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Normativa para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:580-600.
- Yousem SA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. *Mod Pathol*. 2006;19:1474-9.