

# OTRAS NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS (NII)

Javier Gaudó Navarro, Antonio Sueiro Bendito

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo heterogéneo de entidades patológicas de etiología variada –de causa conocida en una tercera parte de ellas–, que comparten una serie de manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales parecidas. Las principales alteraciones anatomopatológicas que se observan en ellas afectan primordialmente a las estructuras alveolointersticiales y, ocasionalmente, a las pequeñas vías aéreas, así como al lecho vascular pulmonar<sup>(1)</sup>.

Dentro del grupo de enfermedades (EPID) se agrupan básicamente tres grupos de procesos: los de *causa conocida o asociados a entidades clínicas bien establecidas* (enfermedades del colágeno, neumoconiosis, fármacos, radiaciones, etc.); *los primarios o asociados a otras enfermedades no bien definidas* (sarcoïdosis, histiocitosis X-granulomatosis de células de Langerhans, amiloidosis, etc.); y, finalmente, los *idiopáticos*, con una clínica e histología bien definidas, y que serán objeto del presente capítulo (Tabla 1).

La primera clasificación morfológica de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) fue propuesta por *Averill Liebow y Carrington*<sup>(2)</sup> en 1969. Posteriormente, más de un cuarto de siglo después, *Katzenstein y Myers* (Tablas 2 y 3) revisaron la actual clasificación existente, introduciendo un nuevo término de “neumonía intersticial no específica” (NINE), donde incluían a un grupo de pacientes con características morfológicas diferentes a la de los grupos ya establecidos y que, además, tenían un curso clínico claramente más favorable que el de la neumonía intersticial usual<sup>(3,4)</sup>.

En el año 2002 se alcanzó un nuevo Consenso entre clínicos, radiólogos y patólogos de la *American Thoracic Society/European Respiratory Society*<sup>(5)</sup>, unificando las definiciones y los criterios diagnósticos de las NII. El cambio más significativo se centró en que la definición de cada entidad exigía un abordaje multidisciplinar, basándose en criterios clínicos, radiológicos (TACAR torácico) y anatomopatológicos, mejorándose notablemente, de esta forma, la inevitable variabilidad interobservador<sup>(6-9)</sup>.

A pesar del amplio consenso alcanzado, continúa habiendo entidades de las que no disponemos de una definición clara, y también de otras no incluidas, que se describieron posteriormente, como la “*neumonía intersticial bronquiocéntrica idiopática*” (fibrosis centrolobular, fibrosis pulmonar intersticial centrada en las vías aéreas y neumonía intersticial bronquiocéntrica idiopática), quedando pendiente su posicionamiento en la futura clasificación de las EPID, pues todavía no se hallan completamente definidas en la actualidad<sup>(10-15)</sup>.

Finalmente *Leslie et al.*<sup>(14)</sup> plantearon una útil clasificación de todos estos procesos en la práctica clínica diaria, definiendo seis patrones morfológicos, y valorando en cada uno de ellos los distintos diagnósticos diferenciales posibles, según el tipo de células inflamatorias, clase de estructuras afectadas, afectación pleural asociada, así como por el tipo de fibrosis y otra serie de datos anatomopatológicos.

En el presente capítulo se analiza el citado Consenso de la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society*, referente a las neumonías intersticiales idiopáticas, excluyéndose la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)/neumonía intersticial usual (NIU) que, aunque incluida

**TABLA 1.** Clasificación de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID)

**Neumonías intersticiales idiopáticas (NII)**

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

**De causa conocida o asociada**

- Asociadas a enfermedades del colágeno
- Causadas por polvos inorgánicos (neumoconiosis)
- Inducidas por fármacos y radioterapia
- Causadas por polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas)
- Asociadas a enfermedades hereditarias (Enf. de Hermansky Pudlak, otras)

**Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos**

- Sarcoidosis
- Proteinosis alveolar
- Microlitiasis alveolar
- Linfangioleiomiomatosis
- Eosinofilia pulmonares
- Histiocitosis X (granulomatosis de células de Langerhans)
- Amiloidosis
- Otras EPID

en este grupo de NII, será objeto de una exposición detallada en otro capítulo específico<sup>(15-17)</sup>.

**NEUMONÍA INTERSTICIAL NO ESPECÍFICA (NINE)**

No existe absoluta certeza sobre si la neumonía intersticial no específica (NINE) es una entidad en sí misma, pero su reconocimiento y separación de la FPI/NIU en 1994 han tenido un impacto importante en el conocimiento de las NII. Corresponde al 14-36 % de las fibrosis pulmonares diagnosticadas antes de considerarse separadamente de la FPI. Hasta un 60 % de los casos son idiopáticos, mientras que también puede estar asociada fundamentalmente a algunas conectivopatías –como la esclerosis sistémica o

la dermatomiositis–, y a otros procesos como la alveolitis alérgica extrínseca, ciertos fármacos, la infección por VIH, y antecedente de Síndrome del Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). La aparición de la enfermedad puede ser insidiosa o subaguda, con tos y disnea de esfuerzo. La mitad de los pacientes presentan síntomas sistémicos, tales como astenia, fiebre, disminución de peso y –hasta un tercio de ellos– acropaquias. El lavado broncoalveolar (LBA) es variable y no resulta diagnóstico, mostrando una linfocitosis en la mitad de los casos y un cociente CD4/CD8 disminuido. Las pruebas de función respiratoria son normales en el 14 % de los pacientes, observándose un patrón espirométrico restrictivo puro en la práctica totalidad del resto.

**TABLA 2.** Clasificación de Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII) (Consenso internacional ATS/ERS 2002)

<b>Patrón histológico ATS/ERS 2002</b>	<b>Diagnóstico clínico-radiológico-patológico ATS/ERS 2002</b>
Neumonía intersticial usual (NIU)	Fibrosis pulmonar idiopática/alveolitis fibrosante criptogénica (FPI)
Neumonía intersticial no específica Patrón celular/fibrosante	Neumonía intersticial no específica (NINE)
Neumonía en organización Daño alveolar difuso	Neumonía en organización criptogénica (NOC) Neumonía intersticial aguda (NIA)
Bronquiolitis respiratoria	Bronquiolitis respiratoria/enfermedad intersticial de pulmón (BR-EPI)
Neumonía intersticial descamativa	Neumonía intersticial descamativa (NID)
Neumonía intersticial linfocítica	Neumonía intersticial linfocítica (NIL)
Neumonía intersticial inclasificable	

**TABLA 3.** Clasificación de Liebow (1975) y clasificación de Katzenstein modificada (1997)

<b>Liebow 1975</b>	<b>Katzenstein 1997</b>
NIU neumonía intersticial usual	NIU neumonía intersticial usual
NID neumonía intersticial descamativa	NID/BR/EPI neumonía intersticial descamativa/ bronquiolitis respiratoria- enfermedad de pulmón intersticial
BO/NI bronquiolitis obliterante neumonía intersticial	NIA neumonía intersticial aguda
NIL neumonía intersticial linfocítica	NINE neumonía intersticial no específica
NICG neumonía intersticial de células gigantes	

La radiografía de tórax y la Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución (TACAR) –ambas pruebas, también inespecíficas y no diagnósticas– muestran generalmente una ausencia de panalización, predominando las imágenes de opacidades en “vidrio deslustrado”, generalmente bilaterales, con una distribución subpleural y asociadas a pérdida de volumen de los lóbulos inferiores. También pueden estar presentes imágenes reticulares, de distribución simétrica y basal. En ocasiones, los hallazgos de la TACAR pueden ser indistinguibles de los de la FPI.

El diagnóstico de esta entidad ha de incluir la realización de una biopsia pulmonar, que a menudo muestra a nivel microscópico que las lesiones se encuentran en un mismo estadio.

Si la biopsia objetiva áreas de neumonía intersticial usual se clasificará como fibrosis intersticial idiopática. En algunos casos se han observado lesiones de NIU y de NINE en un mismo paciente, lo que ha sugerido a algunos autores la consideración de la NINE como una lesión precursora de la NIU. Según los hallazgos anatomopatológicos, se distinguen tres grupos de NINE: grupo I: predominio de inflamación; grupo II: grado de inflamación y fibrosis similar; y grupo III: predominio de fibrosis.

Un gran número de pacientes, sobre todo los que tienen la forma inflamatoria-celular, responden al tratamiento con corticoides, que constituyen el pilar del tratamiento. El Consenso ERS/ATS recomienda la utilización de prednisona o equivalente, por vía oral a la dosis de 1

mg/kg de peso/día (máximo, 80 mg), durante al menos 1 mes, que se disminuirá a razón de 10 mg cada 15 días, hasta alcanzar la dosis de 20 mg/día. Esta dosis se mantendrá 2 semanas y posteriormente se disminuirá de forma progresiva hasta 5-10 mg/día a días alternos, que se mantendrán hasta la resolución/estabilización clínica-radiológica-funcional respiratoria. En los casos de ausencia de respuesta a los glucocorticoides, se puede considerar la adición de azatioprina, a las mismas dosis estándar que las utilizadas en la FPI (2-3 mg/kg peso/día, alcanzando una dosis máxima de 150 mg/día).

El pronóstico en su conjunto es mejor que el de la fibrosis pulmonar idiopática. La supervivencia a los 10 años en las formas celulares alcanza el 100%. La forma fibrosante tiene una supervivencia a los 5 y 10 años del 90 y 35%, respectivamente, frente al 43 y 15% de la FPI, dependiendo de las series consultadas<sup>(18-23)</sup>.

### **NEUMONÍA ORGANIZADA CRIPTOGENÉTICA (NOC)**

Su principal característica anatomopatológica, como su nombre indica, es el de una neumonía organizada, en la que no siempre está presente la bronquiolitis obliterante, motivo por el que han de abandonarse definiciones previas como “bronquiolitis obliterante con neumonía organizada” (BONO). Puede ser idiopática o asociada a conectivopatías, infecciones, fármacos, radioterapia, etc.

Aunque en algunos casos el inicio es agudo con insuficiencia respiratoria grave, generalmente el inicio de la enfermedad suele ser subagudo, con tos, disnea progresiva y, a menudo, con fiebre. Este hecho puede motivar su confusión con infecciones respiratorias. También puede estar presente cierto grado de astenia y moderada pérdida de peso. En general, evoluciona en semanas o meses, y su pronóstico es favorable. Las pruebas de función respiratoria tienen un patrón restrictivo de leve a moderado. En los casos típicos la radiografía de tórax y la TACAR evidencian opacidades nodulares múltiples unilaterales-bilaterales, o bien consolidación de espacios aéreos de distribución subpleural o peri-

bronquiolar, de predominio basal, que característicamente pueden migrar o recidivar.

En otras ocasiones hay una imagen única más o menos nodular, e incluso hay pacientes con un patrón infiltrativo con pequeñas opacidades alveolares. En el LBA hay linfocitosis marcada del 20 al 40% con disminución del cociente CD4/CD8, a veces con neutrofilia y/o eosinofilia (menor del 25%).

El diagnóstico exige por lo tanto un cuadro clínico-radiológico compatible y la demostración histológica de neumonía organizada en las muestras biopsia pulmonar, bien transbronquial o quirúrgica, con los hallazgos del LBA que orientan a esta entidad.

El cuadro morfológico es el de una reparación tisular inespecífica con ocupación de espacios aéreos distales por yemas de tejido fibroinflamatorio laxo que se extiende de un alvéolo a otro a través de los poros de Kohn y Lambert, ocasionando una distribución de la afectación parcheada en torno a pequeñas vías aéreas. Deben buscarse microabscesos de eosinófilos y microgranulomas para descartar una neumonía eosinófila y una neumonitis por hipersensibilidad, respectivamente.

La evolución es buena, con respuesta rápida a los corticoides en el 80% de los pacientes, aunque la recidiva es habitual al disminuir la dosis –entre 50-60% de los pacientes presentan recidivas de la enfermedad, habitualmente 6-12 meses después del inicio del tratamiento cuando la dosis de glucocorticoides suele ser  $\leq 10$  mg–. Las recidivas no alteran el pronóstico, y algunos casos pueden evolucionar a fibrosis.

En aquellos casos en los que no exista respuesta al tratamiento, o bien exista la necesidad de un tratamiento prolongado con glucocorticoides, podría añadirse azatioprina, a las mismas dosis que las utilizadas en la FPI, aunque no existen evidencias suficientes sobre la eficacia de este fármaco en la NOC<sup>(24,25)</sup>.

### **NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA (NIA)**

Descrita por Hamman y Rich en 1935, se caracteriza por una presentación aguda –oca-

sionalmente pseudogripal- y un curso generalmente fulminante, que puede evolucionar a insuficiencia respiratoria aguda grave y necesidad de ventilación mecánica, con una mortalidad media de los pacientes del 60 %, a los seis meses del diagnóstico.

Se corresponde morfológicamente con el daño alveolar difuso (DAD) –característica anatomopatológica del SDRA– en el parénquima pulmonar, y puede ser ocasionado por infecciones, inhalación de productos tóxicos, fármacos, radioterapia y enfermedades del colágeno. El término NIA debe utilizarse exclusivamente en los casos de SDRA idiopático.

Al inicio del proceso hay una fase exudativa, con presencia de membranas hialinas. Después de una o dos semanas se produce una organización del exudado intraalveolar, tras la ruptura de la membrana basal alveolar y la migración y proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, que puede conllevar una fibrosis intersticial con zonas de panalización y metaplasia escamosa y bronquiolar. Son frecuentes los trombos en arterias pulmonares.

La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares bilaterales y el TACAR muestra desde imágenes en “vidrio deslustrado” a consolidación confluyente y difusa de los espacios, que se han relacionado con la fases exudativas del DAD. En las fases proliferativa y fibrótica, pueden aparecer imágenes de bronquiectasias de tracción y panalización pulmonar.

El LBA muestra polimorfonucleares, y puede ayudar en el diagnóstico diferencial inicial con procesos como la neumonía eosinófila aguda o las neumonitis asociadas a conectivopatías, medicamentos o hipersensibilidad. Además de otras causas de distrés respiratorio agudo, debe descartarse una exacerbación de una fibrosis pulmonar idiopática.

A pesar de su mal pronóstico, se sugiere que los casos en la fase exudativa de la enfermedad tienen una evolución más favorable. La mortalidad en la fase aguda puede alcanzar hasta el 70 %. El 40 % de los supervivientes evolucionan a fibrosis, mientras otros recobran totalmente la función pulmonar, o quedan con

déficit funcional estable. Las recurrencias son raras. Aunque no se han realizado estudios controlados, el tratamiento con glucocorticoides a altas dosis (100-250 mg/día de metilprednisolona iv) se ha mostrado efectivo en la fase exudativa de la enfermedad.

En el año 2002 *Beasley*<sup>(26)</sup> *et al.* describieron una neumonía aguda o subaguda denominada **neumonía fibrinoide y organizada aguda**, no encuadrable en los criterios de daño alveolar agudo, de la bronquiolitis obliterante ni de la neumonía eosinofílica. Esta entidad parece representar una variación del daño alveolar difuso con un patrón de daño pulmonar con los espacios alveolares repletos de cúmulos fibrinoides en forma de “bolas” pero sin membranas hialinas. La distribución es parcheada con leve engrosamiento de los tabiques alveolares con escasos linfocitos. Puede haber pequeñas áreas de bronquiolitis obliterante. La forma aguda tiene un curso fulminante. Más de la mitad de los casos se asociaron a enfermedades del colágeno, exposición a animales o laca<sup>(27,28)</sup>.

### BRONQUIOLITIS RESPIRATORIA ASOCIADA CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA (BR/EPID)

En 1987, Myers describe inicialmente seis pacientes con bronquiolitis respiratoria morfológicamente –cúmulos de macrófagos pigmentados en espacios peribronquiolares– y con manifestaciones clínico-radiológicas de enfermedad pulmonar intersticial difusa. En algunos casos, las lesiones se extienden a los alvéolos, dando lugar a la BR/EPID. Afecta a fumadores de > 30 paquetes/año y apenas produce síntomas, o bien son poco llamativos. Para algunos autores la BR/EPID puede representar la fase inicial de la NID.

La TACAR puede mostrar escasas imágenes en “vidrio deslustrado” y engrosamiento de los septos alveolares con micromódulos sin panalización.

Al igual que el resto de entidades que venimos abordando, el diagnóstico ha de establecerse por biopsia pulmonar abierta.

El proceso raramente progresa a fibrosis, y regresa al dejar el hábito tabáquico sin secuelas significativas. Algunos sujetos seguidos mediante LBA seriados, una vez abandonado el hábito tabáquico, tardaron hasta tres años en normalizar sus niveles de macrófagos hiperpigmentados. En caso de persistencia de síntomas y/o alteraciones radiográficas o funcionales respiratorias, deben administrarse glucocorticoides, a las mismas dosis que las utilizadas en la NINE<sup>(29-30)</sup>.

### **NEUMONÍA INTERSTICIAL ESCAMATIVA (NID)**

Es una entidad patológica caracterizada por el acúmulo intraalveolar de macrófagos, que parece estar relacionada con la BR-EPID. Aunque no hay evidencia de evolución desde una BR-EPID, es considerada como la fase avanzada de aquélla, debido a la similitud de los hallazgos anatomopatológicos y su asociación con el tabaquismo. No se asocia a síntomas sistémicos ni, generalmente, a otras enfermedades –se consideraba inicialmente como la fase inflamatoria de la FPI.

El inicio de la enfermedad puede ser insidioso o subagudo, con tos y disnea de esfuerzo, sin síntomas sistémicos. En algunos casos puede evolucionar a la insuficiencia respiratoria grave. El 50 % de los pacientes presentan acropaquia. Si bien es rara la asociación de la NID con otras enfermedades, existen descritos casos asociados a conectivopatías.

En la TACAR predominan las imágenes difusas de atenuación en “vidrio deslustrado” aunque puede haber engrosamiento difuso de los septos alveolares con líneas reticulares.

Morfológicamente los alvéolos están rellenos de macrófagos con un fino pigmento granular parduzco (Perls y PAS positivos), mientras los septos alveolares no muestran prácticamente alteraciones. Un aspecto semejante puede verse en la periferia de lesiones ocupantes de espacio, así como en enfermedades pulmonares difusas: hemorragia alveolar, asbestosis y neumoconiosis inorgánicas, proteinosis alveolar y neumonía eosinófila crónica. La abundancia de

histiocitos gigantes multinucleados debe hacer pensar en patología por metales pesados.

La supervivencia alcanza el 70 % a los 10 años y suele responder al cese del consumo de tabaco y al tratamiento con corticoides, a las mismas dosis que las utilizadas en la NINE<sup>(31,32)</sup>.

### **NEUMONÍA INTERSTICIAL LINFOCÍTICA (NIL)**

Se la considera actualmente una variante de la hiperplasia linfoide pulmonar, con predominio de las alteraciones intersticiales. La forma idiopática es excepcional, y deben descartarse sobre todo inmunodeficiencias (VIH) y enfermedades autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, Sjögren) e inmunodeficiencias (agammaglobulinemia). Representa también un criterio para definir el sida pediátrico.

Es una entidad caracterizada por infiltrados linfocitarios intersticiales en el parénquima pulmonar. Si bien se postuló como una enfermedad linfoproliferativa pulmonar, precursora de linfomas pulmonares, posteriormente se demostró su excepcionalidad.

El inicio suele ser subagudo con tos, disnea de esfuerzo y, en ocasiones, síntomas sistémicos con frecuente anemia e hipergammaglobulinemia. En el LBA hay linfocitosis evidente.

La radiografía de tórax y la TACAR muestran imágenes en vidrio deslustrado, aunque pueden observarse imágenes reticulares y nodulares-micronodulares difusas.

La preceptiva biopsia pulmonar abierta diagnóstica muestra a nivel microscópico un infiltrado linfocitario polimorfo intersticial, difuso y multifocal. A diferencia del linfoma, no hay lesiones linfoepiteliales, destrucción alveolar ni afectación pleural. El 70 % de los pacientes responden a los corticoides –a las mismas dosis que las utilizadas en la NINE– y en el 20-30 % de los casos restantes, la enfermedad evoluciona a la fibrosis pulmonar, pudiendo un 5 % evolucionar a linfomas<sup>(33)</sup>.

En conclusión, el diagnóstico y la clasificación de las NII todavía plantean problemas de diversa índole a los clínicos, radiólogos y anatomopatólogos, como se refleja en las nume-

**TABLA 4.** Hallazgos anatomopatológicos y radiológicos TACAR de las NII

Entidad	Anatomía patológica	Radiología de tórax	Distribución en TACAR tórax	Hallazgos TACAR tórax	Diagnóstico diferencial
<b>NIU</b>	Focos de fibroblastos; fibrosis intersticial con heterogeneidad temporal	Patrón reticular; basal	Periférica; subpleural; basal	Reticular; basal; panalización; bronquiectasias de tracción; distorsión de la arquitectura; mínimo vidrio deslustrado	Asbestosis; conectivopatías; alveolitis alérgica extrínseca (AAE); sarcoidosis
<b>NINE</b>	Homogeneidad temporal tanto de la inflamación como de la fibrosis	Vidrio deslustrado; basal; hallazgos inespecíficos	Periférica, subpleural, basal, simétrica	Vidrio deslustrado; líneas irregulares; consolidación	NIU; NID; NOC; AAE
<b>BR-EPID</b>	Acúmulo nacróforos bronquiocéntricos; fibrosis bronquiolar leve e inflamación crónica	Vidrio deslustrado; Engrosamiento pared bronquial	Difusa	Vidrio deslustrado; Engrosamiento pared bronquial; nódulos centrolobulillares	NID; NINE; AAE
<b>NID</b>	Difusa, uniforme; acúmulo macrofágico alveolar; engrosamiento fibrótico septos alveolares	Vidrio deslustrado; 20 % normal	Basal; periférica; difusa	Vidrio deslustrado; líneas reticulares; panalización	BR-EPID; AAE; sarcoidosis
<b>NIA</b>	Fase exudativa (membranas hialinas); fase alveolar y fase fibrótica	Vidrio deslustrado; aparición progresiva	Difusa	Vidrio deslustrado; bronquiectasias de tracción (tardía)	NOC; edema pulmonar; neumonía; neumonía eosinófila
<b>NOC</b>	Consolidación de espacios aéreos; pueden migrar o recidivar	Consolidación parcheada bilateral	Subpleural	Consolidación; nódulos grandes o pequeños	Infección; vasculitis; sarcoidosis; linfoma; NIL
<b>NIL</b>	Infiltración difusa linfocitos; hiperplasia linfoide/MALT	Vidrio deslustrado; reticular; nodular	Difusa Multifocal	Vidrio deslustrado; reticular; nodular	NOC; linfoma

rosas publicaciones existentes al respecto. La reciente clasificación de consenso ERS/ATS establece una serie de criterios clínicos, radiológicos y patológicos que permite individualizar cada una de las entidades, y hace hincapié en

la necesaria aproximación multidisciplinar. En caso de carecer de una información clínico-radiológica suficiente, parece que puede ser útil, desde el punto de vista histológico, la clasificación según patrones morfológicos. Los nuevos avan-



**TABLA 5.** Diagnóstico diferencial NIA, NID y NIU

	NIA	NID	NIU
<b>Comienzo</b>	Agudo (1 a 2 semanas)	Subagudo (semanas a meses)	Crónico (> 3 meses)
<b>Radiografía de tórax</b>	Afectación difusa, opacidades bilaterales	Opacidades en <i>ground-glass</i> o en vidrio deslustrado Predominio lóbulos inferiores	Opacidades reticulares bilaterales "panal de abeja"/panalización Predominio lóbulos inferiores
<b>TACAR torácico</b>	Bilateral, simétrica; opacidades en <i>ground-glass</i> o en vidrio deslustrado Consolidación bilateral del espacio aéreo	Opacidades en <i>ground-glass</i> o en vidrio deslustrado; predominio lóbulos inferiores	Opacidades intralobulares intersticiales Engrosamiento irregular interlobular septal Bronquiectasias por tracción y "panal de abeja"/panalización Predominio lóbulos inferiores
<b>Anatomía patológica</b>	Difusa, uniforme; daño alveolar difuso (membranas hialinas)	Difusa, uniforme; acúmulos macrófagos intraalveolares	Heterogénea, parcheada; fibrosis intersticial subpleural y "panal de abeja"/panalización
<b>Tratamiento</b>	Ventilación mecánica Respuesta a corticoides desconocida	Respuesta a corticoides	Pobre respuesta a corticoides u otros inmunosupresores
<b>Pronóstico</b>	60% mortalidad en < 6 meses	5% mortalidad a 5 años	50-70% mortalidad a 5 años

ces en técnicas de imagen –TACAR más sofisticados–, una mayor definición de los criterios patológicos que incluya las nuevas entidades, y el mejor conocimiento de la historia natural de estas enfermedades, contribuirán a un mejor conocimiento sobre su evolución, patogenia, pronóstico y tratamiento (Tablas 4 y 5)<sup>(54-60)</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. 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.
2. Liebow AA, Carrington DB, Potchen EJ, Le May M, editores. Frontiers of pulmonary radiology. New York: Grune & Stratteon; 1969. p. 102-41.
3. Kazenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1301-15.

4. Katzstein A, Fiorelli R. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. Am J Surg Pathol. 1994; 18: 136-47.
5. 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.
6. 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.
7. Rizzato G. Rare pulmonary diseases discussed at the Milan international congress: facts and perspectives. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2005; 22: 87-90.
8. Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, Colby V, 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.



9. Gal AA, Staton GW. Current concepts in the classification of interstitial lung disease. *Am J Clin Pathol.* 2005; 123 (supl. 1): 67-81.
10. Yousem SA, Dacic S. Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia. *Mod Pathol.* 2002; 15: 1148-53.
11. De Carvalho M, Kairalla R, Capelozzi V, Deheinzeckin D, Do Nascimento PH, De Carvalho C. Centrilobular fibrosis: a novel histological pattern of idiopathic interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract.* 2002; 198: 577-83.
12. Colombat M, Groussard O, Taillé C, Marrash-Chahla R, Brugière O, Mal H, et al. Lung transplantation in a patient with airway-centered fibrosis. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28: 1540-2.
13. Churg A, Myers J, Suárez T, Gaxiola M, Estrada A, Mejía M, et al. Airway-centered interstitial fibrosis. A distinct form of aggressive diffuse lung disease. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28: 62-8.
14. Leslie KO. Pathology of interstitial lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 657-703.
15. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 193-6.
16. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, Du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004; 125: 522-6.
17. Bradley TD, Millar YE, Martínez FJ, Angus DC, MacNec W, Abraham E. Interstitial lung disease, lung cancer, lung transplantation, pulmonary vascular disorders, and sleep-disordered breathing in AJRCCM in 2004. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 675-85.
18. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58: 143-8. Latsi PI, Du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 531-7.
19. Jacobs RL. Hypersensitivity pneumonitis: UIP/IPF histopathologic presentation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 532-3.
20. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cool CD, Tudor RM, King TE, Brown KK. Nonspecific interstitial pneumonitis. As the sole histologic expression of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 2002; 112: 490-3.
21. Nagai S, Handa T, Tabuena R, Kitaichi M, Izumi T. Nonspecific interstitial pneumonia: a real clinical entity? *Clin Chest Med* 2004; 25: 705-15.
22. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2003; 22: 239-44.
23. Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T, Nishiyama O, Ohishi T, Kato T, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2005; 25: 528-33.
24. Miwa S, Morita S, Suda T, Suzuki K, Hayakama H, Chida K, et al. The incidence and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after radiation therapy for breast cancer. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21: 212-8.
25. Cordier JF. Cryptogenetic organizing pneumonia. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 727-38.
26. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Travis WD. Acute fibrinous and organizing pneumonia. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126: 1064-70.
27. Lappi-Blanco E, Kaarteenaho-Wiik R, Salo S, Sormunen R, Määkkö P. Laminin-5 gamma2 chain in cryptogenetic organizing pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 27-33.
28. Bonaccorsi A, Cancellieri A, Chilosi M, Trisolini R, Boaron M, Crimi N, et al. Acute interstitial pneumonia: report of a series. *Eur Resp J.* 2003; 21: 187-93.
29. Desai SR, Ryan SM, Colby TV. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin Radiol.* 2003; 58: 259-68.
30. Myers JL, Veal CF, Shin MS, Katzstein AC. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicalpathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 880-4.
31. 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.
32. Davies G, Wells AU, du Bois RM. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 717-26.
33. Noble PW, Home RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 749-58.
34. Strieter RM, Starko KM, Enelow RI, Noth I, Valentine VG, et al. Effects of interferon-gam-

- ma 1b on biomarker expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 133-40.
35. Vourlekis JS. Acute interstitial pneumonia. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 739-48.
  36. Wells AU. Histopathologic diagnosis in diffuse lung disease. An ailing gold Standard. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 828-9.
  37. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2004; 350: 125-33.
  38. Ziesche R, Bradford WZ, Crager M, Block LH. Long term survival in idiopathic pulmonary fibrosis treated with interferon gamma 1-b. *Chest.* 2002; 122 (suppl.): 75S-76S.
  39. Antoniou KM, Polychronopoulos V, Dimadi M. Comparison of interferon gamma-1b and colchicine in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: preliminary results of a prospective, multicenter randomized study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: A 168.
  40. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-7.
  41. Demetds M, Berh J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-42.
  42. Menor C, Fernández Moreno MD, Fueyo JA, Escribano O, Olleros T, Ariaza T, et al. Azathioprine acts upon rat hepatocyte mitochondria and stress-activated protein kinases leading to necrosis: protection of N-acetyl-L-cysteine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 311: 668-76.
  43. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazeronni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 543-8.
  44. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 171: 639-44.
  45. Egan JJ, Martínez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005; 60: 270-3.
  46. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 1150-7.
  47. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 1084-90.
  48. Moloney ED, Clayton N, Mukherjee DK, Gallagher CG, Egan JJ. The shuttle walk exercise test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Resp Med* 2003; 97: 682-7.
  49. Selman M, Navarro C, Gaxiola M. Fibrosis pulmonar idiopática: en busca de un tratamiento eficaz. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (supl. 5): 15-20.
  50. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005; 128: 1475-82.
  51. Xaubet A. Consideraciones sobre la nueva clasificación de las neumopatías intersticiales difusas. *Med Clín (Barc).* 2003; 121: 389-95.
  52. Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 538-42.
  53. Pipavath S, Godwin JD. Imaging of the chest: idiopathic interstitial pneumonia. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 651-6.
  54. Lynch DA, Godwin D, Safrin S, Starko KM, Hormel P, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 488-93.
  55. McLaud TC. Role of high-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis. The final word? (editorial). *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 408-9.
  56. Nicholson AG, Addis BJ, Bharucha H, et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax.* 2004; 59: 500-5.
  57. King TE. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 268-79.
  58. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, Usui Y, Inase N, Costabel U, et al. chronic bird fancier's lung: histological and clinical correlation. An application of 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2005; 60: 665-71.
  59. Johkoh T. Imaging of idiopathic interstitial pneumonias. *Clin Chest Med.* 2008; 29: 133-47.
  60. Wells AU, Hogaboam CM. Update in Diffuse Parenchymal Lung Disease 2007. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 580-4.