

ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES. CONCEPTOS GENERALES Y CLASIFICACIÓN

José Javier Jareño Esteban, Ignacio De Granda Orive, Eva María Arias Arias

RESUMEN

Las enfermedades pulmonares intersticiales constituyen un grupo muy heterogéneo de entidades caracterizadas por afectar a los espacios alveolo-intersticiales y a la vasculatura pulmonar y presentar en común la clínica y exploración, junto a las manifestaciones radiológicas y de la función respiratoria. El reciente consenso internacional ATS/ERS (2002) ha permitido establecer una clasificación uniforme en estas enfermedades basadas en criterios clínicos, radiológicos y anatomopatológicos. Todo ello nos ha permitido disponer de un documento de consenso internacional y de referencia común para todos los profesionales que nos ocupamos del estudio de estas enfermedades. Ha sido fundamentalmente entre las neumopatías intersticiales idiopáticas donde quizá se haya obtenido un mayor progreso en el conocimiento de estas enfermedades al diferenciar entre la fibrosis pulmonar y el resto de neumopatías intersticiales idiopáticas que presentan una evolución con menos tendencia a la fibrosis pulmonar. En este primer capítulo sobre generalidades y clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales se ha pretendido que el lector tenga una visión general y de aproximación de los aspectos de mayor interés en estas entidades, como son las manifestaciones clínicas, su repercusión en la función respiratoria y, de una manera somera, en las manifestaciones radiológicas y en las técnicas de diagnóstico broncoscópicas y procedimientos quirúrgicos.

Palabras clave: enfermedad pulmonar intersticial, clasificación, generalidades clínicas, radiológicas y de la función respiratoria.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo muy heterogéneo de entidades que afectan predominantemente a las estructuras alveolo-intersticiales, a las vías respiratorias y a la vasculatura pulmonar y que presentan manifestaciones comunes en la clínica, radiología y función respiratoria⁽¹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente no disponemos de información precisa sobre la prevalencia e incidencia de la EPID. Los estudios epidemiológicos realizados en estas enfermedades son escasos y en general difieren en metodología, definición y clasificación de estas enfermedades por lo que resulta difícil extraer conclusiones⁽²⁾.

Entre las EPID, es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) la entidad más frecuentemente diagnosticada, habiéndose descrito una prevalencia estimada de 13-20 casos/100.000 h. La tendencia de los últimos años ha permitido apreciar un incremento en los datos de incidencia y prevalencia de esta entidad que pueden ser atribuidos a numerosos factores (mejora de las técnicas diagnósticas utilizadas, mayor sensibilidad de los profesionales en el diagnóstico de esta entidad, el mayor envejecimiento poblacional, etc.).

TABLA 1. Epidemiología de la EPID en España

	EPID-Neumomadrid (2005-06)	Registro SEPAR (2000-01)	RENIA Andalucía (1998-2000)
Nº pacientes	105	511	744
Incidencia EPID	3/100.000 h	7,6/100.000 h	7,2/100.000 h
Desconocidas			
Sarcoidosis	16 (15,3%)	76 (15%)	87 (12%)
NII*	46 (43,8%)	215 (42%)	287 (39%)
NOC	8 (7,6%)	53 (10%)	38 (5,1%)
Conectivopatías	4 (3,8%)	51 (19%)	69 (9,3%)
Histiocitosis X	2 (1,9%)	15 (3%)	6 (8%)
Conocidas			
NH***	1 (1,9%)	34 (7%)	38 (5,1%)
Fármacos + Radioterapia	4 (3,8%)	21 (4%)	
Neumoconiosis	7 (6,6%)	No registradas	55 (7,4%)
Otras			
	8 (7,6%)	46 (9%)	95 (12,8%)

NII: neumopatías intersticiales idiopáticas; **NOC: neumonía organizada criptogenética; *NH: neumonitis por hipersensibilidad.*

En nuestro país se han realizado en los últimos años tres estudios epidemiológicos que reflejan las características de estas entidades, en el ámbito nacional y en algunas comunidades autónomas (Tabla 1).

El estudio epidemiológico más reciente publicado ha sido realizado en la Comunidad de Madrid (Neumomadrid) entre los años (2005-06) y utilizando como referencia el consenso ATS/ERS publicado en 2002. Se realizó en una población de 3.400.000 habitantes, revelando una incidencia de EPID de 3 casos/100.000 habitantes y año, siendo las neumopatías intersticiales idiopáticas (NII) las más frecuentemente observadas (fibrosis pulmonar idiopática [FPI]-29,5%, seguido de sarcoidosis [15,2%] y EPID asociada a conectivopatías [13,3%])^(3,4).

El segundo estudio auspiciado por SEPAR (Grupo EPID) se realizó en 2004 y tuvo como

referencia el ámbito nacional; la incidencia estimada de EPID fue de 7,6 casos/100.000 h y la de FPI, de 1,6/100.000 h⁽⁵⁾.

Finalmente, el tercer estudio se realizó en la Comunidad Autónoma de Andalucía (Estudio RENIA), cuyos datos de incidencia (7,2/100.000 h) se asemejan a los obtenidos en el estudio nacional SEPAR⁽⁶⁾.

En Europa se han realizado estudios epidemiológicos en el Reino Unido (1980), observándose una incidencia de 3-6 casos/100.000 h. Los resultados de un estudio realizado en Finlandia mostraron una prevalencia de 16-18 casos/100.000 h. El estudio realizado en el condado de Bernalillo (Nuevo Méjico) (EE.UU.) (1990), reveló una tasa de incidencia de 11 casos/100.000 h para los varones y de 7 casos/100.000 h para las mujeres^(7,8).

Podemos finalmente concluir que las NII son las EPID más prevalentes y dentro de éstas

TABLA 2. Clasificaciones históricas de la NII

Liebow-Carrington (1969)	Katzenstein (1997)	Müller y Colby (1997)
Neumonía intersticial habitual	Neumonía intersticial habitual	Neumonía intersticial habitual
Neumonía intersticial descamativa	Neumonía intersticial descamativa/ enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria	Neumonía intersticial descamativa
Bronquiolitis obliterante con neumonía intersticial y daño alveolar difuso		Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa
	Neumonía intersticial aguda	Neumonía intersticial aguda
	Neumonía intersticial no específica	Neumonía intersticial no específica
Neumonía intersticial linfoidea		
Neumonía intersticial de células gigantes		

es la FPI la más frecuente con una incidencia estimada en España de 1,6 casos/100.000 h y año^(4-6,9).

ETIOLOGÍA

Los factores etiológicos involucrados en la EPID son muy variados actualmente se conocen más de 150 causas diferentes de EPID, pero sólo es posible establecer el diagnóstico etiológico en aproximadamente el 30-40% de los casos.

Existen factores ambientales o exógenos (exposición a sustancias orgánicas, maderas, metales, agentes infecciosos como los virus, fármacos, etc.) que están involucrados en la patogénesis de la enfermedad, sin olvidar también factores endógenos como el reflujo gastroesofágico, la autoinmunidad, etc. Sin embargo, en la mayoría de estas enfermedades desconocemos su etiología como ocurre con las NII.

CLASIFICACIÓN

Durante años la falta de una uniformidad internacional en la clasificación de las NII ha llevado a la existencia de confusión en los cri-

terios diagnósticos y la terminología utilizada en la misma. Varios son los factores que han contribuido a la redefinición de estas entidades: 1) la publicación de grandes series de pacientes con NII con documentación anatomopatológica y de su evolución clínica y respuesta al tratamiento; 2) la introducción de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y de su uso más generalizado en el estudio de estas enfermedades; 3) la disponibilidad de una cirugía menos invasiva en forma de videotoroscopia que ha permitido un aumento de las biopsias pulmonares en estos pacientes; y 4) el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades pulmonares fibróticas.

Previamente y conocidos por todos disponíamos en la pasada década de diversas clasificaciones de NII, como la de Liebow y Carrington en 1969, posteriormente la de Katzenstein (1997) y la de Müller y Colby (1997); actualmente estas clasificaciones ya no son utilizadas desde la publicación del consenso internacional en enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas ATS-ERS (2002) (Tabla 2)⁽⁹⁻¹²⁾.

TABLA 3. Clasificación de la EPID**Neumonías intersticiales idiopáticas**

- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
- Neumonía intersticial aguda (NIA)
- Neumonía intersticial no específica (NINE)
- Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPID)
- Neumonía intersticial descamativa (NID)
- Neumonía organizada criptogenética (NOC)
- Neumonía intersticial linfocítica (NIL)

De causa conocida o asociadas a entidades bien definidas

- Asociadas a enfermedades del colágeno
- Producidas por polvos inorgánicos (neumoconiosis)
- Producidas por fármacos y radioterapia
- Causadas por polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas o neumonitis por hipersensibilidad) (AAE-NH)
- Asociadas a enfermedades hereditarias (enfermedad de Hermansky-Pudlak, etc.)

Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos

- Sarcoidosis
- Proteinosis alveolar
- Microlitiasis alveolar
- Linfangioleiomatosis
- Eosinofilia pulmonares
- Histiocitosis X (enfermedad de células de Langerhans)
- Amiloidosis
- Otras entidades

El establecimiento de un Consenso Internacional en estas enfermedades auspiciado por la *European Respiratory Society* (ERS) y la *American Thoracic Society* (ATS) (2002), ha permitido definir las manifestaciones clínicas, la anatomía patológica y las características radiológicas de los pacientes con NII. Los objetivos principales de esta declaración de consenso internacional consisten en estandarizar la clasificación de las NII y establecer una terminología común de definiciones y de criterios para el diagnóstico de la NII⁽³⁾.

Esta nueva clasificación de la NII engloba siete entidades clínicas radiológicas-anatomopatológicas: la fibrosis pulmonar idiopáti-

ca (FPI), la neumonía intersticial no específica (NINE), la neumonía organizativa criptogenética (NOC), la neumonía intersticial aguda (NIA), la neumonía intersticial usual (NIU), la neumonía intersticial descamativa (NID), la neumonía intersticial linfoidea (NIL) y, finalmente, la enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria (EPID-BR) (Tabla 3)⁽³⁾.

La característica fundamental de esta nueva clasificación internacional de consenso está en el abordaje multidisciplinar de la misma, presentando un enfoque clínico, radiológico y anatomopatológico integrado en la nueva clasificación, todo ello permite pensar que cons-

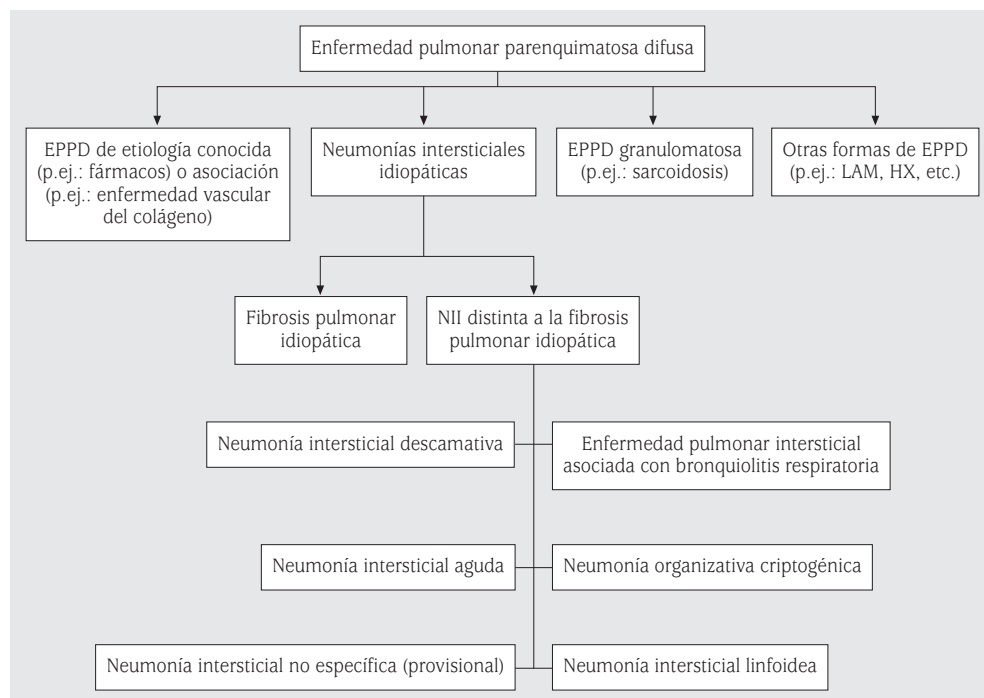


FIGURA 1. Las EPID comprenden enfermedades de etiologías conocidas (vasculares del colágeno, de origen ambiental o farmacológico) y de etiología desconocida. Estas últimas engloban las NII, las enfermedades pulmonares granulomatosas y otras formas de EPID (linfangioleiomiomatosis (LAM), la histiocitosis de células de Langerhans pulmonares/histiocitosis X y la neumonía eosinofílica. Entre las NII la diferenciación más importante debe realizarse entre la FPI y otras NII (NID, NIA, NINE, NOC, NIL y EPID-BR)⁽⁵⁾.

tituye un marco de trabajo para el futuro de estudio de estas entidades.

La clasificación de las enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas ATS-ERS (2002) comprende las enfermedades de etiología conocida y patologías de origen desconocido. Estas últimas engloban las NII, las enfermedades granulomatosas (p.ej.: sarcoidosis) y otras formas de enfermedad pulmonar intersticial (EPID), entre las que se incluyen: la linfangioleiomiomatosis (LAM), la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar-histiocitosis X (HX) y la neumonía eosinofílica. La diferenciación más relevante es la que se establece entre la FPI y otras NII, como la no específica (NINE), neumonía intersticial descamativa (NID), neumonía intersticial aguda (NIA), la neumonía organizada criptogénica (NOC), la neumonía intersticial linfocítica

(NIL) y la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa (BR-EPID)⁽⁵⁾ (Figs. 1 y 2).

CLÍNICA

Entre las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con EPID, es la disnea la más frecuente, habitualmente acompañada de tos y acentuada con el ejercicio. Conociendo la duración de la sintomatología esto nos puede dar una idea de la cronicidad de la enfermedad. En la anamnesis siempre es necesario preguntar por la existencia de una infección aguda actual, factores de riesgo para infecciones oportunistas y de tuberculosis, etc. También es necesario interrogar al paciente por sus antecedentes laborales próximos y lejanos, como profesiones con posible exposición al amianto (trabajos en astilleros, ferroviario, etc.),

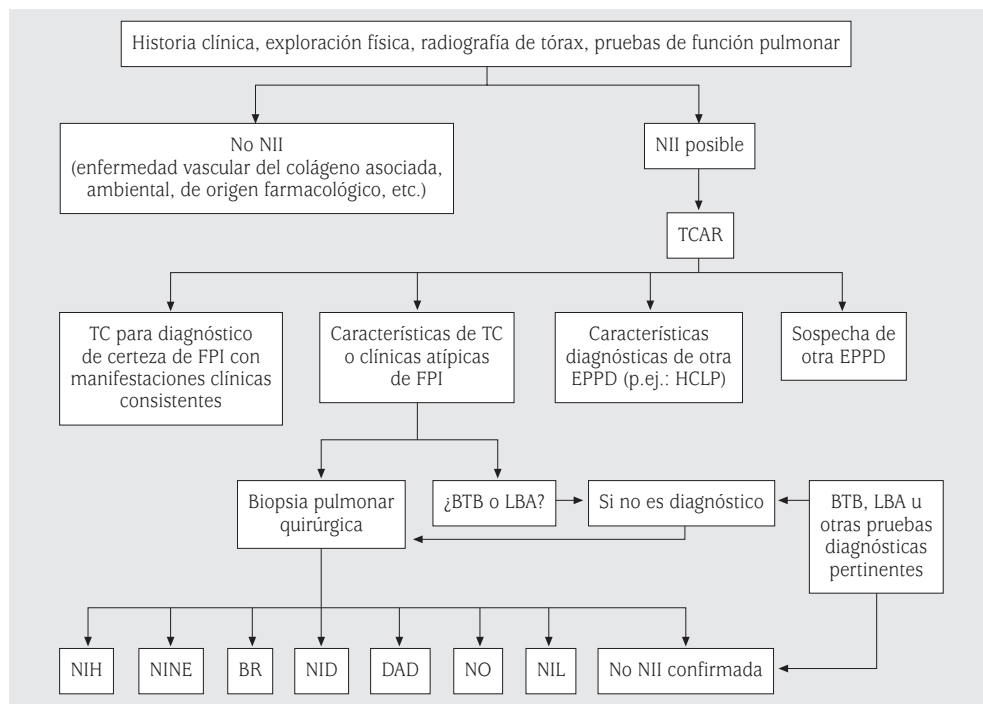


FIGURA 2. El proceso diagnóstico de las EPID se inicia con una evaluación clínica que engloba la historia clínica y exploración física, una radiografía de tórax y estudio funcional respiratorio. Con la información obtenida los pacientes pueden dividirse en dos grandes grupos: casos que no constituyen una NII de los que sí constituyen NII. En estos últimos el estudio debe completarse con una TCAR, que permite clasificar a los pacientes en cuatro categorías: 1) pacientes con sospecha de FPI; 2) los que presentan manifestaciones en el TCAR atípicas; 3) los que presentan un TCAR con características diagnósticas (HX); y 4) los que presentan otras formas de EPID. Posteriormente será necesario la realización de pruebas invasivas como una exploración broncoscópica con LBA y BTB. Si estos hallazgos no son concluyentes para el diagnóstico, puede requerirse una biopsia pulmonar quirúrgica.

detalles del servicio militar, ingesta de fármacos de forma continuada (amiodarona, nitrofurantoínas, etc.) y sustancias tóxicas (cocaína, crack, heroína, etc.) y constatar la presencia de enfermedades sistémicas (artritis reumatoide, esclerodermia, etc.).

En muchas ocasiones el interrogatorio irá dirigido ante un posible agente sospechoso, como puede ocurrir ante una neumonitis por hipersensibilidad (antígenos aviares, hongos en humidificadores, etc.) o, por el contrario, posible inhalación de agentes inorgánicos (neumoconiosis).

Siempre es aconsejable preguntar por la existencia de radiografías previas, que pueden

aportar información del origen, duración y cronicidad de la enfermedad⁽¹³⁻¹⁸⁾.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los pacientes suelen manifestar disnea y taquipnea con el esfuerzo, al igual que signos de cianosis o de cor pulmonale en las fases avanzadas de la enfermedad. Las acropaquias pueden estar presentes hasta en un 50 % de los pacientes con FPI, pero son raras en los pacientes con sarcoidosis, NH, etc. Los estertores crepitantes secos predominan en las bases pulmonares y son frecuentes en pacientes con FPI y asbestosis, pero infrecuentes en pacientes con sarcoidosis y NH.

EXPLORACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA

Las alteraciones fisiopatológicas de las EPID se caracterizan por presentar un patrón común en cuanto a la repercusión funcional pulmonar; su estudio y determinación tienen una gran utilidad en la clínica, como apoyo en el diagnóstico, estableciendo la severidad de la enfermedad y su pronóstico, a la vez que nos permiten monitorizar el curso evolutivo de la enfermedad^(19,20).

Las EPID originan alteraciones: a) en la mecánica ventilatoria con disminución de la distensibilidad pulmonar y de los volúmenes pulmonares estáticos; b) disminución de la difusión pulmonar; c) desequilibrios en la relación Ventilación/Perfusión (V/Q), junto a la existencia de shunt derecha-izquierda; d) disminución del tiempo de tránsito de la sangre que circula por el lecho capilar pulmonar; y e) alteraciones en el intercambio gaseoso con presencia de hipoxemia e incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno-P(A-a)O₂^(1,20).

Las EPID presentan una alteración fisiológica común, con presencia de defectos ventilatorios restrictivos acompañados de reducción de los volúmenes y capacidades pulmonares y conservación de los flujos aéreos. La distensibilidad pulmonar está disminuida, apreciándose una mayor presión de retracción elástica para un determinado volumen, junto a un incremento de la tensión superficial debido a las alteraciones del surfactante pulmonar^(1,21). Los volúmenes pulmonares estáticos determinados mediante pletismografía muestran una disminución de la capacidad pulmonar total (TLC), de la capacidad vital (CV), de la capacidad residual pulmonar (CRF) y del volumen residual (VR). Proporcionalmente la disminución de la CV en las EPID es mayor que el de la TLC, esto es debido a que la CRF y el VR están comparativamente menos reducidos. Asimismo, la relación VR/TLC está muy incrementada.

La pequeña vía aérea suele estar preservada en las EPID, pudiendo afectarse en el curso de algunas enfermedades como la sarcoi-

dosis, neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar, etc.

La difusión pulmonar (DL_{CO}) es una de las alteraciones más apreciables en estas enfermedades a consecuencia de la pérdida del lecho capilar pulmonar, del incremento del grosor de la barrera alveolo-capilar y reducción del volumen de sangre del capilar pulmonar. La DL_{CO} está muy disminuida y, en mayor medida, que el volumen alveolar y, por consiguiente, la transferencia del monóxido de carbono (KCO = DL_{CO}/Va) también está disminuida pero en menor cuantía. La DL_{CO} determinada en la EPID es la medida más sensible para el diagnóstico de estas enfermedades, ya que se ha demostrado que es el mejor predictor de la desaturación arterial de oxígeno^(1,21).

En las pruebas de esfuerzo, los pacientes con EPID muestran una tolerancia reducida al ejercicio a consecuencia de los múltiples factores anteriormente mencionados. La suma de todas estas alteraciones ocasiona un empeoramiento de la mecánica ventilatoria y una disminución de la eficacia del intercambio gaseoso, que impide que se alcance la ventilación requerida por el incremento metabólico que exige la realización del ejercicio^(1,21-25). Por exceder las dimensiones de este capítulo exponemos resumidamente en la siguiente tabla las principales alteraciones en el patrón de respuesta al ejercicio que puede ser observado en las EPID^(1,25) (Tabla 4).

Utilidad del estudio funcional respiratorio en el diagnóstico

Dependiendo del estado evolutivo de la enfermedad, las alteraciones funcionales respiratorias pueden presentar diferentes alteraciones. Es frecuente observar en estos pacientes una disociación entre las manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales, siendo frecuente la observación de casos con alteraciones radiológicas muy abigarradas que luego se acompañan de escasa repercusión funcional. Por el contrario, en un 10% de los casos, las alteraciones funcionales respiratorias pueden preceder a las manifestaciones radioló-

TABLA 4. Patrón de respuesta al ejercicio en la EPID

Prueba	Resultado
Consumo de oxígeno máximo (VO ₂ máx.)	Reducido
Reserva cardiaca	Normal o incrementado
Reserva respiratoria	Reducido
Frecuencia respiratoria	Aumentada
Volumen tidal/capacidad vital	Normal
Espacio muerto/volumen tidal	Normal
Ventilación minuto/producción de CO ₂	Aumentada
PaO ₂ y SatO ₂ de oxihemoglobina	Reducidas
Gradiente alveolo arterial de O ₂	Aumentado

Modificado de (1,25)

gicas de los pacientes con EPID. Esta disparidad que apreciamos en la clínica obliga a la necesidad de interpretar en conjunto las manifestaciones clínicas, junto a las alteraciones funcionales-radiológicas y anatomopatológicas para poder establecer el grado de severidad de los pacientes con EPID^(1,21-23).

Las manifestaciones funcionales de la EPID se caracterizan por presentar una disminución en los volúmenes pulmonares (CVF, VEF₁), con una relación VEF₁/CVF conservada. Una mayor alteración con disminución de la misma es posible apreciarla en la difusión pulmonar (DL_{CO}). En la gasometría arterial es apreciable una hipoxemia, con marcado incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno durante el ejercicio (Fig. 4).

En los casos iniciales o leves de EPID y en pacientes fumadores, los volúmenes pulmonares suelen estar preservados, pudiendo observarse también una alteración ventilatoria mixta. En estos casos las pruebas de esfuerzo pueden ser de utilidad al revelar una hipoxemia acentuada con el ejercicio y reducción de la DL_{CO}⁽²⁴⁾.

En la gasometría arterial es frecuente apreciar una hipoxemia leve, siendo en las fases más avanzadas de la enfermedad cuando se aprecia hipoxemia severa y es rara la presencia de hipercapnia⁽²³⁾.

Las pruebas de esfuerzo comprenden desde la realización de test mediante ciclo-ergometría, hasta pruebas más sencillas como el test de marcha de 6 y 10 minutos. En general la cicloergometría tiene una gran utilidad como prueba de investigación, siendo los tests de marcha los más utilizados en la práctica clínica, permitiéndonos valorar el grado de limitación funcional al esfuerzo, la distancia recorrida, la necesidad de uso de oxígeno con el esfuerzo y permitir la monitorización en el curso evolutivo de la enfermedad⁽²²⁾.

Utilidad en la evaluación de la gravedad

Entre los diferentes parámetros de función pulmonar utilizados, es la difusión pulmonar (DL_{CO}) la que mejor se correlaciona con la extensión de la alteración pulmonar estudiada en la TCAR. Cuando la DL_{CO} es menor del 70 %, existe una mayor probabilidad de desaturación durante el ejercicio. Si ésta aparece disminuida más del 50 %, existe un mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar y de hipoxemia con el ejercicio. El desarrollo de cor pulmonale es apreciable con DL_{CO} < 30 %. La desaturación con el ejercicio se correlaciona con la DL_{CO} en reposo en pacientes con EPID. Sin embargo resulta difícil predecir la desaturación con el ejercicio por los valores previos de la DL_{CO}^(1,22,25).

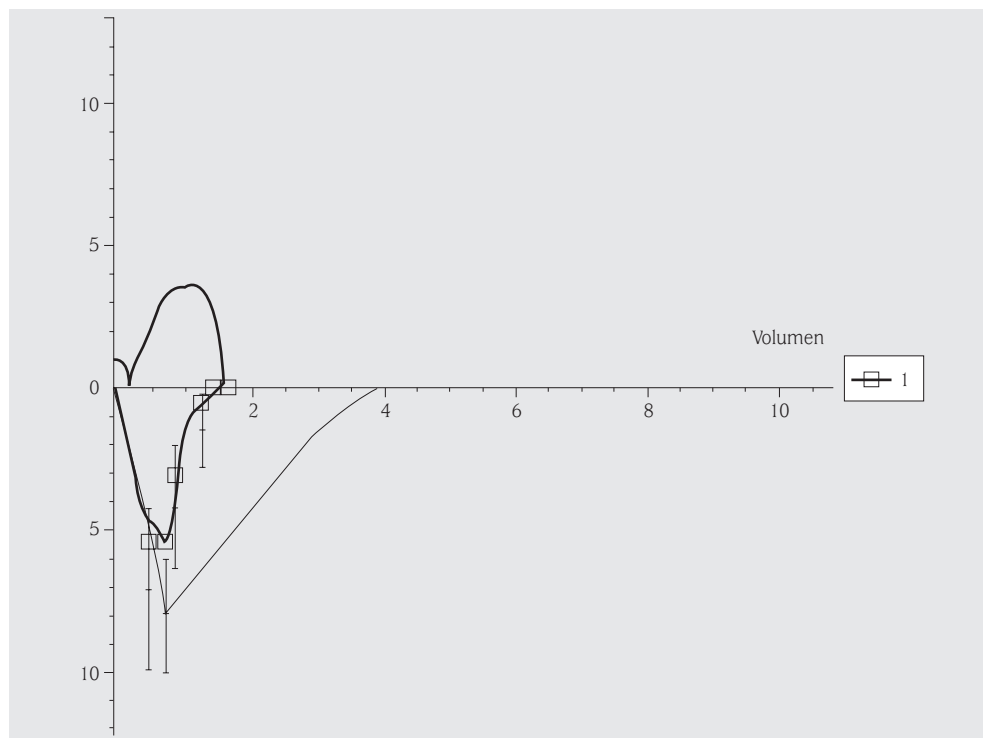


FIGURA 3. Espirometría y curva flujo-volumen en paciente con fibrosis pulmonar y alteración ventilatoria restrictiva.

En pacientes con FPI, han sido desarrolladas por algunos autores escalas pronósticas que incorporan parámetros como: la edad, hallazgos clínicos, radiológicos y fisiológicos (escala CRP); constituyen un método objetivo para monitorizar el curso de la enfermedad, habiéndose demostrado que éstas presentan una buena correlación con la extensión de la fibrosis^(23,25,26).

Utilidad en el pronóstico

Los parámetros de función pulmonar tienen un valor limitado en cuanto a su predicción pronóstica de la enfermedad y de su respuesta al tratamiento. Los parámetros más utilizados han sido la CVF y la DL_{CO}; cuando éstas están muy alteradas se asocian a una elevada mortalidad en los pacientes. No existe un consenso en determinar el valor umbral de la CVF que permita establecer una mayor mor-

talidad. Para la mayor parte de los autores una CVF < 60% del predicho, acompañada de una reducción de la misma de más de un 10% en un año, son valores asociados con una mayor mortalidad.

De igual manera, las alteraciones en la DL_{CO} se han asociado con una peor supervivencia, sin estar perfectamente definido el punto de corte que delimita una mayor mortalidad, aunque existe una mayor unanimidad en que una disminución de la DL_{CO} superior a un 20% en un año, incrementa la mortalidad en los pacientes⁽²⁵⁾.

Autores como Xaubet y cols. comprobaron que la extensión radiológica estudiada mediante TCAR se correlacionaba con los cambios observados en la CVF y DL_{CO}⁽²⁷⁾.

Otros parámetros, como la determinación de la TLC y la relación del VEF₁/CVF, han sido estudiados como predictivos del pronóstico y de la supervivencia⁽²²⁾.

Utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento

Los parámetros funcionales más utilizados en la evaluación de la severidad y en el seguimiento de los pacientes con EPID son la CVP, DL_{CO} , el gradiente alveolo-arterial de oxígeno y últimamente existen cada vez más recomendaciones para utilizar el test de marcha de 6 minutos. Las pruebas de función pulmonar tienen un valor inestimable en la monitorización de la enfermedad y para conocer y estimar la respuesta al tratamiento, pero su correlación con los cambios histológicos son limitados^(1,25).

Las recomendaciones de la ATS establecen la utilidad en determinar los volúmenes pulmonares, la DL_{CO} , gasometría arterial en reposo y pruebas de esfuerzo con medición del intercambio de gases. La mejoría clínica viene definida por un aumento mayor o igual del 10% en la TLC y CV, y del 15% de la DL_{CO} y de más de 4 mm de incremento en la $SatO_2$ o la PaO_2 en la prueba de esfuerzo⁽⁵⁾.

Las escalas que incluyen la utilización de parámetros clínicos, funcionales y radiológicos presentan una mejor exactitud en la evaluación y respuesta al tratamiento. Aun no habiéndose establecido un consenso en la periodicidad del control y evaluación de los pacientes, algunos autores aconsejan realizar los seguimientos cada 3-4 meses o incluso menos si los cambios clínicos en los pacientes así lo aconsejan^(1,26).

RADIOLOGÍA

El estudio mediante tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR) y en los últimos años con el TC helicoidal y multicorte ha sido uno de las grandes aportaciones radiológicas en el diagnóstico de estas enfermedades. La sospecha clínica y la radiológica de estas entidades puede ser confirmada en la TCAR, siendo aconsejable que su interpretación se realice por radiólogos especializados en esta patología y en colaboración con neumólogos clínicos⁽⁵⁾.

Un aspecto de gran interés en la interpretación inicial de los estudios con TCAR es la

necesidad de establecer una diferenciación entre la presencia de una entidad con un patrón típico fibrosante (FPI-NIU) o no fibrosante. En más del 50% de los casos con sospecha de FPI, la presencia de una clínica típica y de un TCAR identificado por expertos radiólogos puede ser suficiente para establecer un diagnóstico de FPI, sobre todo en casos en los que exista una contraindicación para la realización de una biopsia pulmonar quirúrgica⁽⁵⁾.

La TCAR puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de EPID (NII, sarcoidosis, HX, proteinosis alveolar, linfangioleiomiomatosis, etc.). Sugiriendo según los patrones radiológicos obtenidos posibles entidades diagnósticas. Asimismo su contribución es fundamental para determinar la localización de los territorios pulmonares más afectados en caso de precisarse una biopsia pulmonar quirúrgica.

Las manifestaciones típicas de la FPI en el TCAR están basadas en hallazgos de afectación predominantemente bilateral, basal y de localización subpleural, con afectación intersticial y lesiones quísticas y bronquiectasias de tracción. Las anormalidades disminuyen desde las bases hasta los vértices pulmonares. La presencia de un patrón de consolidación, nódulos, etc., son infrecuentes en la FPI-NIU. Cuando los estudios revelan estos hallazgos el diagnóstico de FPI-NIU se aproxima correctamente al 90% de los casos. Por el contrario, si los hallazgos en el TCAR son atípicos, como ocurre en presencia (afectación predominante en los lóbulos superiores, distribución peribroncovascular, patrón en vidrio deslustrado, micronodular, etc.), junto a manifestaciones clínicas atípicas, afectación en persona joven, historia clínica no concluyente y manifestaciones de linfocitosis en el LBA, es en estos casos donde es necesario recurrir a la biopsia pulmonar⁽²⁸⁻⁴⁰⁾ (Figs. 4 y 5).

FIBROBRONCOSCOPIA

La fibrobroncoscopia (FB) ha sido ampliamente utilizada en el estudio diagnóstico de las EPID. A través de las diferentes técnicas



FIGURA 4. TACAR en paciente con fibrosis pulmonar idiopática en fase avanzada (pulmón en panel) con lesiones de predominio subpleural.

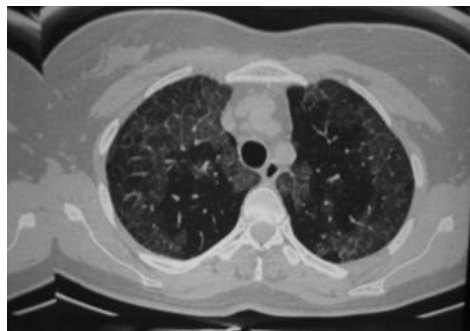


FIGURA 5. Afectación pulmonar intersticial difusa bilateral con un patrón en vidrio deslustrado y distribución en mosaico, en paciente con neumonitis por hipersensibilidad.

que se pueden realizar como el lavado broncoalveolar (LBA), la biopsia bronquial (BB) y la biopsia transbronquial (BTB), etc., es posible obtener el diagnóstico en no pocas EPID. En el reciente estudio epidemiológico de EPID - MADRID, las técnicas de FB como el LBA y la BTB se realizaron en un (65-70%) de todos los pacientes⁽⁴⁾.

Seguidamente exponemos, de forma resumida, los aspectos de mayor interés aplicados al estudio de estas enfermedades.

Lavado broncoalveolar

El LBA ha sido ampliamente utilizado en el estudio de las EPID. El estudio de la celularidad obtenida permite un mejor conocimiento de la afectación existente en el espacio alveolointersticial, siendo la información obtenida de un valor generalmente orientativo en el diagnóstico, mientras que en otras ocasiones éste presenta valor diagnóstico (Tabla 5). En las EPID la celularidad del LBA se caracteriza por un incremento en el número total de células y alteraciones en la distribución del porcentaje de una o de varias de las células observadas. Clásicamente, se diferencian distintos tipos de alveolitis, según el tipo de células observadas y cuyo porcentaje esté alterado de forma predominante. Estas distintas alveolitis se corresponden con diferentes neumopatías; así, la alveolitis neutrofílica suele encontrarse en la

fibrosis pulmonar idiopática o secundaria; la alveolitis linfocítica se encuentra en las enfermedades granulomatosas y la alveolitis eosinofílica en las eosinofilia pulmonares. El estudio de la celularidad de las EPID mediante LBA, debe acompañarse de la determinación de citoquinas y de subpoblaciones linfocitarias, al proporcionar una mayor información para el diagnóstico. En personas sanas el cociente linfocitario (linfocitos T) CD4/CD8 en el LBA es similar al de sangre periférica (1,6-1,8). En la siguiente (Tabla 6) exponemos las principales alteraciones registradas en el LBA de las EPID, así como los principales hallazgos observados en las subpoblaciones linfocitarias del LBA en estas enfermedades^(1,13,44-49).

Biopsia bronquial (BB)

La BB tiene escasa rentabilidad diagnóstica en pacientes con EPID, excepto en algunos pacientes con enfermedades granulomatosas y afectación endobronquial (inflamación, nodularidad, hipervascularización, etc.); en estos casos algunos autores han comunicado buenos resultados mediante la realización de BB y lavado broncoalveolar, con rendimientos positivos superiores al 50%⁽⁵⁰⁾.

Biopsia transbronquial (BTB)

Desde la introducción de la BTB por Howard Andersen en 1963 y posteriormente

TABLA 5. Valor diagnóstico del LBA en la EPID

Enfermedades en las que el LBA posee un valor diagnóstico

Proteinosis alveolar

Material proteináceo PAS (+) y *alcian blue* (-)

Cuerpos lamelares en microscopia electrónica (ME)

Granulomatosis de células de Langerhans

Células CD 1 (+) > 5%

Gránulos de Birbeck en ME

Eosinofiliás pulmonares

Eosinofilia

Enfermedades en las que el LBA posee un valor orientativo para el diagnóstico

Sarcoidosis

Linfocitos

Cociente linfocitario T (CD4/CD8 > 3,5)

Neumonitis por hipersensibilidad (NH)

Linfocitosis y mastocitosis

Inversión del cociente linfocitario T (CD4/CD8)

Linfocitos con fenotipo CD3(+), CD8(+), CD56(+), CD57(+), CD16(-)

Fibrosis pulmonar idiopática

Neutrofilia con o sin eosinofilia

Asbestosis

Neutrofilia con o sin eosinofilia

Cuerpos de asbesto

Neumonitis inducida por fármacos

Fórmula variable

Inversión del cociente linfocitario T (CD4/CD8)

Neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria/enfermedad intersticial

Macrófagos hiperpigmentados

Neumonía intersticial aguda

Neutrofilia, neumocitos tipo II atípicos

Fragmentos de membranas hialinas

(1) *Modificada de Ruiz MA, Xaubet A, Ancochea J.*

desarrollada por Levin en 1974 y Zavala en 1975, esta técnica es de gran utilidad en el diagnóstico de algunas EPID⁽⁵¹⁻⁵⁶⁾.

En las enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, beriliosis, etc., es donde esta técnica proporciona una gran rentabilidad diag-

TABLA 6. Estudio de las subpoblaciones linfocitarias en la valoración del lavado broncoalveolar con linfocitosis

CD4/CD8 aumentado	CD4/CD8 disminuido
Sarcoidosis	Neumonitis por hipersensibilidad
Beriliosis	Neumonitis por fármacos
Asbestosis	NOC
Artritis reumatoide	Silicosis
Otras enf. granulomatosas	Linfangitis carcinomatosa
	Infección por VIH

nóstica. Su rendimiento se aproxima al 90% si se observan infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax o TC y si se toman de 4-6 biopsias transbronquiales. Diversas publicaciones sugieren que el rendimiento con esta técnica se aproxima al 50% en pacientes con radiografía de tórax en fase I, y disminuye en ausencia de afectación del parénquima pulmonar⁽⁵⁷⁾.

En las NII, la BTB puede ser de utilidad diagnóstica en entidades como la NOC, NH, enfermedad de células de Langerhans (HX), neumonía eosinófila y proteinosis alveolar^(2,15,49,58,59).

El reciente Consenso Internacional establece entre los criterios diagnósticos de FPI, la obtención junto a otros parámetros de una BTB y LBA que permita la exclusión de otras entidades con diagnóstico alternativo; sus resultados pueden tener utilidad diagnóstica junto a otros parámetros (clínico, funcionales y radiológicos), en ausencia de una biopsia pulmonar abierta⁽²⁾.

BIOPSIA PULMONAR QUIRÚRGICA

El reciente documento de consenso internacional (ATS-ERS) (2002) en enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas establece como una de las principales recomendaciones la necesidad de disponer de un patrón histopatológico de diagnóstico que permita identificar la FPI del resto de entidades (NIA, NOC, NID, EPID-BR, NID y NINE). Para la obtención del diagnóstico definitivo se recomienda la realización de una biopsia

pulmonar quirúrgica en la mayoría de los pacientes, en especial en aquellos en los que se sospecha FPI y en los que se evidencian características clínicas, fisiológicas o radiológicas que no son características de FPI y que carecen de contraindicaciones para la cirugía. El principal objetivo es distinguir la NIU de otros subgrupos de NII que se caracterizan por presentar una mejor respuesta al tratamiento⁽²⁾.

Como todos ya conocemos, la biopsia pulmonar quirúrgica puede realizarse a través de una minitoracotomía pulmonar o a través de una videotoracoscopia, técnica esta última preferida en los últimos años en el diagnóstico de las EPID, por ser menos invasiva y molesta para el paciente, con menor morbimortalidad y coste y proporcionar al paciente más pronta recuperación. Existen numerosas publicaciones comparando ambas técnicas en el diagnóstico de las NII y otras enfermedades pulmonares intersticiales⁽⁶⁰⁻⁶⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz MA, Xaubet A, Ancochea J. Enfermedades intersticiales. En: Casan P, García Río F, Gea J, eds. Fisiología y Biología Respiratorias. Madrid: 2007; p. 417-42.
2. European Lung White Book. European Respiratory Society And European Lung Foundation. The first Comprehensive Survey on Respiratory Health in Europe 2003.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus Classification Of The Idiopathic

- Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 227-304.
4. Linares MJ, Jareño J, Almonacid C, Casanova A, Flandes J, Juretschke MA, et al. Interstitial Lung Diseases Incidence in Guadalajara and Madrid Community. XVII European Respiratory Society. Annual Congress. Stockholm 2007 (Sweden).
 5. 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.
 6. López Campos JL, Rodríguez Becerra E, on behalf of the Neumosur Task Group. Registry of interstitial lung diseases. Incidence of interstitial lung diseases, in the south of Spain 1998-2000: the RENIA study. *Eur J Epidemiol.* 2004; 19: 155-61.
 7. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *Br Med J.* 1990; 301: 1015-21.
 8. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 967-72.
 9. Ancochea J. Enfermedades pulmonares intersticiales. En: Álvarez-Sala JL, Celli B, Torres A. RDSAP - Respiratory Diseases Tesys SA; 2006.
 10. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. En: Simon M, Potchen EJ, LeMay M, eds. *Frontiers of pulmonary radiology.* 1ª edición. New York: Grune&Stratton; 1969. p. 102-41.
 11. Katzenstein A-LA. Katzenstein and Askin's surgical pathology of nonneoplastic lung disease. Philadelphia: WB Saunders; 1997.
 12. Müller NL, Colby TV. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. *Radiographics.* 1997; 17: 1016-22.
 13. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39: 580-600.
 14. Britton JR, Evans A. Enfermedades difusas del pulmón. Enfoque diagnóstico. En: Albert R, Shapiro S, Jett J, eds. *Tratado de Neumología.* Madrid: Editorial Harcourt; 2001.
 15. Jareño J, Villegas F, Gallego V, Roig F, Rodero A, Callol L. Cryptogenic Organizing Pneumonia in Spain. Study of 309 patients (1985-2002). XIV European Respiratory Congress. 4 - 8 September. Glasgow 2004, Scotland, UK: ERJ supplement; 2004.
 16. Swigris J, Kuschner W, Kelsey J, Gould M. Fibrosis pulmonar idiopática. Retos y oportunidades para el médico y el investigador. *Chest.* 2005; 127: 275-83.
 17. Devries J, Kessels B, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2001; 17: 954-61.
 18. Martínez T, Pereira C, Dos Santos M, et al. Evaluation of the short-form 36 items questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2000; 117: 1627-32.
 19. Sanchis J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Espirometría forzada. Recomendaciones SEPAR. Barcelona: Doyma SA; 1998. p. 1-18.
 20. Alhamad EH, Lynch JP, Martínez FP. Pulmonary functions test in interstitial lung disease: what role do they have? *Clin Chest Med.* 2001; 22: 715-50.
 21. O'Donnell DE, Fitzpatrick MF. Physiological of Interstitial Lung disease. En: Schwartz MI, Talmadge KE, eds. *Interstitial Lung disease.* London: DC Decker. Inc; 2003. p. 54-71.
 22. Martínez FJ, Lynch III JP. Role of physiological assessment in usual interstitial pneumonia. En: Lynch III JP, ed. *Idiopathic pulmonary fibrosis.* New York: Marcel Dekker Inc; 2004. p. 137-55.
 23. Flaherty KR, Martínez FJ. The role of pulmonary function testing in pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2000; 6: 404-10.
 24. Boros PW, Franczuk M, Wesolowski S. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung diseases patients. *Spirometry in interstitial lung disease patients.* *Respiration.* 2004; 71: 374-9.
 25. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration.* 2004; 71: 209-13.
 26. Cherniack RM, Colby TV, Flint A, et al. Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 1180-8.
 27. Xaubet A, Agusti C, Luburich P, et al. Pulmonary function tests and CT in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 431-6.
 28. Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, Hansell DM, et al. Glossary of terms for CT of the lungs:

- recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology*. 1996; 200: 327-31.
29. Grenier P, Valeyre D, Cruzel P, et al. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology*. 1991; 179: 123-32.
 30. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, et al. Comparison on high resolution CT findings of sarcoidosis, lymphoma, and lymphagitic carcinoma: is there any difference of involved interstitium? *J Comput Assist Tomogr*. 1999; 23: 374-9.
 31. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Muller NL, et al. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Roentgenol*. 1995; 165: 807-11.
 32. Bonelli FS, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Accuracy of high resolution CT in diagnosing lung diseases. *Am J Roentgenol*. 1998; 170: 1507-12.
 33. Lee KN, Levin DL, Webb WR, et al. Pulmonary alveolar proteinosis high resolution CT, chest radiographic and functional correlations. *Chest*. 1997; 111: 989-95.
 34. Muller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. CT features in 14 patients. *Am J Roentgenol*. 1990; 154: 983-7.
 35. Nishimura K, Izumi T, Kitaichi M, Nagai S, et al. The diagnosis accuracy of high-resolution computed tomography in diffuse infiltrative lung diseases. *Chest*. 1993; 104: 1149-55.
 36. Muller NL, Guerry-Force ML, Staples, et al. Differential diagnosis of bronchiolitis with organizing pneumonia and usual interstitial pneumonia: clinical, functional, and radiologic findings. *Radiology*. 1987; 162: 151-6.
 37. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thinsection CT in 129 patients. *Radiology*. 1999; 211: 555-60.
 38. Akira M, Inoue G, Yamamoto S, Sakatani M. Non-specific interstitial pneumonia: findings on sequential CT scans of nine patients. *Thorax*. 2000; 55: 854-9.
 39. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax*. 2003; 58: 143-8.
 40. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology*. 2000; 217: 701-5.
 41. Flaherty KR, Munford J, Murray S, et al. Prognosis implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Crit Care Med*. 2003; 168: 543-8.
 42. Havic YS, Breuer R, Svirni S, et al. CT-guided biopsy of peripheral lung lesions associated with BOOP. *Eur J Med Res*. 1997; 2: 44-6.
 43. Swigris J, Kushner W, Kelsey J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005; 127: 275-83.
 44. Castella J, Ancochea J, Llorente JL, Puzo C, Sanchís J, Sueiro A, Xaubet A. Lavado broncoalveolar. Recomendaciones SEPAR. Barcelona: Doyma SA; 1998. p. 79-100.
 45. Pérez JL, Ancochea J. El lavado broncoalveolar en la enfermedad pulmonar alveolointersticial difusa no infecciosa. *Actualizaciones SEPAR* 1995; 1: 187-236.
 46. Haslam PL, Baughmann RP. Guidelines for measurement of acellular components and recommendations for standardization of BAL. Report of the European Respiratory Society Task Force. *ERJ*. 1999; 9: 66.
 47. Verstraeten A, Demets M, Verwilghen J, et al. Predictive value of bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 1990; 98: 560-7.
 48. Boomars KA, Wagenaar SS, Mulder PG, et al. Relationship between cells obtained by bronchoalveolar lavage and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 1995; 50: 1087-92.
 49. Jareño J, Zamora E, Chillón MJ, Pérez E, Villegas F, Forníes E, Callol L. Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa idiopática. Utilidad y rentabilidad de técnicas y procedimientos diagnósticos en una serie de 20 pacientes. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 63-8.
 50. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, Muller J. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2003; 21(3): 407-413
 51. De Miguel E. La biopsia transbronquial: ¿una técnica pasada de moda? *Rev Patol Respir*. 2005; 8 (3): 281-2.
 52. Andersen HA, Fontana RS, Harrison EG Jr. Transbronchoscopic lung biopsy in diffuse lung disease. *Dis Chest* 1965; 48: 187-92.
 53. McDouglas JC, Corteses DA. Bronchoscopic lung biopsy. En: *Bronchoscopy*. Prakash UBS, editor. New York: Raven Press Ltd; 1994. p. 141-6.

54. Andersen HA, Fontana RS. Transbronchial lung biopsy for diffuse pulmonary diseases: technique and results in 450 cases. *Chest*. 1972; 62: 125-8.
55. Levin DC, Wicks AB, Ellis JH. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope. *Am Rev Res Dis* 1974; 110: 4-12.
56. Zavala DC. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: Techniques and results of biopsy in 600 patients. *Chest*. 1975; 68: 12-9.
57. Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 98: 298-300.
58. Poletti V, Cazatto S, Minicuci N, Zompatori M, Burzi M, Sciattoni ML. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J*. 1996; 9: 2513-6.
59. Cordier JF. Neumonía organizante criptogénica. *Eur Respir J*. 2006; 28: 422-46.
60. Katzenstein AL, Zisman D, Litzky L et al. Usual interstitial pneumonia: histological study of biopsy and explant specimens. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 1567-77.
61. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 193-6.
62. Monaghan H, Wells A, Colby T, Du Bois R, Hansell D, Nicholson A. Prognostic implications in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest*. 2004; 125: 522-6.
63. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2002; 19: 275-83.
64. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1722-7.
65. Lewis RJ, Cacavalle RJ, Sisler GE. One hundred consecutive patients undergoing video-assisted thoracic operations. *Ann Thorac Surg*. 1992; 54: 421-6.