



Neumonías intersticiales idiopáticas

Elena Bollo de Miguel^{a,*}, José Andrés García Romero de Tejada^b, Carmen Juárez Morales^c
y Francisco Muñoz González^a

^aComplejo Asistencial Universitario de León, León, España

^bHospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^cHospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Clasificación

Estudio funcional respiratorio

Neumonías intersticiales idiopáticas

Tomografía computarizada de alta resolución

Las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) constituyen un reto diagnóstico para neumólogos, radiólogos y patólogos, comenzando por su clasificación, objeto de controversia en la actualidad. El estudio funcional respiratorio supone un elemento básico para establecer el diagnóstico, orientar en el pronóstico, controlar la evolución y monitorizar la respuesta al tratamiento. La exploración radiológica imprescindible para el diagnóstico de las NII es la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), que además puede ofrecer datos de la actividad y del pronóstico de la enfermedad.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Idiopathic interstitial pneumonia

ABSTRACT

Keywords:

Classification

Pulmonary function testing

Idiopathic interstitial pneumonia

High resolution CT

Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) are a diagnostic challenge for pneumologists, radiologists and pathologists alike. The classification of IPPs is currently controversial. Pulmonary function testing is an essential component in order to establish a diagnosis and is required to guide prognosis and follow-up and monitor treatment outcome. High-resolution computed tomography is also essential for the diagnosis of IPPs and may also provide data on disease activity and prognosis.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ebollo@saludcastillayleon.es (E. Bollo de Miguel).

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo de afecciones con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, en las que las principales alteraciones anatomopatológicas afectan a las estructuras alveolointersticiales¹. La American Thoracic Society/European Respiratory Society las clasifica en neumonías intersticiales idiopáticas (NII), EPID de causa conocida o asociadas a otras entidades clínicas bien definidas y EPID primarias o asociadas a procesos no bien definidos². El presente artículo repasa las novedades en la clasificación de las NII y su valoración desde el punto de vista clínico, radiológico y funcional.

Clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas ¿Qué hay de nuevo?

Debido a los nuevos conocimientos adquiridos en los últimos 10 años, la clasificación «clásica» de las EPID es objeto de controversia, fundamentalmente en el campo de las NII, y en la actualidad se encuentra en proceso de revisión³ (tabla 1).

Fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la NII más frecuente en nuestro país (prevalencia de 13-20/100.000 habitantes)¹. El patrón radiológico típico en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es el de neumonía intersticial usual (NIU)⁴. Su presencia no es patognomónica de FPI, de la misma forma que su ausencia no descarta la afección². El diagnóstico definitivo requiere la exclusión de otras entidades clínicas definidas o EPID de causa conocida, y la presencia de un patrón histológico de NIU en la biopsia pulmonar quirúrgica y/o un patrón radiológico definido de NIU en la TCAR^{3,4}. La FPI suele cursar con un empeoramiento progresivo con episodios de agudización grave que, además de acelerar la progresión de la afección, pueden producir la muerte⁴. El tratamiento con corticoides e inmunosupresores no ha demostrado mejorar la evolución ni el pronóstico de los pacientes con FPI^{3,4}. En los últimos años se ha incluido en la terapia la N-acetilcisteína tras los resultados del estudio IFIGENIA⁵. Próximamente, se comercializará en Europa la pirfenidona para su utilización en pacientes con FPI leve-moderada⁴. Hasta la fecha, la única intervención terapéutica que ha demostrado mejorar la supervivencia es el trasplante pulmonar. El pronóstico de la enfermedad es malo, con una supervivencia media desde el diagnóstico de unos 3-4 años³.

Neumonía intersticial no específica

La neumonía intersticial no específica (NINE) puede ser idiopática (con menor respuesta a corticoides y peor pronóstico) o asociada a fármacos, enfermedades del colágeno, neumonitis por hipersensibilidad, etc., lo que ocurre hasta en el 40% de los casos, por lo que su inclusión en el grupo de las NII está actualmente en discusión⁶. Se distinguen dos tipos histológicos: predominio fibrótico (más frecuente, con peor pronóstico y evolución similar a la FPI) y predominio celular. Los hallazgos de la TCAR son comunes con otras EPID (neumonía intersticial linfocítica [NIL], neumonía intersticial descamativa [NID], bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial [BR-EPID]...) y se requiere una biopsia pulmonar quirúrgica para el diagnóstico definitivo, lo que condiciona un infradiagnóstico de la enfermedad^{7,8}. El tratamiento consiste en corticoides, añadiendo inmunosupresores cuando hay poca respuesta.

Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial y neumonía intersticial descamativa

Ambas afecciones están íntimamente ligadas al consumo del tabaco, aunque también se han descrito en no fumadores con anteceden-

Tabla 1

Neumonías intersticiales idiopáticas

Fibrosis pulmonar idiopática
Neumonía intersticial no específica
Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial*
Neumonía intersticial descamativa*
Neumonía intersticial aguda
Neumonía intersticial linfocítica*
Neumonía organizada*

*Entidades que actualmente figuran como neumonías intersticiales idiopáticas susceptibles de ser reclasificadas en próximos documentos de consenso.

tes de tabaquismo pasivo, inhalación de humos o exposición a tóxicos ambientales⁹. Esta asociación, también presente en la histiocitosis X, hace posible que en un futuro estas tres entidades se engloben dentro de un grupo de EPID asociadas a tabaquismo. Las manifestaciones clínicas de la NID suelen ser más intensas que en la BR-EPI. En ambas se aprecian macrófagos pigmentados en el lavado broncoalveolar³. A pesar de que la afectación en la BR-EPID es bronquiolocéntrica y en la NID más difusa, con infiltración de septos alveolares, está en discusión si nos encontramos ante dos entidades diferenciadas o estamos ante dos manifestaciones de la misma enfermedad¹⁰.

Neumonía intersticial aguda

En la neumonía intersticial aguda (NIA), también denominada síndrome del distrés respiratorio agudo idiopático, la lesión patológica corresponde a daño alveolar difuso¹. Se suele presentar de forma aguda, con disnea rápidamente progresiva y mal pronóstico, con una supervivencia del 50% a los 2 meses del diagnóstico². La gravedad de los pacientes no suele permitir métodos diagnósticos invasivos³. El tratamiento se basa en corticoides, con respuesta variable.

Neumonía intersticial linfocítica

Es un proceso linfoproliferativo que se asocia con frecuencia a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedades autoinmunitarias, linfomas e inmunodeficiencias¹. La presentación idiopática representa menos del 20% de los casos, por lo que su inclusión dentro de las NII también es objeto de controversia. En el lavado broncoalveolar se aprecia una marcada linfocitosis, precisándose para el diagnóstico una biopsia pulmonar quirúrgica³, que muestra infiltración del intersticio pulmonar y espacios alveolares por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. El tratamiento se realiza con corticoides, con respuesta en el 70% de los casos.

Neumonía organizada

La neumonía organizada (NO) puede ser idiopática o asociada a enfermedades del colágeno, enfermedad inflamatoria intestinal, radioterapia, fármacos o infecciones¹. El diagnóstico diferencial incluye la neumonía bacteriana, que presenta un cuadro clínico y radiológico similar⁷. La respuesta al tratamiento con corticoides es buena, aunque hasta en la mitad de los pacientes se producen recidivas al suspenderlos³. La afectación pulmonar es esencialmente en las vías aéreas distales lo que, junto con la frecuencia de formas asociadas, ha provocado que su inclusión dentro de las NII sea un tema controvertido en la actualidad³.

Evaluación funcional de las neumonías intersticiales idiopáticas

El estudio funcional respiratorio constituye un elemento básico en la evaluación de las NII. Hasta en un 15% de los casos la primera pista

para el diagnóstico de patología intersticial es la alteración de la función pulmonar, aunque tener unas pruebas de función pulmonar normales no excluye el diagnóstico¹.

Espirometría forzada

Las enfermedades con afectación del parénquima pulmonar, como las NII, se caracterizan por presentar una limitación ventilatoria restrictiva en la espirometría, con disminución de la capacidad vital (VC) y de la capacidad vital forzada (FVC), volumen forzado espiratorio en el primer segundo (FEV₁) variable y relación FEV₁/FVC superior al 75%. La morfología de la curva flujo/volumen en una NII es similar a una curva normal pero «en miniatura».

Volúmenes pulmonares

Gotlieb et al¹¹, en el año 1995, realizaron un estudio en pacientes con FPI, donde se sugería que la CV presentaba una disminución mayor que la capacidad pulmonar total (CPT). Más recientemente, en la serie de Boros et al¹², realizada con 1.173 pacientes con EPID, 194 de los cuales presentaban FPI, se observó que la pérdida de CPT era mayor que la de VC, independientemente de que presentaran un patrón restrictivo en la espirometría, por lo que sería útil en el diagnóstico temprano de la enfermedad, en pacientes con espirometría normal.

Difusión

En las NII, la transferencia pulmonar del CO (DLCO) está disminuida y sirve como valoración inicial y para seguimiento, aunque no ha demostrado tener valor pronóstico. Es una prueba sensible y útil como marcador temprano.

Pruebas de esfuerzo

Prueba de marcha de 6 min (6MWD). Su objetivo es medir de forma sencilla la capacidad de esfuerzo del paciente, a través de la distancia caminada en un periodo de tiempo de 6 min. Los parámetros controlados son la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el grado de disnea (según la escala de Borg), la saturación de oxígeno (SaO₂) y los metros recorridos. Esta prueba es la comúnmente utilizada como método de medición de la capacidad de ejercicio en las NII y como método de seguimiento funcional de progresión de la enfermedad y de respuesta al tratamiento. La desaturación durante la prueba en pacientes con NII presenta una buena correlación con el VO₂ máximo durante la prueba de esfuerzo cardiovascular y es un factor pronóstico de supervivencia, mejor predictor de mortalidad que la distancia recorrida en algunos estudios¹⁴⁻¹⁶, aunque en otros la distancia se asocia con más fuerza a la mortalidad. Letteri et al¹⁷ observan un aumento de la mortalidad en pacientes que recorren menos de 200 m, aunque no presenten desaturación de oxígeno significativa. En la misma línea, el grupo de Lederer¹⁸, con 454 pacientes con FPI en lista de espera de trasplante pulmonar, encuentra relación entre la disminución de la distancia recorrida en el 6MWD y el incremento de la mortalidad, siendo mejor predictor de mortalidad a los 6 meses que la FVC. El grupo de Mura et al¹³ realizó un estudio en 2006 con 34 pacientes con FPI, pionero al relacionar las pruebas de función respiratoria, el grado de disnea, la capacidad de ejercicio y la evaluación radiológica de la fibrosis (HRCT score), y concluyó que los volúmenes pulmonares están relacionados directamente con el HRCT score.

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP). Evalúa simultáneamente los sistemas cardiovascular y respiratorio. Las variables monitorizadas son el flujo respiratorio (ventilación-minuto [VE], frecuencia respiratoria, reserva ventilatoria y patrón ventilatorio); las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono para calcular el consumo de O₂ (VO₂) y la producción de CO₂ (VCO₂); variables hemo-

dinámicas como presión arterial, frecuencia cardíaca y el electrocardiograma, y variables del intercambio de gases con pulsioximetría y gasometría arterial basales y en el esfuerzo máximo¹⁹. Los pacientes con FPI presentan un aumento de la VE en reposo en probable relación con la activación de los receptores J, debido a los cambios estructurales de las paredes alveolares. Presentan además una VE superior a los individuos sanos con misma carga de esfuerzo y una mayor frecuencia respiratoria y menor volumen corriente para un nivel determinado de VE. Estos pacientes, durante el esfuerzo, no presentan disminución de las resistencias vasculares pulmonares como les ocurre a los sujetos sanos; incluso algunos presentan hipertensión pulmonar, sobre todo en enfermedad avanzada²⁰. En la gasometría arterial en el máximo esfuerzo se aprecia una marcada disminución de la PaO₂ con una variación mínima o nula de la PaCO₂. La PECP nos ayuda también al diagnóstico precoz de las NII y, en el caso de FPI con función pulmonar normal y estudio radiológico no concluyente, es útil para la valoración de la respuesta al tratamiento farmacológico. Estudios como el de Fell et al²¹ relacionan el VO₂ máximo con la mortalidad en pacientes con FPI y encuentran como factores determinantes de mortalidad la disminución del VO₂ máximo, la edad, el sexo masculino, el tabaquismo y la disminución de la FVC y de la DLCO. Otro parámetro estudiado en ambas pruebas de esfuerzo es la disnea, medida a través de la escala MRC, y su correlación con otros parámetros. Manali et al²² observan una correlación significativa entre la disnea y la distancia recorrida en el 6MWD. Este mismo grupo correlacionó en la PECP de forma significativa la disnea con el VO₂ máximo, el VO₂ máximo por kg de peso, la SaO₂ en el máximo esfuerzo, la frecuencia respiratoria y cardíaca, el VE/VCO₂ slope, el VE/VCO₂ en el umbral de lactato y la escala de Borg. Ambas pruebas de esfuerzo son útiles en el pronóstico de las NII, en las cuales la desaturación en el 6MWD y la hipoxemia en la PECP predicen mortalidad.

Tomografía computarizada de alta resolución en el diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas

En el algoritmo diagnóstico de las NII la evaluación inicial continúa siendo la radiografía simple de tórax, alterada en el 90 % de los pacientes con NII en el momento del diagnóstico¹. La TC torácica es más sensible que la radiografía de tórax para el estudio de las alteraciones intersticiales, por lo que la TCAR debe incluirse siempre en su estudio^{1,3}. En algunas entidades, como la FPI, los hallazgos en la TCAR se consideran criterio diagnóstico⁴ y en otras son útiles para la orientación diagnóstica. También ofrece datos de la actividad y el pronóstico de la enfermedad y del lugar de realización de la biopsia pulmonar. Los patrones radiológicos posibles en las NII son muy variados. Los quistes de panal indican siempre fibrosis pulmonar irreversible, que suele acompañarse de bronquiectasias de tracción y distorsión de la arquitectura pulmonar. Se consideran hallazgos de enfermedad activa y probablemente reversibles, las opacidades en vidrio deslustrado y las consolidaciones no asociadas a signos de fibrosis.

Fibrosis pulmonar idiopática

En la TCAR puede presentarse como el patrón típico de NIU. Este patrón, que comparte con otras EPID como las asociadas a enfermedades del colágeno y toxicidad por fármacos y la asbestosis¹², se caracteriza por la presencia de patrón reticular con quistes de panal, bronquiectasias de tracción, engrosamiento de septos interlobulillares y distorsión de la arquitectura parenquimatosa. La distribución de las lesiones es parcheada o difusa, periférica y subpleural, con marcado predominio en bases. Pueden aparecer también zonas parcheadas de vidrio deslustrado, que indican zonas de inflamación activa, aunque el patrón de fibrosis es más abundante. Sin embargo, hasta en el 40-50% de los pacientes con FPI no aparecen estos hallazgos típicos, predominando el vidrio deslustrado sobre el patrón reticular, sin quistes de panal y con predominio en lóbulos superiores²³. Este patrón de fibro-

Tabla 2
Características radiológicas de las NII

NII	TCAR	Distribución
FPI	Patrón típico NIU: patrón reticular, quistes panal, bronquiectasias tracción, engrosamiento interlobulillar, distorsión arquitectura Patrón no típico: predominio vidrio deslustrado	Periférica, subpleural, basal No periférica, no subpleural, lóbulos superiores
NINE	Fase celular: opacidades en vidrio deslustrado Fase fibrótica: patrón reticular, bronquiectasias tracción, quistes de panal	Periférica, subpleural, basal Periférica, no subpleural
BR-EPI	Vidrio deslustrado, nódulos centrolobulillares, atrapamiento aéreo	Difusa, predominio lóbulos superiores
NID	Vidrio deslustrado, patrón reticular, quistes de pequeño tamaño	Difusa, periférica, predominio lóbulos inferiores
NIA	Fase aguda (exudativa): vidrio deslustrado parcheado Fase tardía (organizada): patrón reticular, distorsión arquitectura, bronquiectasias tracción, quistes de panal	Zonas dependientes Zonas no dependientes
NIL	Vidrio deslustrado, nódulos centrolobulillares, engrosamiento perilinfático, peribroncovascular y septal	Periférica, bilateral, difusa
NO	Consolidaciones, nódulos o masas Signo del halo y del halo invertido Opacidades lineales	Periférica o peribroncovascular, predominio lóbulos inferiores

BR-EPI: bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NIA: neumonía intersticial aguda; NID: neumonía intersticial descamativa; NII: neumonías intersticiales idiopáticas; NIL: neumonía intersticial linfocítica; NINE: neumonía intersticial no específica; NO: neumonía organizada.

sis no típico se denomina «patrón radiológico no NIU» y aparece también en otras afecciones, como la NINE fibrótica, la alveolitis alérgica extrínseca crónica y la sarcoidosis en estadio 4.

Neumonía intersticial no específica

La NINE es una entidad clinicopatológica que engloba a todas aquellas EPID que presentan alteraciones anatomopatológicas que no son características de otros tipos de neumonías intersticiales idiopáticas¹. En la TCAR la presentación radiológica es muy heterogénea³. El hallazgo predominante son las opacidades en vidrio deslustrado, parcheadas o difusas, bilaterales, simétricas, y de predominio periférico, subpleural y en lóbulos inferiores. Estas opacidades se presentan de manera aislada en la fase celular de la enfermedad. Puede presentarse también con patrón reticular periférico (no subpleural en la mitad de los casos) y bronquiectasias de tracción, aunque este patrón predomina en la fase fibrótica. Pueden existir quistes de panal, casi exclusivos de la forma fibrótica, aunque en mucha menor extensión que en la FPI.

Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial

Los hallazgos en la TCAR consisten en nódulos centrolobulillares mal definidos, con atenuación en vidrio deslustrado de distribución parcheada o zonas de vidrio deslustrado difuso, de predominio ambos en lóbulos superiores. Los nódulos y las zonas de vidrio deslustrado corresponden a la acumulación de macrófagos pigmentados. También pueden visualizarse zonas parcheadas de baja atenuación, con patrón de vascularización en mosaico en espiración, en campos pulmonares inferiores, que corresponden a áreas de atrapamiento aéreo. Como esta enfermedad presenta una fuerte asociación al tabaco, es frecuente observar zonas de enfisema centrolobulillar, de predominio en campos superiores²⁴. No se observan patrón reticular, bronquiectasias de tracción ni quistes de panal.

Neumonía intersticial descamativa

La NID comparte muchos hallazgos radiológicos con la BR-EPI. La TCAR se caracteriza por presentar condensaciones en vidrio deslustrado, difusas o parcheadas, de predominio bilateral y periférico y en zonas basales, que se corresponden con acumulaciones de macrófagos intraalveolares y engrosamiento de los septos. En ocasiones, estas

zonas de vidrio deslustrado pueden acompañarse de zonas de patrón reticular, con quistes de pequeño tamaño en las bases que sugieren áreas de fibrosis. También pueden observarse bronquiectasias de tracción, aunque los quistes de panal son bastante infrecuentes. Además, al igual que en la BR-EPI, por la relación de esta entidad con el consumo de tabaco, pueden aparecer zonas de enfisema centrolobulillar, sobre todo en campos superiores²⁴.

Neumonía intersticial aguda

Los hallazgos en la TCAR se clasifican en dos fases³: fase aguda o exudativa, que se caracteriza por áreas de vidrio deslustrado con distribución parcheada y bilateral, que pueden llegar a formar consolidaciones en las zonas dependientes del pulmón, y fase tardía u organizada, con signos de fibrosis, con patrón reticular, distorsión de la arquitectura, bronquiectasias de tracción y quistes de panal, más severos en las zonas no dependientes de los pulmones. Además se puede encontrar derrame pleural hasta en un tercio de los pacientes.

Neumonía intersticial linfoide

Los hallazgos en la TCAR³ consisten en zonas de vidrio deslustrado, parcheado, periférico y bilateral acompañadas de nódulos centrolobulillares mal definidos, en ocasiones ramificados y engrosamiento del intersticio perilinfático, peribroncovascular y septal. Además se asocian múltiples quistes de pared fina, localizados sobre todo en campos pulmonares medios. Menos frecuentes son las zonas de fibrosis con patrón reticular, bronquiectasias de tracción y panalización.

Neumonía organizada

En la TCAR³ aparece como condensaciones múltiples, de distribución periférica o peribroncovascular y de localización más frecuentemente en lóbulos inferiores. Estas condensaciones contienen en su interior broncograma aéreo y presentan un límite bien definido con respecto al pulmón sano. Otros hallazgos menos frecuentes son opacidades en vidrio deslustrado, nódulos de distribución peribronquial y masas. Son características las zonas de vidrio deslustrado rodeando las consolidaciones, nódulos y masas, lo que se conoce como «signo del halo». Menos frecuente es encontrar zonas de vidrio deslustrado en las zonas centrales de las lesiones (signo del halo invertido) (tabla 2).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, et al. Normativa para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol. 2003;39:580-600.
- 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.
- Ancochea J, Gómez J, Vilar J, Xaubet A. Consenso para el diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas. Arch Bronconeumol. 2010;46 Supl 5:1-21.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:788-824.
- Demets M, Behr J, Buhl R, et al. IFIGENIA Study group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2005;353:2229-42.
- Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:691-7.
- Johkoh T. Imaging of idiopathic interstitial pneumonia. Clin Chest Med. 2009;29:133-47.
- Du Bois R, King TE. Challenges in pulmonary fibrosis-5: The NSIP/UIP debate. Thorax. 2007;62:1008-12.
- Patel RR, Ryu JH, Vassallo R. Cigarette smoking and diffuse lung disease. Drugs. 2008;68:1511-27.
- Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, et al. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. Chest. 2005;127:178-84.
- Gottlieb DJ, Snider GL. Lung function in pulmonary fibrosis. En: Phan SH, Thrall RS, editores. Pulmonary fibrosis. Nueva York: Dedder; 1995. p. 85-133.
- Boros PW, Franczuk M, Wesolowski S. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. Respiration. 2004;71:374-9.
- Mura M, Ferreti A, Ferro O, et al. Functional predictors of exertional dyspnea, 6-min walking distance and HRCT fibrosis score in idiopathic pulmonary fibrosis. Respiration. 2006;73:495-502.
- Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:1084-90.
- Eaton T, Young P, Milne D, et al. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:1150-7.
- Flaherty K, Andrei A, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:803-9.
- Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, et al. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2006;100:1734-41.
- Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:659-64.
- Ribas J. Aplicabilidad de las pruebas de esfuerzo en Neumología. Arch Bronconeumol. 2000;36:44-51.
- ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. Eur Respir J. 1997;10:2662-89.
- Fell CD, Liu LX, Motika C, et al. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:402-7.
- Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafillidou C, et al. MRC chronic dyspnea scale: relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic fibrosis patients: a prospective study. BMC Pulmonary Medicine. 2010;10:32.
- Harari S, Caminati A. Update on diffuse parenchymal lung disease. Eur Respir Rev. 2010;19:97-108.
- Sánchez Varilla JM, Recio Gallardo S, García Ibarra, et al. Aproximación de la tomografía computarizada de alta resolución a la histología de la enfermedad pulmonar intersticial difusa. Revista Española de Patología Torácica. 2009;21:189-92.