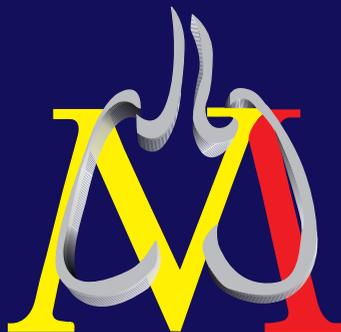


**Monografías NEUMOMADRID**

**VOLUMEN XII / 2008**

# **Enfermedades pulmonares intersticiales difusas**

**JULIO ANCOCHEA BERMÚDEZ  
JAVIER DE MIGUEL DÍEZ**



Monografías NEUMOMADRID

VOLUMEN XII / 2008

**ENFERMEDADES  
PULMONARES  
INTERSTICIALES DIFUSAS**

Julio Ancochea Bermúdez  
Javier De Miguel Díez



Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro pueden reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Nota: Esta monografía puede incluir información sobre medicamentos o indicaciones no autorizados en España. AstraZeneca recomienda consultar la Ficha Técnica autorizada en España de dichos productos antes de prescribirlos.

© NEUMOMADRID. Príncipe de Vergara, 112. 28002 Madrid

Edita: ERGON. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 978-84-8473-688-2

Depósito Legal: M-34415-2008

# Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica

VOLUMEN XII / 2008

## ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS

Julio Ancochea Bermúdez  
Javier De Miguel Díez

### **Junta Directiva**

*Presidente:* Dr. Rodolfo Álvarez-Sala Walther

*Vicepresidente Neumólogo:* Dra. M<sup>a</sup> Josefa Díaz de Atauri y Rodríguez de los Ríos

*Vicepresidente Cirujano Torácico:* Dr. Prudencio Díaz-Agero Álvarez

*Secretario:* Dr. Federico González Aragonese

*Tesorero:* Dr. Juan Luis Rodríguez Hermosa

*Vocal Congresos:* Dra. Sagrario Mayorals Alises

*Vocal Científico:* Dr. Javier De Miguel Díez

*Vocal Grupos de Trabajo:* Dra. M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Nieto

*Vocal Pediatría:* Dra. M<sup>a</sup> Carmen Martínez Carrasco

*Vocal M.I.R.:* Dr. Felipe Villar Álvarez

*Expresidenta en Ejercicio:* Dra. Pilar de Lucas Ramos

### **Comité Científico**

*Presidente:* Dr. Javier de Miguel Díez

*Vocales:*

Dra. Eva Arias Arias

Dra. Isabel Fernández Navarro

Dr. José Manuel Fernández Sánchez Alarcos

Dra. Mercedes García Salmones

Dra. Rosa M<sup>a</sup> Girón Moreno

Dr. Fulgencio González Garrido

Dra. Beatriz Jara Chinarro

Dra. Eva Mañas Baena

Dr. Carlos Simón Adiego



# Índice de capítulos

<b>Prólogo</b>	
<i>Julio Ancochea Bermúdez, Javier de Miguel Díez</i> . . . . .	7
<b>Enfermedades pulmonares intersticiales. Conceptos generales y clasificación</b>	
<i>José Javier Jareño Esteban, Ignacio De Granda Orive, Eva María Arias Arias</i> . . . . .	9
<b>Enfermedades pulmonares intersticiales. Abordaje diagnóstico</b>	
<i>José Manuel Fernández Sánchez-Alarcos, María Asunción Nieto Barbero, Ana Bustos García de Castro</i> . . . . .	25
<b>Fibrosis pulmonar idiopática</b>	
<i>Álvaro Casanova Espinosa</i> . . . . .	39
<b>Otras neumonías intersticiales idiopáticas (NII)</b>	
<i>Javier Gaudó Navarro, Antonio Sueiro Bendito</i> . . . . .	51
<b>Enfermedad pulmonar intersticial asociada a trastornos del tejido conectivo</b>	
<i>Asunción Perpiñá Ferri, Nuria Abad Santamaría, Vicente Guadaño Salvadores</i> . .	61
<b>Neumoconiosis</b>	
<i>M.A. Juretschke Moraes, B. Jara Chinarro</i> . . . . .	75
<b>Enfermedades pulmonares intersticiales inducidas por fármacos y radioterapia</b>	
<i>Luis Gómez Carrera, Concepción Prados Sánchez, Rodolfo Álvarez-Sala Walter</i> . .	91
<b>Alveolitis alérgica extrínseca</b>	
<i>Carlos Almonacid Sánchez</i> . . . . .	103
<b>Sarcoidosis pulmonar</b>	
<i>M<sup>a</sup> Jesús Chillón Martín, Javier de Miguel Díez, Jesús de la Torre Fernández</i> . . . .	117
<b>Eosinofiliias pulmonares</b>	
<i>María Jesús Linares Asensio, Mercedes García-Salmones Martín, José María Oliver Goldaracena</i> . . . . .	135
<b>Proteinosis alveolar. Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar.</b>	
<b>Linfangioleiomiomatosis. Otras enfermedades pulmonares intersticiales</b>	
<i>Victoria Villena Garrido</i> . . . . .	155
<b>Trasplante pulmonar en enfermedades pulmonares intersticiales</b>	
<i>Francisco Javier Moradiellos Díez, José Luis Campo-Cañaverl de la Cruz, Andrés Varela de Ugarte</i> . . . . .	167
<b>Índice de autores</b> . . . . .	187
<b>Índice de materias</b> . . . . .	189



# PRÓLOGO

---

Bajo el término de enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) se agrupan una serie de procesos que afectan, de una manera predominante, a las estructuras alveolointersticiales del pulmón. Su incidencia y prevalencia son muy variables. En la actualidad existen más de 150 causas de EPID, aunque sólo en algo más de la tercera parte de los casos es posible establecer un diagnóstico etiológico. Su abordaje implica, por lo tanto, una aproximación secuencial y estructurada.

En los últimos años ha aumentado el interés por las enfermedades intersticiales. La menor morbilidad de las técnicas de estudio, unida a la mayor eficiencia diagnóstica y al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, ha determinado el aumento de la investigación en este campo.

En este libro se realiza una profunda revisión de las enfermedades intersticiales más frecuentes, actualizándose su contenido. Para ello se ha contado con la colaboración de un amplio grupo de expertos que desarrollan su actividad en este campo. Esperamos que su lectura sirva de ayuda y estímulo para todos aquellos profesionales implicados en el manejo de los pacientes con esta patología.

Finalmente, los directores de esta Monografía quieren agradecer a la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NEUMOMADRID) su designación para coordinar esta obra, haciendo también extensivo el agradecimiento al laboratorio farmacéutico AstraZeneca por su generosa colaboración, que ha permitido su impresión y distribución.

**Julio Ancochea Bermúdez**  
**Javier de Miguel Díez**



# 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<sup>(1)</sup>.

## 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<sup>(2)</sup>.

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)
<b>Nº pacientes</b>	<b>105</b>	<b>511</b>	<b>744</b>
<b>Incidencia EPID</b>	<b>3/100.000 h</b>	<b>7,6/100.000 h</b>	<b>7,2/100.000 h</b>
<b>Desconocidas</b>			
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%)
<b>Conocidas</b>			
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%)
<b>Otras</b>			
	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%])<sup>(3,4)</sup>.

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<sup>(5)</sup>.

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<sup>(6)</sup>.

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<sup>(7,8)</sup>.

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<sup>(4-6,9)</sup>.

### 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)<sup>(9-12)</sup>.

**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 criptogénica (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**

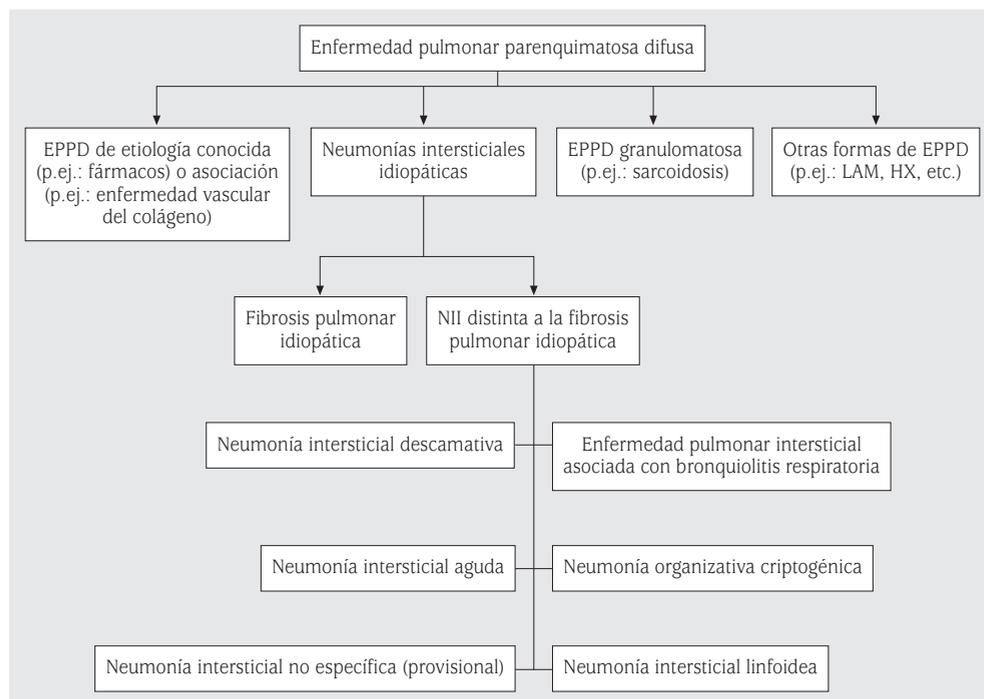
- Sarcoidosis
- Proteinosis alveolar
- Microlitiasis alveolar
- Linfangioleiomatosis
- Eosinofilia pulmonares
- Histiocitosis X (enfermedad de células de Langerhans)
- Amiloidosis
- Otras entidades

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<sup>(3)</sup>.

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 criptogénica (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)<sup>(3)</sup>.

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)<sup>(5)</sup>.

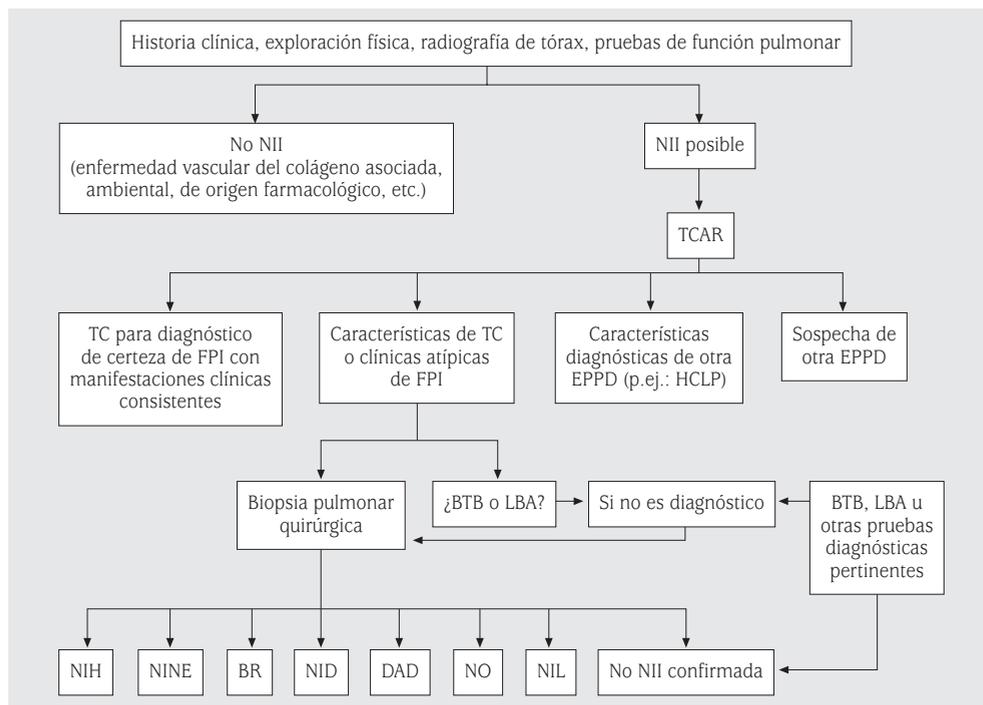
tituye un marco de trabajo para el futuro de estudio de estas entidades.

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)<sup>(5)</sup> (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<sup>(13-18)</sup>.

### 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<sup>(19,20)</sup>.

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)O<sub>2</sub><sup>(1,20)</sup>.

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<sup>(1,21)</sup>. 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<sub>CO</sub>) 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<sub>CO</sub> está muy disminuida y, en mayor medida, que el volumen alveolar y, por consiguiente, la transferencia del monóxido de carbono (KCO = DL<sub>CO</sub>/Va) también está disminuida pero en menor cuantía. La DL<sub>CO</sub> 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<sup>(1,21)</sup>.

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<sup>(1,21-25)</sup>. 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<sup>(1,25)</sup> (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 <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub>	Aumentada
PaO <sub>2</sub> y SatO <sub>2</sub> de oxihemoglobina	Reducidas
Gradiente alveolo arterial de O <sub>2</sub>	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<sup>(1,21-23)</sup>.

Las manifestaciones funcionales de la EPID se caracterizan por presentar una disminución en los volúmenes pulmonares (CVF, VEF<sub>1</sub>), con una relación VEF<sub>1</sub>/CVF conservada. Una mayor alteración con disminución de la misma es posible apreciarla en la difusión pulmonar (DL<sub>CO</sub>). En la gasometría arterial es apreciable una hipoxemia, con marcado incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno durante el ejercicio (Fig. 4).

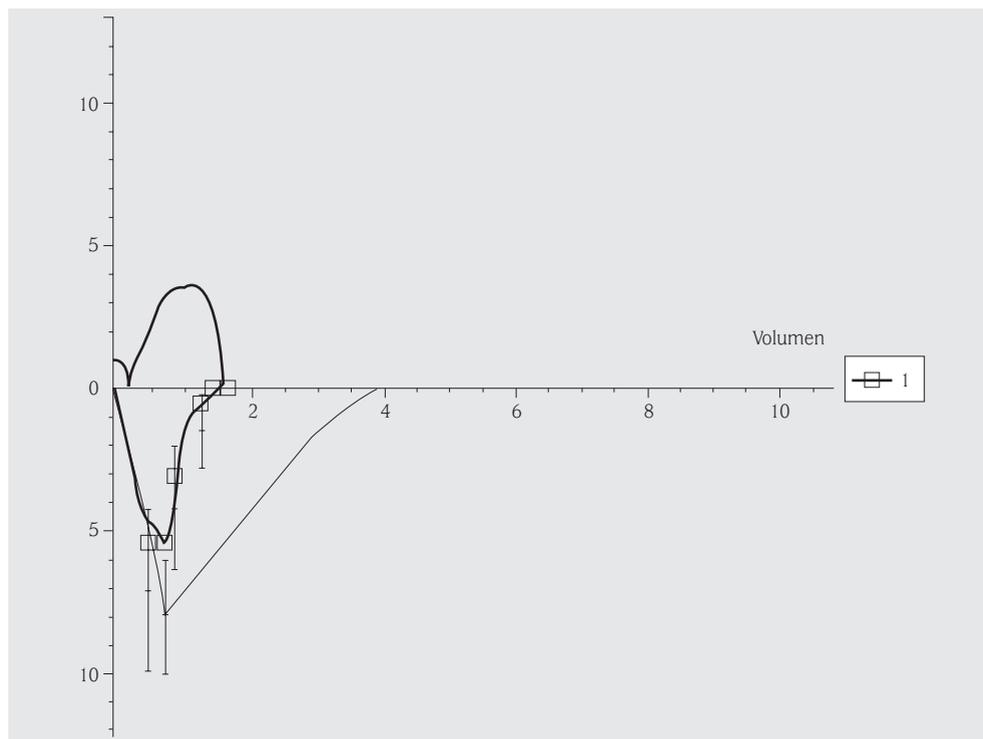
En los casos iniciales o leves de EPID y en pacientes fumadores, los volúmenes pulmonares suelen estar preservados, pudiendo observarse también una alteración ventilatoria mixta. En estos casos las pruebas de esfuerzo pueden ser de utilidad al revelar una hipoxemia acentuada con el ejercicio y reducción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

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<sup>(23)</sup>.

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<sup>(22)</sup>.

#### Utilidad en la evaluación de la gravedad

Entre los diferentes parámetros de función pulmonar utilizados, es la difusión pulmonar (DL<sub>CO</sub>) la que mejor se correlaciona con la extensión de la alteración pulmonar estudiada en la TCAR. Cuando la DL<sub>CO</sub> 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<sub>CO</sub> < 30 %. La desaturación con el ejercicio se correlaciona con la DL<sub>CO</sub> en reposo en pacientes con EPID. Sin embargo resulta difícil predecir la desaturación con el ejercicio por los valores previos de la DL<sub>CO</sub><sup>(1,22,25)</sup>.



**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<sup>(23,25,26)</sup>.

### 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<sup>(25)</sup>.

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

Otros parámetros, como la determinación de la TLC y la relación del  $VEF_1/CVF$ , han sido estudiados como predictivos del pronóstico y de la supervivencia<sup>(22)</sup>.

## 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<sup>(1,25)</sup>.

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<sup>(5)</sup>.

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<sup>(1,26)</sup>.

## 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<sup>(5)</sup>.

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<sup>(5)</sup>.

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 anomalías 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<sup>(28-40)</sup> (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<sup>(4)</sup>.

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<sup>(1,13,44-49)</sup>.

### 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%<sup>(50)</sup>.

### 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<sup>(51-56)</sup>.

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<sup>(57)</sup>.

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<sup>(2,15,49,58,59)</sup>.

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<sup>(2)</sup>.

### 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<sup>(2)</sup>.

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<sup>(60-65)</sup>.

### 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.

# ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES. ABORDAJE DIAGNÓSTICO

*José Manuel Fernández Sánchez-Alarcos, María Asunción Nieto Barbero, Ana Bustos García de Castro*

## RESUMEN

El abordaje diagnóstico de un paciente con una enfermedad pulmonar intersticial difusa representa un reto considerable para el médico. El contexto clínico en el que se desarrolla la enfermedad es, con frecuencia, inespecífico, pero resulta crucial a la hora de diseñar y ordenar el uso de los diferentes procedimientos diagnósticos. La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) ha supuesto un avance muy importante en el estudio de las EPID y es especialmente útil en el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática. En la actualidad, la TACAR es un procedimiento estándar en la evaluación inicial de casi todos los pacientes con procesos pulmonares intersticiales. En los casos en los que una valoración clínico-radiológica y las técnicas broncológicas no proporcionan un diagnóstico específico, hay que considerar la necesidad de llevar a cabo una biopsia pulmonar quirúrgica, una técnica no exenta de morbi-mortalidad ni de problemas en la interpretación histológica de las muestras. El enfoque estructurado y multidisciplinario (clínico, radiológico y anatomopatológico) se considera, hoy en día, la mejor estrategia para garantizar el diagnóstico y tratamiento adecuados de estos pacientes.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo heterogéneo de procesos caracterizados por la infiltración celular y no celular de las estructuras alveolointersticiales pulmonares. Estas enfermedades

tienen en común rasgos fisiopatológicos, clínicos y radiológicos y pueden ser agudas, subagudas o crónicas. Cuando no se resuelven, bien espontáneamente o tras el oportuno tratamiento, suelen conducir a una fibrosis pulmonar, que destruye las unidades alveolocapilares y altera gravemente el intercambio gaseoso.

El paciente con una EPID suele plantear un problema diagnóstico de gran envergadura. Para intentar resolverlo, el clínico debe tener en cuenta varias consideraciones previas: 1) en las EPID, muchos agentes etiológicos producen similares o idénticas reacciones pulmonares. Es decir, enfermos con procesos de origen diverso pueden presentar un cuadro clínico muy parecido. Típicamente éste consiste en disnea de esfuerzo, un patrón alveolar y/o intersticial difuso en la radiografía de tórax y una alteración ventilatoria restrictiva en la exploración funcional respiratoria; 2) en la evaluación de un paciente con EPID, el clínico se enfrenta con un heterogéneo grupo de enfermedades que incluye, al menos, 150 entidades diferenciadas y la lista continúa creciendo. Debido a la extensión del diagnóstico diferencial, es muy útil ordenar las distintas EPID de una manera sencilla y fácil de recordar. Nosotros proponemos una clasificación en 5 grupos (Tabla 1); y 3) algunos procesos infecciosos, neoplásicos o incluso hereditarios y el edema pulmonar cardiogénico o no cardiogénico, que en principio no se encuadran dentro de las enfermedades intersticiales pulmonares, pueden ser clínicamente indistinguibles de estas últimas y, por tanto, deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial (Tabla 2).

**TABLA 1.** Clasificación de la enfermedad pulmonar intersticial difusa

**Asociada con enfermedades reumatológicas y vasculitis**

- Esclerosis sistémica
- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso sistémico
- Granulomatosis de Wegener
- Granulomatosis de Churg-Strauss
- Síndromes de hemorragia alveolar difusa

**Causada por agentes ambientales, ocupacionales o fármacos**

- Alveolitis alérgica extrínseca
- Silicosis
- Asbestosis
- Siderosis
- Fármacos y quimioterapia
- Radiación

**Enfermedades granulomatosas**

- Sarcoidosis
- Alveolitis alérgica extrínseca

**Neumonía intersticial idiopática**

- Fibrosis pulmonar idiopática
- Neumonía intersticial no específica
- Neumonía intersticial descamativa
- Bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad pulmonar intersticial
- Neumonía intersticial aguda
- Neumonía organizada criptogenética
- Neumonía intersticial linfocítica

**Otras enfermedades pulmonares difusas**

- Proteinosis alveolar
- Eosinofilia pulmonares
- Linfangioleiomiomatosis
- Granulomatosis de células de Langerhans

**TABLA 2.** Diagnóstico diferencial de la enfermedad pulmonar intersticial difusa

- Edema pulmonar
- Bronquiectasias
- Neumonía bilateral
- Tuberculosis miliar
- Linfangitis carcinomatosa
- Carcinoma bronquioalveolar
- Linfoma

**TABLA 3.** Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) de presentación aguda

- Neumonía intersticial aguda
- Alveolitis alérgica extrínseca
- Neumonía organizada criptogenética
- Síndromes de hemorragia alveolar difusa
- Neumonía eosinófila aguda
- EPID producida por drogas
- Edema pulmonar
- Proceso infeccioso

más útil es preguntar por la duración del síntoma más común, que es la disnea, o revisar las radiografías de tórax anteriores disponibles. Una presentación aguda (días a pocas semanas) reduce considerablemente el diagnóstico diferencial (Tabla 3). Un cuadro clínico-radiológico que evoluciona en brotes o de manera episódica es más habitual en la neumonía eosinófila, las vasculitis, la alveolitis alérgica extrínseca y la neumonía organizada criptogenética. Por último, las alveolitis fibrosantes más comunes, como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), las neumoconiosis, la sarcoidosis o las asociadas a enfermedades del colágeno, suelen ser procesos crónicos, que evolucionan en meses o años.

**HISTORIA CLÍNICA**

**Duración de la enfermedad**

Ante una EPID, la investigación clínica inicial debe establecer el comienzo, la duración y la rapidez de progresión de los síntomas<sup>(1)</sup>. Lo

**Anamnesis**

En las EPID el síntoma de presentación más común es la disnea lentamente progresiva, con o sin tos, que habitualmente es seca, pero que puede volverse productiva en la enfermedad avanzada. Una historia clínica correc-

ta puede orientar e, incluso, resolver el problema diagnóstico en una parte sustancial de las EPID<sup>(2,3)</sup>. El primer paso es una anamnesis cuidadosa, que debe incluir datos sobre los siguientes apartados:

### ***Edad, sexo y hábito tabáquico***

Algunas EPID son más frecuentes entre los 20-40 años de edad, como es el caso en la sarcoidosis, la granulomatosis de células de Langerhans (GCL), la bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad pulmonar intersticial (bronquiolitis respiratoria/EPID) y la linfangioleiomiomatosis (LAM). Por el contrario, la mayoría de los pacientes con una FPI tienen más de 55 años. La LAM ocurre exclusivamente en mujeres en edad fértil. La GCL, la neumonía intersticial descamativa, la bronquiolitis respiratoria/EPID y la proteinosis alveolar afectan con más frecuencia a los fumadores.

### ***Antecedentes familiares***

La historia familiar proporciona información muy útil<sup>(4)</sup>. Un 5% de los pacientes con FPI tienen algún otro miembro de la familia afecto (FPI familiar). La microlitiasis alveolar, la fibrosis quística, la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis y el síndrome de Hermansky-Pudlak son otros ejemplos de infiltración pulmonar difusa con historia hereditaria.

### ***Historia ocupacional y laboral***

La búsqueda exhaustiva de una exposición ambiental a determinados agentes etiológicos es imprescindible y en algunos casos proporciona el diagnóstico<sup>(5,6)</sup>. Así sucede en las neumoopatías intersticiales por inhalación de polvos inorgánicos (neumoconiosis) u orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas). También debe preguntarse al enfermo acerca de la utilización de fármacos (amiodarona, nitrofurantoina, citostáticos) o de tratamientos que sean potencialmente tóxicos para el pulmón (radioterapia). La historia laboral debe ser muy completa, porque algunas enfermedades ocupacionales aparecen mucho tiempo después de la exposición. El diagnóstico de la EPID de etiología

ambiental y profesional habitualmente se logra con una detallada historia clínica. En ocasiones es necesario una prueba de evitación o de provocación con el agente causal pero raramente es necesaria una biopsia pulmonar.

### ***Síntomas respiratorios***

Con antecedentes de asma bronquial debemos pensar en el síndrome de Churg Strauss, en la eosinofilia pulmonar y en la aspergilosis broncopulmonar alérgica. La presencia de disnea sibilante también se puede encontrar en las EPID con afectación de la vía aérea, como es el caso en la granulomatosis de células de Langerhans, la sarcoidosis y la linfangioleiomiomatosis. La hemoptisis es un síntoma característico de los síndromes de hemorragia alveolar difusa y nos obliga al diagnóstico diferencial con una insuficiencia cardíaca, el cáncer y la tuberculosis. El antecedente de un neumotórax sugiere quistes pulmonares periféricos, lo que ocurre principalmente en la GCL y la LAM. La presencia de una pleuritis o un derrame pleural puede ocurrir en las enfermedades del colágeno y en exposiciones a drogas o asbesto, pero casi nunca se ve en la FPI. Si se trata de un quilotórax, la LAM, la esclerosis tuberosa y el linfoma son los diagnósticos más probables.

### ***Síntomas extrapulmonares***

Cuando la EPID es componente de una enfermedad sistémica, una anamnesis por aparatos puede resolver el problema diagnóstico. Antecedentes de aspiración o disfagia, artritis, sinusitis, afectación dérmica u ocular pueden aportar datos importantes y dirigir los tests de laboratorio apropiados. Por ejemplo, un título elevado de factor reumatoide, anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (C-ANCA), anticuerpos anti-Jo-1 o anticuerpos antimembrana basal glomerular pueden evitar, en una situación clínica apropiada, la necesidad de pruebas diagnósticas invasivas.

### ***Exploración física***

Los datos del examen físico suelen ser poco expresivos en el tracto respiratorio. Los ester-

tores crepitantes, descritos como tipo “velcro”, al final de la inspiración y de predominio bibasal son característicos de la mayoría de los pacientes con una FPI. Con menos frecuencia se detectan en otras EPID y son un hallazgo raro en las enfermedades pulmonares granulomatosas (sarcoidosis). La auscultación de sibilancias nos orienta hacia las EPID (ya comentadas anteriormente) que cursan con asma y con afectación de la vía aérea. Las acropaquias son habituales en los pacientes con una FPI, pero también se aprecian en otros tipos de EPID como la asbestosis, la neumonía intersticial no específica y la neumonía intersticial descamativa. Son poco frecuentes en la sarcoidosis, en las enfermedades reumatológicas, en la neumonía organizada criptogénica y en la neumonía intersticial linfocítica.

El examen de signos extrapulmonares resulta más útil para el diagnóstico al identificar enfermedad ocular (sarcoidosis, vasculitis), cutánea (sarcoidosis, proceso reumatológico, vasculitis), afectación musculoesquelética (proceso reumatológico), síndrome de Raynaud (esclerosis sistémica), xerostomía y queratoconjuntivitis seca (síndrome de Sjögren), agrandamiento de la parótida (sarcoidosis, síndrome de Sjögren) y una variedad de neuropatías centrales y periféricas (sarcoidosis y mono neuritis múltiple en la vasculitis).

## EXPLORACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA

Las pruebas de función pulmonar son una herramienta básica para confirmar la presencia de una EPID, valorar su gravedad y monitorizar la progresión o la respuesta al tratamiento, pero carecen de utilidad en el diagnóstico de entidades específicas<sup>(7)</sup>. La mayoría de los pacientes revelan una disfunción ventilatoria restrictiva con capacidad de transferencia para el CO (DLCO) reducida. En la EPID los volúmenes estáticos no están disminuidos uniformemente. El descenso de la capacidad vital (VC) es habitualmente mayor que el de la capacidad funcional residual (FRC) y que el del volumen residual (RV). Por consiguiente, la capacidad pulmonar total (TLC) suele estar menos

reducida que la VC y el VR/TLC suele estar aumentado<sup>(8)</sup>. El mecanismo por el que la FRC y el RV pueden estar conservados no está claro; seguramente es una consecuencia del cierre prematuro de las pequeñas vías aéreas con atrapamiento aéreo o de la presencia de cambios quísticos en el parénquima pulmonar.

La gasometría arterial muestra una hipoxemia progresiva con normocapnia o hipocapnia y un aumento del P(A-a) O<sub>2</sub> (gradiente alveoloarterial de oxígeno). Una exploración funcional normal no excluye la existencia de una EPID. En procesos más sutiles o iniciales con pruebas de función respiratoria normal en reposo, la realización de un test de ejercicio puede detectar la enfermedad: descenso de la PaO<sub>2</sub> y aumento del gradiente, reflejando anomalías del intercambio gaseoso por desigualdad en la relación ventilación-perfusión y limitación de la difusión con el ejercicio<sup>(9)</sup>.

En los casos en los que la EPID ocasiona obstrucción de la vía aérea, el defecto ventilatorio puede ser mixto obstructivo-restrictivo o con un claro predominio de la obstrucción. Esta situación se observa con frecuencia en la GCL, la LAM, la silicosis y entre un 5 y un 63% de los casos con sarcoidosis<sup>(10)</sup>.

En los últimos años se han estudiado las implicaciones pronósticas de la exploración funcional respiratoria en la EPID, con la mayoría de los trabajos realizados sobre casos con FPI y con neumonía intersticial no específica (NINE). La evaluación funcional inicial se ha revelado imprecisa y a veces contradictoria desde un punto de vista pronóstico<sup>(11,12)</sup>. Sin embargo, la evolución en el tiempo de las variables fisiológicas es un buen método para predecir la supervivencia en la neumonía intersticial idiopática. Una caída del 10% o más en la capacidad vital forzada (FVC) en los primeros 6 meses de seguimiento es el mejor indicador de mal pronóstico<sup>(13,14)</sup>. También se ha encontrado una menor supervivencia, con significación estadística, en los casos que presentaban un descenso del 10% o más en la TLC o en la FVC durante el primer año o un aumento de 5 mm Hg del P(A-a)O<sub>2</sub> en los primeros 6 meses<sup>(14-16)</sup>.

**TABLA 4.** Hallazgos más frecuentes en la radiografía de tórax en las distintas enfermedades pulmonares intersticiales difusas

- **Predominio de los infiltrados en las zonas media y superior de los pulmones:** sarcoidosis, histiocitosis X, silicosis, fibrosis quística
- **Patrón alveolar:** proteinosis, hemorragia alveolar difusa, edema pulmonar, neumonía eosinófila, carcinoma broncoalveolar
- **Patrón micronodular:** tuberculosis miliar, silicosis, sarcoidosis, alveolitis alérgica extrínseca, histiocitosis X, enfermedad metastásica
- **Líneas B de Kerley:** edema pulmonar, linfangitis carcinomatosa
- **Patrón en panel:** fibrosis pulmonar idiopática, cualquier alveolitis fibrosante en estadio avanzado
- **Adenopatías hiliares:** sarcoidosis, beriliosis, silicosis
- **Adenopatías mediastínicas:** sarcoidosis, linfomas, tuberculosis, silicosis, carcinomas
- **Neumotórax:** histiocitosis X, linfangioleiomiomatosis
- **Derrame pleural:** enfermedades reumatológicas, fármacos, asbestosis. Si se trata de quilotórax: linfangioleiomiomatosis, esclerosis tuberosa y linfoma
- **Hiperinsuflación pulmonar:** linfangioleiomiomatosis, histiocitosis X, silicosis, fibrosis quística

La evolución de la DLCO tiene un valor limitado y no aporta información pronóstica adicional a los anteriores indicadores<sup>(13)</sup>.

## ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

### Radiografía de tórax

La existencia de una EPID habitualmente se confirma con una radiografía de tórax, que muestra sombras o infiltrados bilaterales y difusos. Para interpretar de forma correcta un patrón radiológico difuso es preciso tener en cuenta el tamaño, la forma y la distribución de los infiltrados, si se mantienen o no los volúmenes pulmonares y valorar si coexiste cardiomegalia, afectación mediastínica o lesión pleural.

La radiografía de tórax tiene sus limitaciones a la hora de detectar y caracterizar una EPID: un 10-15 % de los pacientes con una enfermedad probada anatómo-patológicamente tienen una radiografía de tórax normal<sup>(17)</sup>. Incluso evaluada por radiólogos expertos, los hallazgos encontrados en la radiografía de tórax son con frecuencia inespecíficos. En varios estudios la sensibilidad y especificidad global de la Rx de tórax en la detección de una EPID es del 80 y 82 %, respectivamente<sup>(18)</sup>. Se puede realizar un diagnóstico de presunción

en sólo el 23 % de los casos, siendo correcto en el 77 % de ellos<sup>(19)</sup>. En la tabla 4 se reflejan las características radiológicas de las enfermedades pulmonares intersticiales.

### Tomografía computarizada de alta resolución

La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), descrita por primera vez en 1982, ha permitido una visualización detallada del parénquima pulmonar y ha modificado la evaluación diagnóstica de los pacientes con una EPID. La técnica de la TACAR emplea un espesor de corte fino (1-2 mm) y un algoritmo para reconstruir las imágenes de alta resolución, lo que facilita la visualización de los detalles anatómicos<sup>(17,18,20)</sup>. El estudio se realiza habitualmente en supino y en apnea tras una inspiración máxima, y los cortes se realizan cada 10-20 mm. La falta de imágenes contiguas implica que hallazgos importantes, como los nódulos pulmonares, puedan no ser visualizados. Sin embargo, en la EPID resulta una técnica de muestreo suficiente, permite la representación adecuada del proceso patológico y disminuye la dosis de radiación administrada al paciente. En casos seleccionados el estudio puede repetirse en prono o en espiración para ver si hay atrapamiento aéreo.

**TABLA 5.** Patrones más característicos de la tomografía computarizada de alta resolución en la enfermedad pulmonar intersticial difusa

- **Fibrosis pulmonar idiopática:** infiltrados reticulares de predominio bibasal, periférico y subpleural. Son frecuentes la panalización, la desestructuración del parénquima y las bronquiectasias por tracción
- **Neumonía intersticial no específica:** densidad en vidrio esmerilado de predominio bibasal y subpleural; engrosamiento de septos interlobulillares e intralobulillares; desestructuración del parénquima; bronquiectasias por tracción; la panalización es menos frecuente que en la fibrosis pulmonar idiopática
- **Sarcoidosis:** nódulos, habitualmente de 5 a 10 mm de localización peribroncovascular; adenopatías hiliares y mediastínicas; predominio en lóbulos superiores
- **Histiocitosis X:** miconódulos de distribución peribroncovascular que con frecuencia se cavitan formando quistes aéreos, habitualmente de menos de 10 mm, de predominio en los campos medios y superiores; los ángulos costo-frénicos suelen estar respetados
- **Linfangioleiomiomatosis:** espacios quísticos de distinto tamaño distribuidos difusamente, con un parénquima circundante relativamente normal

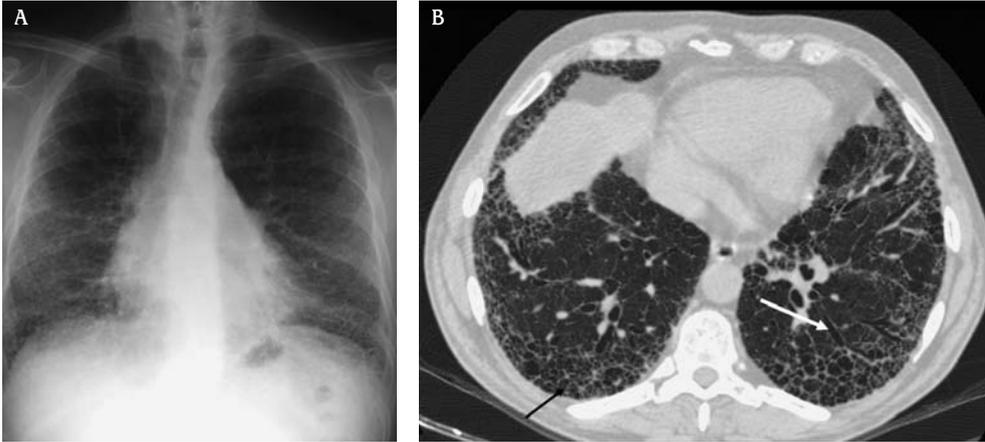
La evaluación de los pacientes con una EPID mediante una TACAR se basa en los distintos patrones radiológicos y en su distribución. Los principales hallazgos radiológicos son: patrón septal y reticular, micronodular, quistes aéreos, alteración estructural, densidad en vidrio esmerilado (o deslustrado) y consolidación alveolar. Además, hay que tener en cuenta los mismos hallazgos asociados que en la radiografía de tórax. La tabla 5 muestra los patrones radiológicos de la TACAR en algunas de las neumopatías intersticiales más comunes.

En la actualidad la TACAR se ha convertido en una prueba rutinaria en el estudio de las EPID, con el siguiente papel: a) detección y caracterización de la EPID incluyendo aquellos procesos iniciales, aún no visibles en la radiografía de tórax; b) contribuir al diagnóstico de enfermedades específicas sin tener que recurrir a la biopsia pulmonar; c) predecir el pronóstico y la respuesta al tratamiento; d) seleccionar el lugar y el tipo de biopsia pulmonar, cuando se requiera; y e) seguimiento de la EPID y evaluación tras el tratamiento médico.

Gracias a su mayor resolución espacial y de contraste, la TACAR puede poner de manifiesto enfermedades pulmonares difusas sospechadas clínicamente, pero no aparentes en la

radiografía de tórax. Sin embargo, aunque varios trabajos han comprobado su mayor sensibilidad con respecto a la radiografía convencional, al menos dos estudios han demostrado que la TACAR puede ser normal en el 12 y el 18 %, respectivamente, de los casos de EPID documentadas mediante una biopsia<sup>(21,22)</sup>. Por lo tanto, una TACAR normal no descarta la posibilidad de una enfermedad pulmonar intersticial.

Con respecto a la rentabilidad de la TACAR para diagnosticar enfermedades pulmonares infiltrativas específicas, la revisión de la abundante literatura existente resulta más compleja porque, en general, se trata de estudios retrospectivos y con problemas metodológicos en la selección de pacientes y en la comprobación diagnóstica. El trabajo de Raghu et al.<sup>(23)</sup>, fue el primero que evaluó de manera prospectiva la eficacia diagnóstica de la TACAR en conjunción con el diagnóstico clínico, en 59 pacientes con una EPID estudiados consecutivamente en una consulta especializada cuando se compara con diagnósticos histopatológicos. De acuerdo con este autor, la sensibilidad y la especificidad de la TACAR en el diagnóstico de enfermedades intersticiales distintas a la FPI fue del 59 y 40 %, respectivamente, pero en la FPI alcanzó el 78 y el 90 %. Si se combinan un diag-



**FIGURA 1.** Varón con disnea y tos seca de meses de evolución. A) Radiografía posteroanterior de tórax en la que se observa un patrón intersticial reticular bilateral que predomina claramente en las bases y en la periferia pulmonar; se asocia a una pérdida de volumen de los lóbulos inferiores. B) TACAR pulmonar en la que se confirma este patrón viéndose una panalización que consiste en pequeños quistes aéreos con pared de distribución subpleural y predominio basal (flecha negra) y bronquiectasias por tracción (flecha blanca). Estos hallazgos son típicos de una fibrosis pulmonar idiopática.

nóstico radiológico de FPI con un diagnóstico clínico y una biopsia transbronquial negativa para un diagnóstico específico, la especificidad aumenta a un 97 %, con un descenso de la sensibilidad a un 62 %. Posteriormente Hunninghake et al.<sup>(24)</sup>, en otro estudio prospectivo, esta vez multicéntrico y con 91 pacientes, obtuvieron resultados muy similares.

De estos resultados pueden extraerse dos conclusiones principales:

1. La principal utilidad diagnóstica de la TACAR es la de seleccionar a los pacientes con hallazgos típicos de FPI (Fig. 1). La alta especificidad de la TACAR en el diagnóstico de la FPI, ya comprobada previamente por otros estudios retrospectivos<sup>(25-27)</sup>, hace innecesario una verificación histológica en los pacientes con características clínicas y radiológicas típicas (Tabla 6). Sin embargo, el valor predictivo negativo del diagnóstico clínico-radiológico en el diagnóstico de la FPI es limitado (70 %)<sup>(23)</sup>. Por tanto, la ausencia de un patrón típico no excluye la enfermedad.
2. La TACAR no discrimina adecuadamente entre EPID diferentes a la FPI. En los casos en los que tras un estudio clínico y radio-

lógico completo el diagnóstico permanece incierto, la biopsia pulmonar continúa siendo imprescindible. Dos enfermedades pueden ser la excepción. En la linfangioleiomiomatosis los hallazgos de la TACAR, en un determinado contexto clínico, pueden ser diagnósticos (Fig. 2). En la proteinosis alveolar la TACAR es muy característica y dirige la realización de un lavado broncoalveolar diagnóstico (Fig. 3).

La TACAR también nos ayuda en la estimación de la reversibilidad y el pronóstico de la enfermedad pulmonar difusa. En general, las imágenes en vidrio deslustrado son indicativas de inflamación y favorecen la reversibilidad, mientras que un patrón reticular y la panalización indican fibrosis y cambios irreversibles. La presencia y la magnitud de estos hallazgos “fibróticos” e irreversibles son aspectos muy importantes a la hora de decidir sobre la necesidad de una biopsia pulmonar quirúrgica.

#### LAVADO BRONCOALVEOLAR

El lavado broncoalveolar (LBA) aporta datos interesantes en el estudio de la EPID y, en ocasiones, puede orientar definitivamente su diag-

**TABLA 6.** Diagnóstico clínico-radiológico de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI): se requieren los 4 criterios mayores y al menos 3 de los menores

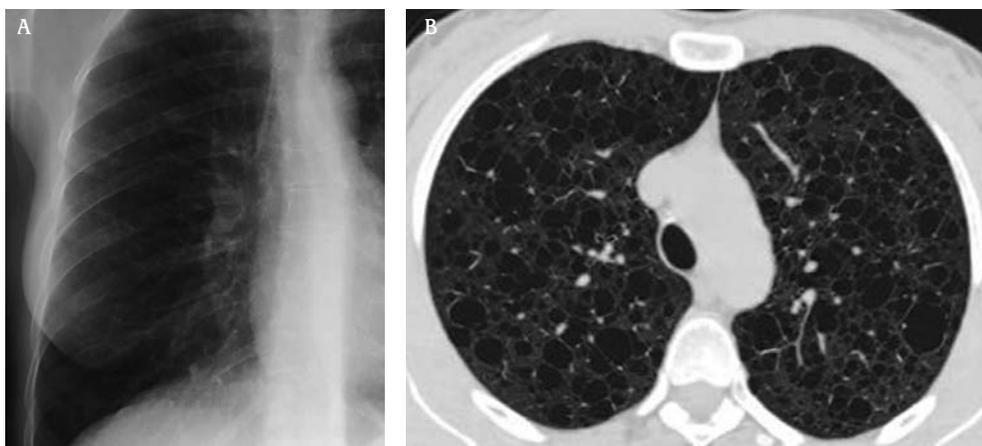
**Criterios mayores**

- Exclusión de otras causas conocidas de EPID
- Alteración ventilatoria restrictiva y/o afectación del intercambio de gases
- TACAR característica de FPI
- BTB y LBA que no indican un diagnóstico alternativo

**Criterios menores**

- Edad superior a los 50 años
- Disnea de esfuerzo de comienzo insidioso, no explicada por otra causa
- Duración de los síntomas superior a 3 meses
- Estertores crepitantes inspiratorios y bibasales

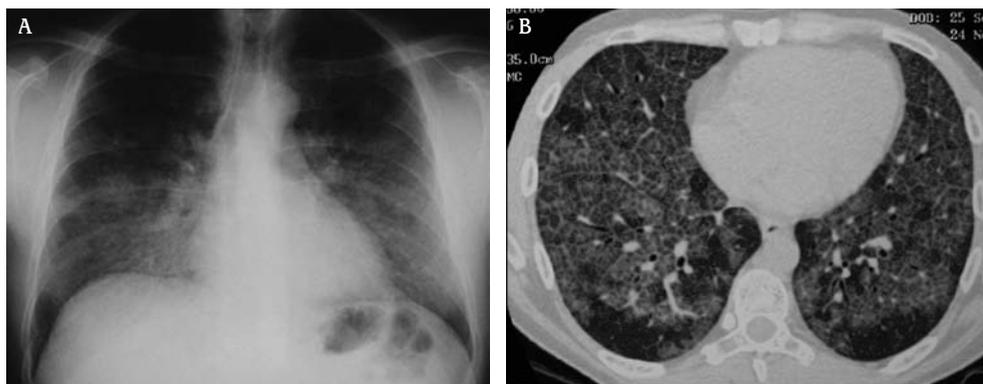
*EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; TACAR: tomografía axial computarizada; BTB: biopsia transbronquial; LBA: lavado broncoalveolar.*



**FIGURA 2.** Mujer joven en edad fértil. A) Radiografía posteroanterior de tórax en la que se observa un patrón intersticial reticular bilateral y difuso. B) TACAR pulmonar que demuestra de forma muy clara los múltiples quistes aéreos de pared fina distribuidos difusamente por ambos pulmones; el parénquima entre los quistes es normal. Se trata de una linfangioleiomiomatosis.

nóstico. La presencia en el fluido del LBA de abundantes histiocitos de Langerhans, identificados mediante técnicas de inmunofluorescencia, utilizando anticuerpos monoclonales (células CD1 positivas igual o por encima del 5%) o con el microscopio electrónico, confirma la existencia de una histiocitosis X. El hallazgo de material lipoproteico PAS-positivo, muy característico cuando se examina ultraestructuralmente, es propio de una proteinosis alveolar. La observación macroscópica de un

LBA hemático con numerosos macrófagos cargados de hemosiderina (siderófagos) con la tinción de Perls, apoya el diagnóstico de una hemorragia alveolar difusa. El análisis mineralógico tiene interés para el diagnóstico de las neumoconiosis. Por ejemplo, la presencia de cuerpos de asbesto en el LBA, identificables mediante microscopía óptica, es sugerente de una asbestosis, aunque no confirma el diagnóstico. Los cuerpos de asbesto son un marcador de exposición, no de enfermedad<sup>(28)</sup>.



**FIGURA 3.** Varón con disnea de varios meses de evolución. A) Radiografía posteroanterior de tórax en la que se aprecia un patrón intersticial bilateral de predominio basal. B) TACAR que pone de manifiesto un patrón en empedrado (*crazy paving*) bilateral y bastante difuso formado por áreas de aumento de la atenuación, pero que no borran los vasos (en vidrio esmerilado) y un engrosamiento de los septos interlobulillares. En el lavado broncoalveolar se recuperó un fluido de aspecto lechoso con material proteináceo PAS-positivo típico de la proteinosis alveolar.

El recuento diferencial de las células recogidas en el líquido del LBA es útil por su carácter orientativo (Tabla 7). Un aumento en la proporción de linfocitos (alveolitis linfocítica) es propio de la sarcoidosis y de las alveolitis alérgicas extrínsecas, mientras que los neutrófilos suelen estar elevados en la fibrosis pulmonar idiopática. Un predominio eosinófilo ( $> 20\%$ ), combinado con un cuadro clinicoradiológico compatible, puede establecer el diagnóstico de una neumonía eosinófila sin necesidad de recurrir a una biopsia pulmonar. Por último, el LBA es muy útil para identificar o aislar microorganismos (*Mycobacterium*, hongos, *P. carinii*) o células malignas, eventualmente causantes de enfermedad infiltrativa pulmonar difusa de etiología infecciosa o neoplásica.

### BIOPSIA PULMONAR

Previamente se ha comentado que las enfermedades intersticiales de etiología ambiental o laboral y las que acompañan a enfermedades sistémicas pueden diagnosticarse, en muchos casos, con una detallada historia clínica y la ayuda de pruebas no invasivas. En el resto de las ocasiones, el examen del material histológico es el procedimiento diagnóstico más importante y preciso. El método inicial habitualmente utilizado es la biopsia transbronquial

(BTB) obtenida mediante una fibrobroncoscopia. Se trata de una técnica muy segura para el enfermo, que se asocia con alrededor de un 5-10% de complicaciones menores (hemorragias o neumotórax) y rarísimas complicaciones mayores. Además, es posible llevarla a cabo en la misma exploración broncoscópica que el LBA. La BTB se obtiene a través de la vía bronquial y, por tanto, los procesos patológicos situados alrededor de los bronquiolos terminales y respiratorios o que son de distribución linfática pueden ser fácilmente alcanzados con la pinza de biopsia. De acuerdo con Descombes et al.<sup>(29)</sup>, que revisaron los datos clínicos e histológicos de 530 BTB consecutivas en 516 pacientes inmunocompetentes, hay una relación directa entre el número de muestras obtenidas y la eficacia diagnóstica. Estos autores recomiendan que deben obtenerse, al menos, 5 ó 6 especímenes en cada broncoscopia. La BTB es muy útil en aquellas enfermedades en las que muestras de tejido pulmonar muy pequeñas o incluso pocas células pueden brindar el diagnóstico. Esto sucede en la sarcoidosis, la tuberculosis y otras infecciones, la linfangitis carcinomatosa, la proteinosis alveolar, la hemosiderosis, la neumonía eosinófila y, con menos frecuencia, en la neumonía organizada criptogenética y en la alveolitis alérgica extrínseca.

**TABLA 7.** Análisis celular del lavado broncoalveolar en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Enfermedad	Características
Sarcoidosis	Linfocitosis, cociente CD4/CD8 > 3,5*
Alveolitis alérgicas extrínsecas	Linfocitosis, inversión del cociente CD4/CD8
Neumonía organizada criptogenética	Linfocitosis, inversión del cociente CD4/CD8, moderada neutrofilia/eosinofilia
NINE (variante celular)	Linfocitosis, inversión del cociente CD4/CD8
NINE (variante fibrótica)	Neutrofilia con o sin eosinofilia
NID, bronquiolitis respiratoria/EPID	Macrófagos pigmentados, moderada neutrofilia
Fibrosis pulmonar idiopática	Neutrofilia con o sin eosinofilia
Asbestosis	Neutrofilia con o sin eosinofilia
Eosinofiliias pulmonares	Eosinofilia

*NINE: neumonía intersticial no específica; NID: neumonía intersticial descamativa; bronquiolitis respiratoria/EPID: bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad pulmonar intersticial difusa. \*El cociente CD4/CD8 también puede estar aumentado en la beriliosis y en la tuberculosis.*

En las restantes EPID la BTB suele proporcionar hallazgos menos específicos por lo que para alcanzar un diagnóstico preciso debe recurrirse, de acuerdo con la mayoría de las recomendaciones<sup>(50-53)</sup>, a la biopsia pulmonar quirúrgica (BPQ) por toracotomía o por videotoroscopia. La segunda opción es, hoy en día, la técnica de elección, pues permite una mejor selección de la zona a biopsiar y disminuye de forma significativa la estancia media hospitalaria y el tiempo de drenaje. Sin embargo, la cirugía videotoroscópica no es posible en presencia de importantes adherencias pleurales que impidan el colapso pulmonar o en pacientes que no toleren la ventilación de un solo pulmón. Por estos motivos, en un 11 % de los casos, aproximadamente, se requiere la reconversión a una toracotomía<sup>(54)</sup>.

La BPQ es más agresiva que la BTB, requiere anestesia general y su mortalidad, aunque baja (alrededor del 1-2 %), no es despreciable. Por este motivo, la BPQ no está exenta de controversia. Dos trabajos realizados durante la década de los noventa, dedicados a investigar la práctica clínica en la EPID en Inglaterra y Estados Unidos, concluyeron que sólo el 7,5 % de los clínicos ingleses y el 42 % de los americanos realizaban una biopsia pulmonar qui-

rúrgica después de una BTB inespecífica o negativa, reflejando que, a pesar de las recomendaciones de las distintas sociedades científicas, los clínicos en la EPID prefieren los diagnósticos clínicos a los histológicos<sup>(55,56)</sup>.

Los principales argumentos a favor de la BPQ son: a) establece un diagnóstico clínico-patológico; b) permite informar adecuadamente acerca del pronóstico y las posibilidades terapéuticas de la enfermedad; c) casi todos los tratamientos actuales de la EPID pueden tener importantes efectos adversos y, por tanto, precisan de diagnósticos seguros; y d) la detección de procesos relacionados con determinadas exposiciones pueden implicar compensaciones para el paciente o consecuencias importantes de salud pública, por ejemplo, en la asbestosis.

El principal argumento en contra es que la BPQ es un *gold standard* imperfecto, con varios problemas importantes en la interpretación histológica. En primer lugar cabe citar los errores derivados de la elección del sitio de la biopsia. El espécimen de la BPQ puede provenir de un área no representativa del proceso patológico o haber diagnósticos divergentes entre 2 o más áreas de biopsia. En dos trabajos recientes se aprecian discordancias entre los diagnósticos de FPI y NINE en el 12,5 y 26 %, res-

**TABLA 8.** Enfermedad pulmonar intersticial difusa y biopsia pulmonar quirúrgica (BPQ)**Situaciones en las que puede evitarse la BPQ**

- Pacientes con criterios clínico-radiológicos de FPI
- En pacientes asintomáticos o paucisintomáticos con una función pulmonar conservada, puede estar justificada la opción de observación y seguimiento

**Pacientes con indicación absoluta de BPQ**

- Manifestaciones extrapulmonares no explicables: fiebre, pérdida de peso, sudoración, hemoptisis, vasculitis periférica sin filiación
- Pacientes relativamente jóvenes (< 50 años)
- TACAR no característica de FPI
- Ausencia de diagnóstico en el LBA y la BTB
- Enfermedad progresiva

*FPI: fibrosis pulmonar idiopática; TACAR: tomografía computarizada de alta resolución; LBA: lavado broncoalveolar; BTB: biopsia transbronquial.*

pectivamente, de los casos con múltiples biopsias<sup>(37,38)</sup>. Si sólo se biopsia una zona, el diagnóstico anatomopatológico de NINE puede ser erróneo y la evolución de la enfermedad mostrará la presencia de una FPI en las áreas no biopsiadas. Es probable, aunque no está probado, que el riesgo de biopsiar el “área equivocada” pueda minimizarse utilizando la TACAR para seleccionar varios sitios de biopsia representativos del conjunto de los hallazgos morfológicos. La normativa SEPAR recomienda tomar muestras de, al menos, dos áreas diferentes, una con aspecto macroscópico patológico y otra con aspecto macroscópico normal y el consenso ATS/ERS considera que las muestras deben corresponder a dos lóbulos diferentes<sup>(5,35)</sup>. Las zonas con fibrosis evidente (panalización en el TACAR) probablemente no van a ser útiles en el diagnóstico diferencial y, por tanto, no deben ser biopsiadas<sup>(39)</sup>.

En segundo lugar debe considerarse la variabilidad entre patólogos. En un estudio reciente<sup>(40)</sup>, la variación interobservador en la interpretación histológica entre 10 histopatólogos torácicos experimentados fue reseñable (coeficiente kappa de 0,40) y apenas aceptable clínicamente. Sánchez-Varilla et al.<sup>(41)</sup> apreciaron una discordancia en el informe histológico en 10 de los 33 casos con EPID estudiados (30,3%), 9 de ellos en el grupo de

las neumonías intersticiales idiopáticas. Por último, está el problema de “la neumonía intersticial inclasificable”. Incluso con una BPQ hay dificultades para hacer un diagnóstico específico en el 10-20% de los procesos pulmonares difusos<sup>(33,40)</sup>. En este escenario es especialmente importante el consenso entre clínicos, radiólogos y patólogos.

Si tenemos en cuenta que la BPQ es un “*gold standard achacoso*”<sup>(42)</sup> y la falta de opciones terapéuticas curativas de las enfermedades intersticiales más comunes, puede concluirse que aún no se conoce con certeza el impacto de la BPQ en el cuidado del paciente con una EIPD. En la tabla 8 se señala en qué pacientes es posible evitar la biopsia quirúrgica y en cuáles la necesidad de una confirmación histológica es absoluta. Probablemente entre estos dos extremos se encuentran muchos enfermos que deben evaluarse individualmente y con gran cuidado y en los que la experiencia del médico y su sentido clínico son esenciales.

**ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA EN LAS EPID**

Asignar un diagnóstico a un paciente con EPID es difícil y a menudo impreciso. Como se ha expuesto a lo largo de este capítulo, hay que considerar más de 150 entidades clínico-patológicas diferentes. La información clínica, funcional y radiológica, aunque tiene un papel

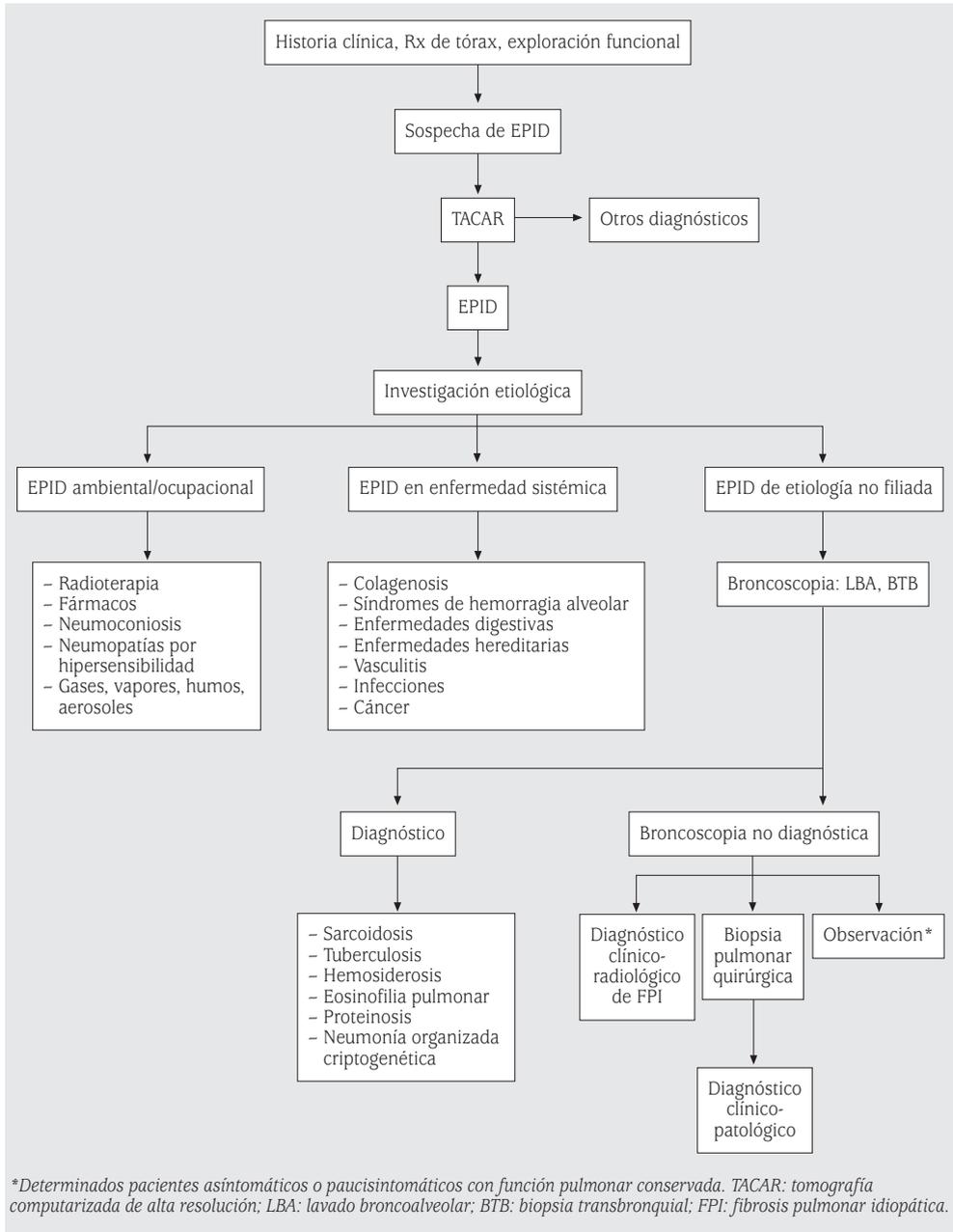


FIGURA 4.

muy útil, carece con frecuencia de especificidad y la histología es un *gold standard* de plata. Además, el apartado de las neumonías intersticiales idiopáticas, uno de los más importantes en las EPID, no está todavía bien carac-

terizado y su clasificación actual probablemente es provisional<sup>(43-45)</sup>.

En un intento por mejorar la estrategia diagnóstica, la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* en el año 2002 pro-

ponen que el abordaje de los pacientes con una EPID se lleve a cabo mediante una interrelación dinámica entre clínicos, radiólogos y patólogos<sup>(33)</sup>. Este consenso en la práctica clínica no es fácil. Los diferentes servicios trabajan separados en el espacio, a veces en el tiempo y con distintas agendas de trabajo. Sin embargo, en las EPID, un proceso diagnóstico integral y multidisciplinario es fundamental y ha sido comprobado en la literatura. Flaherty et al., en dos trabajos, han demostrado que la combinación de un diagnóstico radiológico e histológico predice mejor el pronóstico que cada una de las modalidades por separado<sup>(46)</sup>, y que el diagnóstico alcanzado mediante consenso cambia con frecuencia el diagnóstico inicial alcanzado individualmente por un clínico, un radiólogo o un patólogo<sup>(47)</sup>. En la figura 4 se expone un algoritmo diagnóstico para las EPID.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cushley M, Davison AG, Du Bois RM, Egan J, Flower C, Gibson GJ, et al. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax*. 1999; 54 (Supl. 1): 1-30.
- Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 409-19.
- Xaubert A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39: 580-600.
- García CK. Inherited interstitial lung disease. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 421-33.
- Beckett WS. Occupational respiratory diseases. *N Engl J Med*. 2000; 342: 406-13.
- Glazer CS, Newman LS. Occupational interstitial lung disease. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 467-78.
- Lama VN, Martínez F. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 435-53.
- Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration*. 2004; 71: 209-13.
- Marciniuk DD, Gallagher CG. Clinical exercise testing in interstitial lung disease. *Clin Chest Med*. 1994; 15: 287-303.
- Lavergne F, Clerici C, Sadoun D, Brauner M, Battești JP, Valeyre D. Airway obstruction in bronchial sarcoidosis. *Chest*. 1999; 116: 1194-9.
- Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 450-4.
- Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP, Gross BH, Cascade PN, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1063-72.
- Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni 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.
- 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.
- Hanson D, Winterbauer R, Kirtland S, Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 1995; 108: 305-10.
- Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 531-7.
- Screaton NJ, Hiorns MP, Muller NL. Differential diagnosis in chronic diffuse infiltrative lung disease on high-resolution computed tomography. *Seminars in Roentgenology*. 2002; 37: 17-24.
- Zompatori M, Bnà C, Poletti V, Spaggiari E, Ormitti F, Calabrón E, et al. Diagnostic imaging of diffuse infiltrative disease of the lung. *Respiration*. 2004; 71: 4-19.
- Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL. Chronic diffuse infiltrative disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology*. 1989; 171: 111-6.
- Gotway MB, Freemer MM, King TE. Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2007; 62: 546-53.
- Padley SPG, Hansell DM, Flower CDR, Jennings P. Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin Radiol*. 1991; 44: 227-31.

22. Orens JB, Kazerooni EA, Martínez FJ, Curtis JL, Gross BH, Flint A, et al. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy: a prospective study. *Chest*. 1995; 108: 109-15.
23. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Douglas EW, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease. *Chest*. 1999; 116: 1168-74.
24. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King Jr 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.
25. Tung KT, Wells AU, Rubens MB, Kirk JM, du Bois RM, Hansell DM. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 1993; 48: 334-38.
26. Grenier P, Vareyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastand C. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology*. 1991; 179: 123-32.
27. Mueller-Hang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellner L, Bankier AA. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiology*. 2007; 27: 595-615.
28. Vuyst P, Dumortier E, Moulin E, Yourassowsky, Yernault JC. Diagnostic value of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 1219-24.
29. Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997; 52: 324-9.
30. Du Bois RM. Diffuse lung disease: an approach to management. *Br Med J*. 1994; 309: 175-9.
31. Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. *Chest*. 1998; 113: 192-202.
32. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 646-64.
33. 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.
34. Rivas JJ, Freixenet J, Rodríguez F. Estudio multicéntrico español de cirugía videotoracoscópica. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38: 60-3.
35. Johnston ID, Gomm SA, Kalra S, Woodcock AA, Evans CC, Hind CR. The management of cryptogenic fibrosing alveolitis in three regions of the United Kingdom. *Eur Respir J*. 1993; 6: 891-3.
36. Smith CM, Holbrook T. Utilization of the transbronchial biopsy and open lung biopsy for tissue to establish the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: survey of the California Thoracic Society Membership. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142: 162.
37. 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 pneumonia. *Chest*. 2004; 125: 522-6.
38. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1722-7.
39. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. *Respiration*. 2004; 71: 107-19.
40. Nicholson AG, Addis BJ, Bharucha H, Clelland CA, Corrin B, Gibbs AR, et al. Interobserver variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax*. 2004; 59: 500-5.
41. Sánchez-Varilla JM, Recio-Gallardo S, Benítez-Moya JM, Almadana-Pacheco V, Peña JB, Martínez-Puentes V. Variabilidad entre patólogos en el diagnóstico histológico de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41: 566-8.
42. Wells AU. Histopathologic diagnosis in diffuse lung disease. An ailing gold standard. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 829-30.
43. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J*. 2006; 28: 422-46.
44. Muñoz A, Aranda I, Pascual J, Ferrando C. Neumonía intersticial bronquiocéntrica idiopática: una nueva neumonía intersticial idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 464-6.
45. Soon K, Nagal S. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. An unrecognized autoimmune disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 632-33.
46. 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.
47. Flaherty KR, Taimadge EK, King JR, Raghu G, Lynch JP, Colby TV, 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.

# FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Álvaro Casanova Espinosa

## RESUMEN

Dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) constituye una entidad clínica bien definida, limitada exclusivamente al pulmón, que se caracteriza por el patrón histológico de neumonía intersticial usual (NIU). La FPI es la EPID idiopática que mayor interés ha suscitado en los últimos años, debido a su mal pronóstico y a la ausencia de una terapia eficaz que consiga frenar su progresión. Debido a que los síntomas de la enfermedad son inespecíficos (disnea y tos seca), el diagnóstico de la FPI no siempre es fácil y suele retrasarse. Requiere la realización de una historia clínica meticulosa, y de una serie de pruebas complementarias entre las que destaca la exploración funcional respiratoria, el lavado brocoalveolar (LBA) y la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR). El diagnóstico definitivo de la FPI requiere la confirmación histológica de la NIU. La interpretación de los resultados de las pruebas diagnósticas debe ser analizada de forma conjunta entre un neumólogo, un radiólogo y un anatomopatólogo con el fin de obtener un diagnóstico de certeza. No existe ningún tratamiento que modifique el pronóstico de la enfermedad. No obstante, la mejora en la comprensión de la patogénesis de la FPI, a partir de diferentes modelos animales y experimentales, ha permitido avanzar en la búsqueda de fármacos antifibróticos y poner en marcha ensayos clínicos rigurosos y bien diseñados en esta enfermedad.

## DEFINICIÓN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), también conocida en el pasado como alveolitis fibrosante criptogénica, es un tipo de enfer-

medad pulmonar intersticial difusa (EPID) de etiología desconocida y que se caracteriza por el patrón histológico de neumonía intersticial usual (NIU) en una muestra de tejido pulmonar<sup>(1)</sup>. En el documento de consenso elaborado por la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) en el año 2002<sup>(2)</sup>, la FPI se engloba dentro de las neumonías intersticiales idiopáticas cuya caracterización y definición han suscitado un gran interés en los últimos años.

Antes de la inclusión de la neumonía intersticial no específica (NINE) en la clasificación de las EPID idiopáticas, en el año 1998<sup>(3)</sup>, esta entidad se englobaba dentro de la FPI. Hoy en día, el principal reto diagnóstico que se nos plantea es la distinción entre la FPI (NIU) y la NINE, dadas las diferencias pronósticas y terapéuticas<sup>(4)</sup>. La supervivencia media estimada en la FPI es de 3-5 años desde el diagnóstico, con escasa o nula respuesta al tratamiento esteroideo e inmunosupresor. El pronóstico de la NINE es claramente mejor, ya que la mayoría de los pacientes se estabilizan o incluso mejoran tras el tratamiento con glucocorticoides.

La FPI es la más frecuente de las EPID, con una prevalencia estimada de 20/100.000 habitantes en varones y 13/100.000 habitantes en mujeres. En el registro llevado a cabo por el grupo EPID, de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>(4)</sup>, la FPI constituyó el 38,7% de los casos, seguida de la sarcoidosis (14,9%) y de la neumonía organizada criptogénica (NOC) (10,4%).

La etiología de la FPI es desconocida aunque se piensa que sea consecuencia de la interacción de factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos. Entre los factores ambientales relacionados con la FPI, cabe

**TABLA 1.** Entidades clínicas que se asocian con el cuadro histológico de NIU

Fibrosis pulmonar idiopática
Enfermedades del tejido conectivo
Enfermedad pulmonar intersticial por fármacos
Alveolitis alérgica extrínseca crónica
Asbestosis
Síndrome de Hermansky-Pudlak

destacar el hábito tabáquico, la exposición a polvos de madera y determinados metales y algunos virus (virus de la hepatitis C, adenovirus y virus Epstein-Barr). Se ha postulado que el reflujo gastroesofágico (RGE) podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de FPI debido a que más del 80% de los pacientes con FPI presentan RGE<sup>(5,6)</sup>.

### PATOGENIA

La característica esencial de la FPI es la proliferación de fibroblastos y la acumulación anormal de moléculas de la matriz extracelular, especialmente fibras colágenas. Las teorías fisiopatológicas aceptadas en el pasado sostenían que un agente causal desconocido produciría una inflamación crónica del parénquima pulmonar que llevaría con el tiempo al desarrollo de fibrosis. Sin embargo, durante décadas se han administrado dosis altas de fármacos antiinflamatorios (corticoides) e inmunosupresores sin observarse los beneficios esperables. Estudios recientes consideran que la inflamación constituye un fenómeno secundario. Las nuevas hipótesis fisiopatológicas consideran que el acontecimiento principal en el desarrollo de la FPI es la lesión celular del epitelio alveolar, que estimula el desarrollo de la fibrosis<sup>(7)</sup>.

Se han implicado numerosas citocinas en el desarrollo de fibrosis pulmonar. Entre ellas cabe destacar el factor beta de transformación de crecimiento (TGF- $\beta$ ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 1, el factor de crecimiento derivado de plaquetas

(PDGF) y, más recientemente, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)<sup>(8-10)</sup>. La liberación en exceso de estas citocinas proinflamatorias con capacidad fibrogenética conduce a la activación de focos fibroblásticos y la subsiguiente fibrosis pulmonar.

El papel de la endotelina I en la patogenia de la FPI ha sido demostrado tanto *in vitro* como *in vivo*. Además de su potente efecto vasoconstrictor, la endotelina I estimula la proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, células claves en la formación de colágeno y matriz extracelular<sup>(11)</sup>. Las concentraciones de endotelina I están elevadas en un gran número de enfermedades como la hipertensión arterial pulmonar, las enfermedades del colágeno y la fibrosis pulmonar.

La oxidación/reducción es otro factor implicado en la patogénesis de la FPI. La marcada alteración del epitelio alveolar que se produce en la FPI se debe en parte a la liberación de radicales libres (oxidantes) por las células inflamatorias<sup>(12)</sup>. En efecto, la FPI se caracteriza por un estrés oxidativo excesivo en el tracto respiratorio inferior<sup>(13)</sup>. Además de este aumento de la oxidación, en la FPI existe un déficit de glutatión (*L-gamma-glutamyl-L-cysteinyl-glycine*, *GSH*) el mayor componente del sistema de defensa antioxidante del pulmón humano<sup>(14)</sup>.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

El patrón histológico típico de la FPI es el de neumonía intersticial usual (NIU). El patrón anatomopatológico de NIU no es exclusivo de la FPI, por lo que deben descartarse otras patologías. En la tabla 1 se exponen otras entidades clínicas que se asocian con el cuadro histológico de NIU.

Dicho patrón se caracteriza por una desestructuración difusa de la arquitectura pulmonar, con áreas de fibrosis, lesiones quísticas fibróticas (áreas de “panal de abejas”) y la presencia de focos de proliferación fibroblástica<sup>(5)</sup>. La inflamación parenquimatosa suele ser leve o moderada, con infiltración de los septos alveolares por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos asociados a hiperplasia

de los neumocitos tipo II. Las lesiones son parcheadas y heterogéneas alternando zonas de pulmón normal, con áreas de inflamación, fibrosis y de proliferación fibroblástica. Esta distribución temporal de las lesiones permite diferenciarlas de otras neumonías intersticiales como la NINE, que se caracteriza por la uniformidad de las lesiones y la ausencia de focos fibroblásticos. Las alteraciones histológicas en la NIU predominan en las regiones periféricas y subpleurales.

Un problema añadido en la diferenciación de estas 2 entidades es el hecho de que un mismo paciente presente alteraciones histológicas de NIU y de NINE en las muestras de biopsia obtenidas de diferentes lóbulos o incluso en un mismo lóbulo pulmonar. Según dos estudios realizados en este campo, el diagnóstico que prevalecería en estos casos es el de NIU, ya que los pacientes con ambas alteraciones histológicas tenían la misma supervivencia que los pacientes que sólo tenían NIU<sup>(15,16)</sup>.

### CLÍNICA: SÍNTOMAS Y SIGNOS

Al igual que ocurre en el resto de enfermedades pulmonares intersticiales, en la FPI es imprescindible llevar a cabo una anamnesis exhaustiva y una historia clínica detallada. La historia familiar puede proporcionar información útil (se estima que un 5% de los pacientes con FPI tienen algún otro miembro de la familia afecto). En cuanto a la edad y al sexo, la FPI suele aparecer por encima de los 50 años y es más frecuente en varones.

El inicio de la enfermedad suele ser insidioso, siendo la disnea de esfuerzo el síntoma cardinal<sup>(17)</sup>. El paciente lo suele atribuir a “la edad” o “no estar en forma”. Por lo general, la disnea es lentamente progresiva, mayor de 3-6 meses de duración, lo que hace que el enfermo acuda al médico después de semanas o meses de iniciado el proceso patológico. Esto conlleva un retraso diagnóstico en la mayoría de los casos.

El otro síntoma destacado que refieren la mayoría de los pacientes es una tos seca, irri-

tativa y molesta, que no suele mejorar tras la toma de fármacos antitusígenos. En algunas ocasiones puede acompañarse de un cuadro pseudogripal con fatiga, pérdida de peso y dolores musculares y articulares. La presencia de síntomas sistémicos más específicos debe hacer sospechar diagnósticos alternativos.

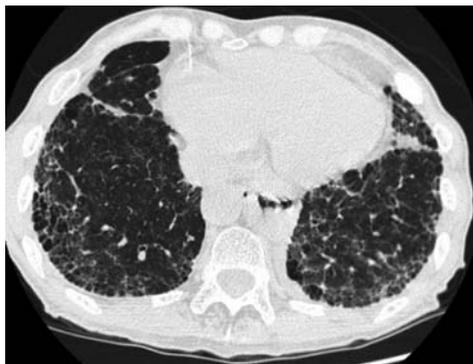
Entre los hallazgos más destacados en la exploración física se encuentran los estertores crepitantes “tipo velcro”, teleinspiratorios y de predominio bibasal, presentes en más del 80% de los casos y las acropaquias o “dedos en palillo de tambor” en el 20-50% de los casos<sup>(18)</sup>. A medida que la enfermedad progresa suelen aparecer signos de insuficiencia cardiaca derecha y de hipertensión pulmonar (cianosis, edemas, refuerzo del 2º tono cardiaco, hepatomegalia e ingurgitación yugular).

### HALLAZGOS ANALÍTICOS

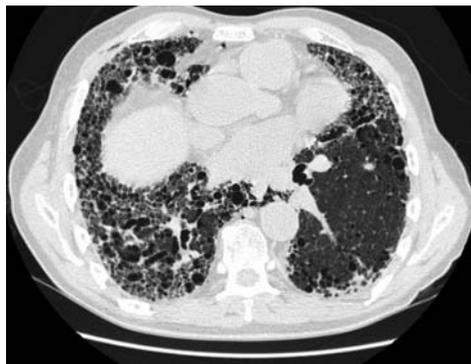
La evaluación analítica rutinaria en un paciente con sospecha de FPI no suele ser útil salvo para descartar otras causas de EPID. Puede existir elevación de los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, la lactato-deshidrogenasa (LDH) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Los anticuerpos anti-nucleares (ANAs) y el factor reumatoide son positivos en el 10-20% de los pacientes con FPI, aunque raramente a títulos altos. La presencia de ANAs a títulos altos (> 1:160) debe sugerir una enfermedad del tejido conectivo. La elevación de otros parámetros analíticos, como la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) o la creatín-fosfoquinasa (CPK) puede ser útil para sugerir diagnósticos alternativos.

### RADIOLOGÍA

La radiografía de tórax convencional (RT) muestra típicamente un patrón intersticial o infiltrados reticulonodulares de distribución bibasal y periférica (subpleural). La mayoría de los pacientes presentan una RT anormal en el momento del diagnóstico. En ocasiones, cuando se revisa de forma retrospectiva RT



**FIGURA 1.** Fibrosis pulmonar idiopática. La TACAR de tórax muestra áreas de reticulación y áreas de “panalización” de distribución periférica y bibasal.



**FIGURA 2.** Fibrosis pulmonar idiopática. La TACAR de tórax muestra una enfermedad en fase avanzada con áreas extensas de “panalización” y bronquiectasias por tracción.

antiguas de pacientes con FPI, se observa que ya presentaban opacidades reticulares bibasales incluso antes de la aparición de síntomas. Los infiltrados alveolares son raros y deben sugerir un diagnóstico alternativo como neumonía organizada criptogenética (NOC) o neumonía intersticial descamativa (NID). La afectación pleural y las adenopatías no son hallazgos comunes en la FPI. A pesar de sus limitaciones, la RT sigue teniendo utilidad en la evaluación inicial y en el seguimiento. Ante un deterioro clínico del paciente, puede poner de manifiesto un empeoramiento radiológico o identificar complicaciones como infecciones o tumores sobreañadidos.

La tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) se ha convertido en la prueba de imagen fundamental al ser una técnica más sensible y específica que la radiología convencional<sup>(19)</sup>. Los hallazgos característicos de la FPI en la TACAR de tórax consisten en imágenes reticulares, engrosamientos de septos, bronquiectasias por tracción e imágenes en “panal de abejas” de distribución bibasal y subpleural (Figs. 1 y 2)<sup>(20)</sup>. Estas alteraciones características se consideran criterio diagnóstico. La sensibilidad diagnóstica de esta técnica en la FPI oscila en torno al 90%. El patrón en vidrio deslustrado suele ser mínimo o estar ausente. La presencia de áreas extensas de

vidrio deslustrado debe sugerir otro diagnóstico, particularmente la NID, la NOC, la NINE o la neumonitis por hipersensibilidad (NH). Áreas extensas de panalización son propias de la FPI, siendo raras en otras neumoopatías intersticiales. Cuando no están presentes los hallazgos radiológicos característicos de la FPI, puede resultar indistinguible de la NINE. Así, en el 20-25% de los pacientes con FPI, los hallazgos radiológicos son similares a los de la forma fibrótica de la NINE. La extensión de las alteraciones de la TACAR de tórax se correlaciona con las alteraciones funcionales respiratorias, en especial con la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)<sup>(21)</sup>.

## EXPLORACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA

Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) tienen como objetivo fundamental cuantificar la afectación fisiopatológica, orientar el pronóstico, controlar la evolución de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento. Las PFR son inespecíficas desde un punto de vista etiológico. Las alteraciones funcionales típicas de la FPI consisten en un patrón ventilatorio restrictivo con disminución de los volúmenes pulmonares tanto dinámicos como estáticos (capacidad vital, CVF y capacidad

pulmonar total). En pacientes fumadores con enfisema asociado los volúmenes pulmonares pueden ser normales o estar aumentados. La DLCO está disminuida y la DLCO corregida con el volumen alveolar (KCO) suele estar normal o levemente disminuida. La gasometría arterial basal es normal en las fases iniciales de la enfermedad. La hipoxemia puede aparecer durante el esfuerzo y en reposo, en las fases avanzadas de la enfermedad. El gradiente alveolo-arterial de oxígeno tiende a incrementarse a medida que progresa la enfermedad. La prueba de la marcha de los 6 minutos es útil para valorar la capacidad respiratoria durante el ejercicio y la evolución de la enfermedad. Cuando la CVF es menor del 50 % del valor predicho y la DLCO cae por debajo del 45 % del valor predicho, suelen incrementarse las resistencias vasculares y cabe esperar hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* crónico.

### LAVADO BRONCOALVEOLAR

El lavado broncoalveolar (LBA) realizado a través de la fibrobroncoscopia es una técnica sencilla y útil en el diagnóstico de las EPID<sup>(22)</sup>. En la FPI, las alteraciones del LBA no se consideran diagnósticas por sí solas. En el recuento celular del LBA suele existir un exceso de neutrófilos asociado a un incremento leve o moderado de eosinófilos. La linfocitosis no es típica de la FPI y, cuando es mayor de un 20 %, debe sugerir un diagnóstico alternativo como la NINE, NH, NOC o sarcoidosis. Del mismo modo, un incremento excesivo de los eosinófilos (mayor del 20 % del total de células) deber hacer sospechar una enfermedad eosinofílica pulmonar.

### BIOPSIA PULMONAR

La biopsia pulmonar quirúrgica, ya sea por videotoracosocopia o por minitoracotomía, se considera el método definitivo en el diagnóstico de la FPI. Se recomienda obtener muestras de más de un lóbulo pulmonar. La rentabilidad de la biopsia pulmonar es muy alta, siendo la mayoría de los casos correctamente diagnosticados tras su realización.

Pero, ¿cuándo y en qué pacientes debe realizarse una biopsia pulmonar quirúrgica? La respuesta a esta cuestión no es uniforme y depende de los protocolos de referencia de los distintos grupos, en base a su propia experiencia. Nuestra recomendación es individualizar cada caso según el estado clínico del paciente y las teóricas ventajas terapéuticas de tener un diagnóstico de certeza.

### ENFOQUE DIAGNÓSTICO

En la figura 3 se expone un algoritmo diagnóstico secuencial de la FPI. Ante la sospecha diagnóstica de FPI, debe realizarse una historia clínica meticulosa para descartar otras entidades que cursan con un cuadro clínico y radiológico similar (EPID asociada a conectivopatía, NH, asbestosis, etc.). La radiografía de tórax, los análisis sanguíneos, la fibrobroncoscopia con LBA y las pruebas funcionales respiratorias son imprescindibles en la orientación diagnóstica inicial y ayudan a descartar otras patologías. El siguiente escalón diagnóstico lo constituye la TACAR de tórax. El patrón radiológico característico, sumado a los criterios diagnósticos de la ATS/ERS (Tabla 2) permite establecer el diagnóstico de FPI con una fiabilidad superior al 90 %. Sin embargo, el diagnóstico definitivo o de certeza requiere la confirmación histológica de NIU. Cuando el patrón radiológico no es típico de FPI, la biopsia pulmonar quirúrgica es estrictamente necesaria para establecer el diagnóstico.

### PRONÓSTICO

Dentro de las neumopatías intersticiales idiopáticas, la FPI es la de peor pronóstico. Trabajos clásicos sobre supervivencia, como el llevado a cabo por el grupo del Royal Brompton Hospital de Londres en 1980, estimaban una supervivencia de un 50 % a los 5 años y de un 25 % a los 8 años. El 57 % de los pacientes tratados con corticoides manifestaba una mejoría subjetiva de su disnea y, en un 17 %, se constató una mejoría objetiva adicional<sup>(17,23)</sup>. La revisión *a posteriori* de las muestras anatomopatológicas de este y otros estudios realizados en las

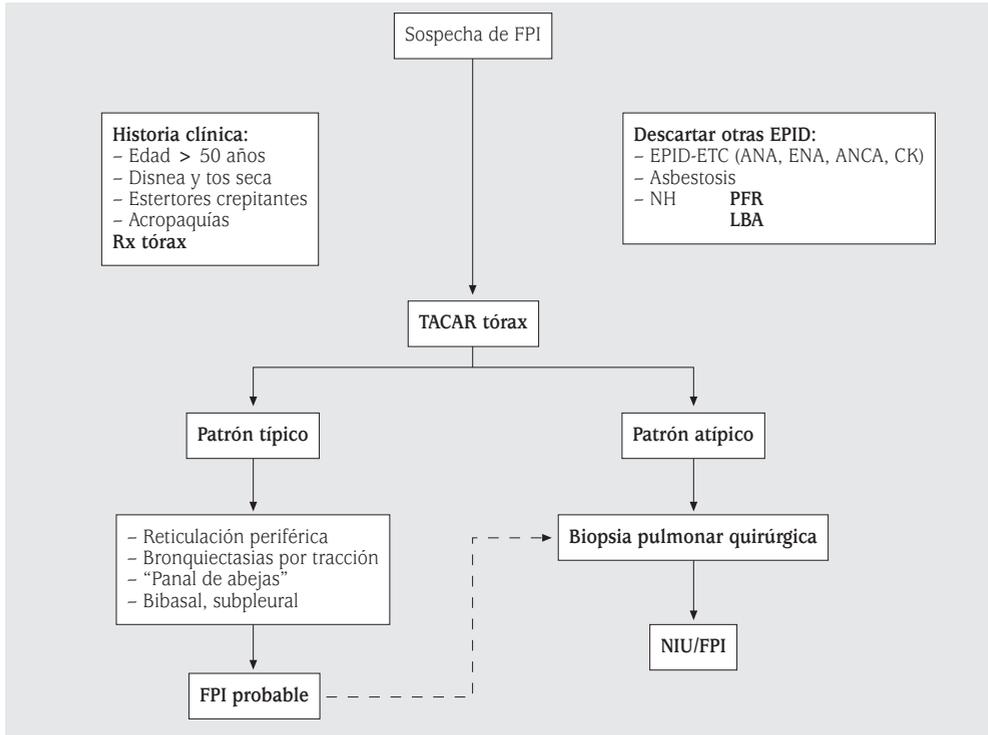


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico de la FPI.

décadas de los 70, 80 y 90 ha puesto de manifiesto que incluían un grupo heterogéneo de pacientes con patología intersticial pulmonar diferente a la FPI/NIU, con mejor pronóstico y mejor respuesta al tratamiento corticoideo, tales como la NINE, la NID, la NH o la EPID asociada a las enfermedades del tejido conectivo.

Desgraciadamente hoy día sabemos que la FPI es una enfermedad progresiva y letal, con un pronóstico infausto y que conduce a la muerte del paciente en la mayoría de los casos. En trabajos recientes, la supervivencia media estimada desde el diagnóstico de los pacientes con FPI es inferior a 3 años, significativamente peor que en otros subgrupos de neumoopatías intersticiales crónicas<sup>(24,25)</sup>.

Se han estudiado algunos factores predictores de la evolución de la enfermedad. Una mayor afectación de CVF y de la DLCO en el momento del diagnóstico se asocia a una menor supervivencia. Collard et al. demost-

ron cómo los cambios en variables clínicas y fisiológicas a lo largo del tiempo predecían supervivencia en la FPI<sup>(26)</sup>. Para ello analizaron los volúmenes pulmonares (FVC, TLC) y la DLCO de 81 pacientes con FPI en el momento del diagnóstico, a los 6 meses y a los 12 meses, concluyendo que los cambios en estos parámetros pulmonares constituyen predictores estadísticamente significativos de supervivencia en FPI, lo que proporciona a los clínicos una información pronóstica más precisa que el análisis único de los valores basales. La extensión de las áreas de reticulación y de panalización en la TACAR de tórax constituyen un factor independiente de mortalidad en los pacientes con FPI<sup>(27)</sup>.

## TRATAMIENTO

No existe ningún tratamiento que modifique el pronóstico de la enfermedad. Además, se puede afirmar que no hay evidencia sufi-

**TABLA 2.** Criterios diagnósticos de la FPI

**En los pacientes con la presencia de NIU en la biopsia pulmonar deben cumplirse los siguientes criterios:**

- Exclusión de otras causas conocidas de EPID
- Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y/o alteración del intercambio de gases: aumento de AaPO<sub>2</sub> en reposo o durante el ejercicio o disminución de la DLCO
- Alteraciones típicas de la enfermedad en la radiografía de tórax o TAC

**En los pacientes sin biopsia pulmonar y sin enfermedades inmunodepresivas deben cumplirse los siguientes 4 criterios mayores y 3 de los menores:**

***Criterios mayores***

- Exclusión de otras causas conocidas de EPID
- Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y/o alteración del intercambio de gases: aumento de AaPO<sub>2</sub> en reposo o durante el ejercicio o disminución de la DLCO
- Alteraciones típicas de la enfermedad en la radiografía de tórax o TAC
- Ausencia de alteraciones en la biopsia transbronquial o en el lavado broncoalveolar que sugieran un diagnóstico alternativo

***Criterios menores***

- Edad superior a los 50 años
- Disnea de esfuerzo de comienzo insidioso no explicada por otra causa
- Duración de los síntomas superior a 3 meses
- Estertores crepitantes bibasales, inspiratorios y persistentes

ciente que justifique el uso rutinario de ningún esquema terapéutico en el manejo de la FPI.

**Tratamiento clásico de la FPI**

Las teorías fisiopatológicas clásicas consideraban que la inflamación pulmonar crónica era el paso previo al desarrollo de fibrosis. Por este motivo durante las últimas décadas el tratamiento de la FPI se ha basado en el uso de fármacos antiinflamatorios (corticosteroides) asociados o no a inmunosupresores (azatioprina o ciclofosfamida). Sin embargo, a pesar de este tratamiento, la mayoría de los pacientes experimentan un deterioro clínico progresivo que les conduce a la muerte en un periodo relativamente corto de tiempo.

El documento de consenso elaborado por la ATS y la ERS en el año 2000 estableció como recomendación el uso de corticoides asociados a azatioprina o ciclofosfamida en

el tratamiento de la FPI (Tabla 3)<sup>(28,29)</sup>. De los escasos trabajos publicados, el único prospectivo con resultado positivo en términos de supervivencia en la FPI fue el llevado a cabo por Raghu et al.<sup>(30)</sup>. Compararon la asociación de azatioprina y prednisona frente al tratamiento con prednisona. Aunque la muestra fue pequeña, consiguieron demostrar un aumento ligero de la supervivencia en el subgrupo de azatioprina, cuando se ajustaba por edad.

La azatioprina es más utilizada que la ciclofosfamida debido a su mejor tolerabilidad y menor número de efectos secundarios. Una vez iniciado el tratamiento deben realizarse controles analíticos periódicos con medición de las enzimas hepáticas (transaminasas) dado el riesgo de hepatotoxicidad. Los corticoides presentan una gran morbilidad. Pueden producir, entre otros, osteoporosis, ganancia de peso, hiperglucemia y cataratas.

**TABLA 3.** Tratamiento “clásico” de la FPI**Glucocorticoides (prednisona o equivalente)**

- 0,5 mg/kg de peso/día, vía oral, 4 semanas
- 0,25 mg/kg de peso/día, vía oral, 8 semanas
- Disminuir la dosis hasta 0,125 mg/kg de peso/día o 0,25 mg/kg de peso/días alternos

**Asociar azatioprina o ciclofosfamida**

- Azatioprina (2-3 mg/kg de peso/día)
  - Dosis inicial: 25-50 mg/día
  - Incrementar la dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas
  - Dosis máxima: 150 mg/día
- Ciclofosfamida (2 mg/kg de peso/día)
  - Dosis inicial: 25-50 mg/día
  - Incrementar la dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas
  - Dosis máxima: 150 mg/día

A la espera de la realización de un nuevo documento de consenso, es recomendación de los autores individualizar cada caso, valorando, en consonancia con el paciente, los riesgos y beneficios del tratamiento convencional ya que ante la ausencia de ensayos clínicos controlados con corticoides, azatioprina y ciclofosfamida, no existe evidencia suficiente que justifique su uso de forma rutinaria en el tratamiento de la FPI.

Otros fármacos como la D-penicilamina, el clorambucil o el metotrexato sólo se han utilizado en casos aislados por lo que se desconoce su verdadera eficacia.

**Fármacos antioxidantes (N-acetilcisteína)**

Al igual que ocurre en otras enfermedades pulmonares como asma y EPOC, en la FPI se ha observado un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes, a favor de los primeros. Este excesivo estrés oxidativo va a ser clave en el daño celular epitelial que se produce en la patogenia de esta enfermedad<sup>(31)</sup>.

El efecto antioxidante de la N-acetilcisteína (NAC) se ha demostrado tanto *in vitro* como *in*

*vivo*<sup>(32-34)</sup>. El estudio IFIGENIA (*Idiopathic pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual*) analizó el efecto a lo largo de un año de la NAC administrada por vía oral, a dosis altas (600 mg tres veces al día), asociada al tratamiento clásico con corticoides y azatioprina. En el grupo control administraron corticoides, azatioprina y placebo. No se obtuvieron diferencias en cuanto a mortalidad. Cuando se analizaron variables funcionales respiratorias, se obtuvieron resultados beneficiosos en el grupo NAC (había una reducción relativa de un 9% en la pérdida de CVF y una reducción relativa de un 24% en la pérdida de la DLCO)<sup>(35)</sup>.

Estos resultados ponen de manifiesto que en los pacientes tratados con corticoides y azatioprina, la adición de NAC a dosis altas (600 mg tres veces al día) preserva mejor la función pulmonar en los pacientes con FPI que la terapia clásica sola, con un excelente perfil de cumplimentación y seguridad.

**Fármacos antifibróticos**

Actualmente se considera que el acontecimiento principal en el desarrollo de la FPI es la lesión celular del epitelio alveolar, que estimula el desarrollo de fibrosis, y que la inflamación representa un proceso secundario. En el desarrollo de la fibrosis pulmonar intervienen numerosas citocinas, como la interleucina 1, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor beta de transformación del crecimiento (TGF- $\beta$ ). La liberación de estas citocinas proinflamatorias con capacidad fibrogenética en las fases iniciales de la FPI hace que un objetivo lógico del tratamiento sea una actuación directa en ese nivel.

La mejora en la comprensión de la patogénesis de la FPI ha permitido identificar nuevas dianas terapéuticas en la búsqueda de fármacos con propiedades antifibróticas y poner en marcha ensayos clínicos rigurosos y bien diseñados en esta enfermedad. En la tabla 4 se exponen los ensayos clínicos en fase II/III

**TABLA 4.** Ensayos clínicos actuales en FPI

Ensayo	Diana	Variables primarias
<b>Fase III</b>		
Pirfenidona (CAPACITY)	TGF- $\beta^1$ , PDGF <sup>2</sup>	Cambio en CVF <sup>5</sup>
Bosentán (BUILD 3)	Endotelina	Tiempo de supervivencia sin progresión
<b>Fase II</b>		
Etanercept	TNF- $\alpha^3$	Seguridad y eficacia calidad de vida
Mesilato de imatimib	TGF- $\beta$ , PDGF	Progresión de la enfermedad
Tetratiomolibdato	TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$	Seguridad, cambios en CVF y DLCO <sup>6</sup>
BIBF 1120	VEGF <sup>4</sup> , PDGF	Cambios en CVF

<sup>1</sup>TGF- $\beta$ : factor transformador de crecimiento beta; <sup>2</sup>PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; <sup>3</sup>TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; <sup>4</sup>VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; <sup>5</sup>CVF: capacidad vital forzada; <sup>6</sup>DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono.

que se están llevando a cabo actualmente en la FPI<sup>(56)</sup>.

- Fármacos anti-TNF- $\alpha$ : el TNF- $\alpha$  es liberado por los macrófagos alveolares y los linfocitos T. Promueve la inflamación crónica e induce la proliferación de los fibroblastos. Varios grupos han demostrado que el TNF- $\alpha$  se sintetiza y excreta en exceso en la FPI, tanto en modelos animales como en humanos<sup>(57)</sup>. Un estudio con una molécula inhibidora del TNF- $\alpha$  (etanercept) sobre la seguridad y eficacia en la FPI está actualmente en curso.
- Interferón gamma-1b (INF- $\gamma$ 1b): el INF- $\gamma$  es una citocina pleiotrópica con efectos antifibróticos, tales como la inhibición de la proliferación fibroblástica y de la síntesis de colágeno, los cuales se deben en parte a su capacidad de bloquear el TGF- $\beta$ . Varios estudios preliminares analizaron los efectos del INF- $\gamma$ 1b en la FPI, con resultados esperanzadores, sobre todo en los pacientes con una afectación funcional menor (CVF > 55% y DLCO > 35%) en el momento del diagnóstico<sup>(58,59)</sup>. Recientemente han sido presentados los resultados del ensayo clínico en fase III con INF- $\gamma$ 1b en la FPI (estudio INSPIRE) en el que par-

ticiparon 826 pacientes con FPI con una afectación leve-moderada. El INF- $\gamma$ 1b no demostró aumentar la supervivencia. Por lo tanto, su uso no está justificado hoy en el tratamiento de la FPI.

- Pirfenidona: la pirfenidona (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone) inhibe la proliferación fibroblástica y la formación de colágeno de una manera dosis dependiente. Reduce la producción de determinadas citocinas profibróticas como el TNF- $\alpha$ , el TGF- $\beta$  y el PDGF. Los resultados de 3 estudios clínicos preliminares en humanos con pirfenidona en la FPI<sup>(40-42)</sup> han permitido que se ponga en marcha el ensayo clínico en fase III denominado CAPACITY (*Clinical Studies Assessing Pirfenidone in IPF: Research of Efficacy and Safety Outcomes*) con la participación de varios centros españoles. En mayo de 2007 concluyó el periodo de randomización. El objetivo primario del estudio es evaluar el cambio absoluto de la CVF desde el inicio hasta la semana 60<sup>a</sup>.
- BIBF 1120: el BIBF 1120 es un potente inhibidor de los receptores tirosín-kinasas del VEGF y del PDGF. Estudios *in vitro* e *in vivo* han sugerido beneficios de esta molécula en FPI. Un estudio en fase II con BIBF 1120

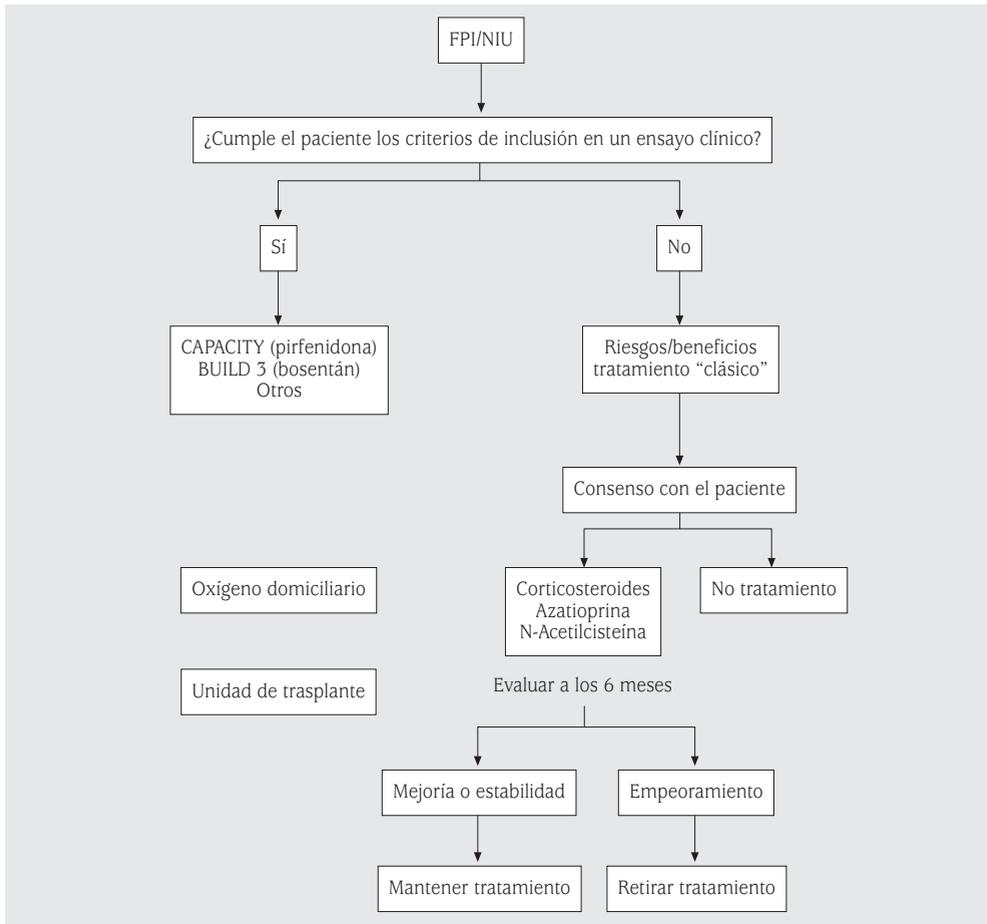


FIGURA 4. Algoritmo terapéutico de la FPI.

(randomizado, doble-ciego, controlado con placebo) va a iniciarse en un futuro próximo.

- Antagonistas de la endotelina I (bosentán): además de su potente efecto vasoconstrictor, la endotelina I es una molécula con fuertes efectos fibrogénicos como la inducción de proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, células responsables de la síntesis de matriz extracelular<sup>(45)</sup>. La endotelina I se encuentra elevada en los pulmones de los pacientes con FPI. Actualmente se está llevando a cabo el ensayo clínico BUILD 3 (efectos del bosentán sobre la morbilidad y mortalidad en

pacientes con FPI). Se trata de un estudio en fase III, randomizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo primario es demostrar si el bosentán retrasa el tiempo de empeoramiento de la enfermedad y disminuye la mortalidad de los pacientes con FPI.

### Estrategias futuras

Otras vías antifibróticas incluyen la inhibición de la apoptosis epitelial y la capacidad de influir en los mecanismos implicados en la correcta reparación epitelio-mesénquimal. En este sentido, es posible hipotetizar que la administración de mitógenos de células epitelia-

les alveolares puede tener un efecto beneficioso en el tratamiento de la fibrosis. En lo que respecta a la genética y, si bien diferentes estudios indican que la FPI es una enfermedad poligénica, lo que dificulta la identificación de dianas moleculares para futuras genoterapias, sigue siendo en la actualidad una vía abierta de investigación. El papel de las células troncales y su posible implicación en la regeneración del epitelio alveolar de la mano, tal vez, de la llamada clonación terapéutica, constituye otra estrategia de futuro<sup>(44-46)</sup>.

### Enfoque terapéutico actual en la FPI

En la figura 4 se expone el algoritmo terapéutico de la FPI. Una vez establecido el diagnóstico, ante la ausencia de evidencia científica que justifique el uso de un determinado fármaco en la FPI, se recomienda revisar si el paciente cumple los requisitos necesarios para participar en cualquiera de los ensayos clínicos experimentales en curso<sup>(47)</sup>. En caso de que el paciente no cumpla los criterios de inclusión, no desee participar o no tenga accesibilidad a un centro con un ensayo clínico en curso, debe analizarse detalladamente, de acuerdo con el paciente, los riesgos y beneficios del tratamiento clásico. En caso de iniciar dicho tratamiento administraremos azatioprina, prednisona y NAC según las dosis establecidas en el consenso, monitorizando la función pulmonar a los 6 meses. Si se objetiva mejoría o estabilidad clínica y funcional respiratorias, mantendremos dicho tratamiento. Si el paciente experimenta empeoramiento, se recomienda su retirada. La oxigenoterapia domiciliar se indicará cuando sea necesario y a los pacientes seleccionados se les remitirá a una unidad de trasplante pulmonar.

### BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 646-64.
2. 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.
3. Katzenstein AL, Myers IL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance and pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1301-15.
4. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report of the incidence of interstitial lung disease in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004; 21: 64-70.
5. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1804-8.
6. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2006; 27: 136-42.
7. Selman S, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolution hypothesis about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 136-51.
8. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1995; 331: 1286-92.
9. Abdollahi A, Li M, Ping G, Plathow C, Domhan S, Kiessling F, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor signaling attenuates pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* 2005; 201: 925-35.
10. Hamada N, Kuwano K, Yamada M, Hagimoto N, Hiasa K, Egashira K, et al. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice. *The Journal of Immunology.* 2005; 175: 1224-31.
11. Shi-When X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodelling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol.* 2001; 116: 417-25.
12. Cantin AM, North SL, Fells GA, Hubbard RC, Crystal RG. Oxidant-mediated epithelial cell injury in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 1987; 79: 1665-73.
13. Saleh D, Barnes PJ, Giaid A. Increased production of the potent oxidant peroxynitrite in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1763-9.

14. Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139: 370-2.
15. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1722-27.
16. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, et al. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest.* 2004; 125: 522-6.
17. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax.* 1980; 35: 171-80.
18. Xaubet A. Consideraciones sobre la nueva clasificación de las neumopatías intersticiales difusas. *Med Clín (Barc).* 2003; 121: 389-95.
19. Orens JB, Kazerooni EA, Martínez FJ, Curtis JL, Gross BH, et al. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy: a prospective study. *Chest.* 1995; 108: 109-15.
20. Staples CA, Muller NL, Vedral S, Abboud R, Ostrow D, Miller RR. Usual interstitial pneumonia: correlation of CT with clinical, functional and radiologic findings. *Radiology.* 1987; 162: 377-81.
21. Xaubet A, Agusti C, Luburich P, et al. Pulmonary function test and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 431-6.
22. Davis GS. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 1994; 15: 37-60.
23. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax.* 1980; 35: 593-9.
24. Hubbard R, Johnston I, Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. A population based cohort study. *Chest.* 1998; 113: 396-400.
25. Rudd RM, Prescott RJ, Chalmers JC, Johnston ID. British Thoracic Society Study on cryptogenic fibrosing alveolitis: response to treatment and survival. *Thorax.* 2007; 62: 62-6.
26. Collard HR, King TE Jr, 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.
27. Lynch DA, Godwin JD, Safran S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis. Diagnosis and Prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 488-93.
28. Johnson MA, Kwan S, Snell NJC, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 1989; 44: 280-8.
29. Zisman DA, Lynch JP III, Toews GB, Kazerooni EA, Flint A, Martínez FJ. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids. *Chest.* 2000; 117: 1619-26.
30. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective, double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144: 291-6.
31. Kinnula VL, Fattman CL, Tan RJ, Oury TD. Oxidative stress in pulmonary fibrosis: a possible role for redox modulatory therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 417-22.

# 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* (sarcooidosis, 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

Eosinofilias 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 disminuído. 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 nacrófangos 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.

# ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A TRASTORNOS DEL TEJIDO CONECTIVO

*Asunción Perpiñá Ferri, Nuria Abad Santamaría, Vicente Guadaño Salvadores*

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tejido conectivo representan un grupo de enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente, en las que pueden estar implicados distintos órganos y sistemas, entre ellos el aparato respiratorio a distintos niveles: vías aéreas, parénquima pulmonar, vasos pulmonares, pleura y tejido músculo-esquelético del tórax.

La afectación pulmonar en la patología del tejido conectivo complica su manejo y en muchos casos empeora su evolución, siendo causa importante de morbilidad y mortalidad. En ocasiones los síntomas respiratorios son la primera manifestación de la enfermedad, dificultando su diagnóstico. La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es fundamental en la evolución de este tipo de patología. Se estima que aproximadamente en el 15% de pacientes que presentan EPID subyace una enfermedad del tejido conectivo (ETC)<sup>(1)</sup>.

Aunque la mayoría de las colagenosis pueden asociarse con fibrosis pulmonar, la artritis reumatoide y la esclerodermia son los dos procesos que con mayor frecuencia la presentan<sup>(2)</sup>. La fibrosis pulmonar asociada con colagenosis presenta generalmente un curso clínico más benigno que la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). En los estudios con tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) la fibrosis pulmonar que se observa en pacientes con colagenosis puede ser indistinguible de la FPI, aunque en ocasiones presenta algunas diferencias<sup>(3)</sup>:

- El patrón reticular fino predomina sobre la panalización.

- La panalización es menos frecuente que en la FPI.
- El vidrio deslustrado es un hallazgo frecuente.
- La afectación pleural puede estar presente en las colagenosis, pero no existe en la FPI, excepto cuando se asocia otro proceso como fallo cardíaco o tromboembolismo pulmonar.

La TCAR es una técnica de imagen no invasiva que permite también detectar las áreas de mayor afectación pulmonar y seleccionar el lugar y tipo de biopsia para establecer el diagnóstico histológico definitivo.

Las ETC más relevantes son: Artritis Reumatoide (AR), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Esclerosis Sistémica (ES), Polimiositis/Dermatomiositis (PM/DM), Síndrome de Sjögren (SS) y Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC).

## ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad sistémica de causa desconocida y evolución crónica que afecta fundamentalmente a las articulaciones, pero con frecuentes manifestaciones extraarticulares (nódulos subcutáneos, ulceraciones cutáneas, afectación oftálmica, neuropatías, pericarditis, síndrome de Felty) y diversas pleuropulmonares (pleuritis, fibrosis pulmonar, nódulos necrobióticos, síndrome de Caplan o pneumoconiosis reumatoidea, bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada, bronquiectasias, hipertensión pulmonar, afectación de la pared torácica y diafragma). Su prevalencia se sitúa alrededor del 1% y es más frecuente entre los 40 y 70 años.

## Epidemiología

La frecuencia de fibrosis pulmonar (FP) varía según las series publicadas. En el reciente registro español de AR, la enfermedad pulmonar intersticial tiene una prevalencia del 3,7 % cuando se evalúa sólo la radiografía de tórax y hasta el 80 % si se evalúan los hallazgos histológicos de biopsia pulmonar<sup>(4)</sup>. Estudios prospectivos recientes utilizando la tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR) sitúan estas cifras en el 19 %<sup>(5)</sup>. Por otra parte, la FP asociada a AR es más frecuente en hombres de mediana edad, con enfermedad seropositiva y, en casi el 90 % de los casos, la enfermedad articular precede a las manifestaciones pulmonares. Sin embargo, hay estudios que confirman la existencia de FP clínica en el 14 % de los pacientes con AR de menos de dos años de evolución, y subclínica hasta en el 44 %<sup>(6)</sup>.

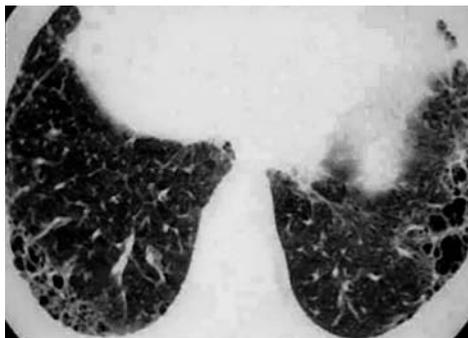
El principal factor de riesgo que se puede prevenir es el hábito tabáquico. En un estudio realizado en 336 pacientes con AR, aquellos fumadores > 25 paquetes/año tenían mayor probabilidad de afectación radiológica por una EPID (*odds ratio* de 3,76; 95 % CI: 1,59-8,88)<sup>(7)</sup>.

## Presentación clínica

La EPID ocasiona síntomas de forma tardía en el curso de la AR, sobre todo cuando la fibrosis está ya instaurada, aunque están descritos casos de evolución rápidamente fatal. La clínica más frecuente es inespecífica, con disnea progresiva y tos no productiva. Otras manifestaciones menos frecuentes son la fiebre y el dolor torácico. El examen físico puede ser normal en fases iniciales y después suele mostrar crepitantes en la mayoría de los casos y acropaquias en la mitad de ellos. Suelen coexistir nódulos subcutáneos y altos títulos de factor reumatoide (FR) o anticuerpos antinucleares (ANA) circulantes. Por último, los signos de hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria son comunes en las fases avanzadas.

## Pruebas diagnósticas

El diagnóstico se basa en la combinación de la presentación clínica, pruebas funciona-



**FIGURA 1.** Artritis reumatoide. Engrosamiento septal y panal en bases de predominio subpleural.

les respiratorias, hallazgos radiológicos y, en algunos casos, la biopsia pulmonar. La broncoscopia y el lavado broncoalveolar (BAL) son útiles en la exclusión de otras enfermedades intersticiales, pero no son necesarias en todos los pacientes con sospecha de EPID-AR.

Las pruebas de función respiratoria (PFR) están alteradas incluso en estadios subclínicos, inicialmente con disminución de la DLCO y, posteriormente, con patrón restrictivo en grados variables. Se considera, por tanto, una herramienta muy importante en el seguimiento de estos pacientes. Ya en fases avanzadas se observa desaturación con el ejercicio e hipoxemia en reposo.

Los hallazgos radiológicos son similares a la neumonía intersticial usual (NIU), incluyendo engrosamiento de septos interlobulillares, opacidades irregulares reticulares, vidrio deslustrado, panalización, bronquiectasias por tracción y bronquioloectasias (Fig. 1). La afectación predomina en bases y presenta una distribución periférica, subpleural<sup>(8)</sup>. A medida que la enfermedad progresa, se desarrolla panalización y existe disminución del volumen pulmonar.

El BAL es una técnica útil para descartar procesos infecciosos o enfermedad inducida por fármacos<sup>(9)</sup> y muestra alteraciones incluso en los pacientes asintomáticos en los que se detecta una linfocitosis. Este hallazgo parece asociarse a un mejor pronóstico dada la natu-

**TABLA 1.** Histopatología más frecuente de las EPID en relación con las enfermedades reumáticas\*

Neumonía intersticial no específica	ES, PM/DM, AR, LES, SS, EMTC
Neumonía intersticial usual	AR, ES, PM/DM, SS
Neumonía organizada criptogenética	PM/DM, AR, ES, LES, SS
Neumonía intersticial linfocítica	SS, LES, AR, EMTC
Neumonía intersticial descamativa	LES, AR, ES
Neumonía intersticial aguda	LES, ES, PM/DM, AR, EMTC

*EPID: enfermedades pulmonares intersticiales difusas; PM/DM: polimiositis/dermatomiositis; AR: artritis reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; ES: esclerosis sistémica; SS: síndrome de Sjögren, EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo. \*La clasificación se establece de mayor a menor frecuencia tanto en las lesiones histopatológicas como en las enfermedades reumáticas.*

raleza subclínica de la enfermedad pulmonar. Por el contrario, en los pacientes con sintomatología se observa un recuento global celular aumentado, un predominio de los neutrófilos, y a veces de los eosinófilos, lo que conllevaría un peor pronóstico. Se han detectado también incrementos en la producción de factor de necrosis tumoral alfa, anión superóxido, fibronectina y actividad colagenasa. Sin embargo, no son datos patognomónicos y no ayudan a predecir la respuesta al tratamiento ni el pronóstico.

La TCAR ha reemplazado a la biopsia pulmonar en un alto número de casos, aunque el diagnóstico patológico será necesario sobre todo en los patrones con una distribución atípica. La biopsia transbronquial resulta, por lo general, inadecuada para un diagnóstico fidedigno. La biopsia pulmonar, bien mediante videotoroscopia o toracotomía, se ha de considerar teniendo en cuenta la situación clínica del paciente y el impacto de los resultados sobre el tratamiento del mismo, por lo que habitualmente no se realiza de forma rutinaria.

### Hallazgos histopatológicos

Las formas histopatológicas más frecuentes son la NIU y la neumonía intersticial no específica (NINE) (Tabla 1). Los pacientes con NIU-AR suelen ser más jóvenes que los que

desarrollan NIU idiopática. Aunque los hallazgos anatomopatológicos son muy similares, se describen actualmente algunos elementos clave para su distinción en los casos de EPID-AR bien documentada, como son la concurrencia de reacciones inflamatorias en fase aguda, subaguda y crónica en una misma muestra de biopsia y la presencia de una hiperplasia folicular que puede encontrarse en la vecindad de las vías aéreas terminales, en las zonas de consolidación parenquimatosa secundaria a fibrosis y, de forma más característica, afectando a la pleura<sup>(10)</sup>.

### Tratamiento

La decisión de tratar se ve influenciada por la edad del paciente, la severidad y rapidez de progresión de la enfermedad y la comorbilidad asociada (p.ej.: osteoporosis). Por ello, es útil observar si existe deterioro de la función pulmonar en un período aproximado de uno a tres meses. De este modo, el tratamiento debe considerarse en los pacientes jóvenes sintomáticos con empeoramiento de las PFR, aquellos pacientes con evidencia de actividad inflamatoria por TCAR, predominio de linfocitos en el BAL o un patrón histopatológico diferente a la NIU.

Tradicionalmente, los corticoides se han empleado en el tratamiento de la EPID-AR independientemente del patrón histopatológico.

gico subyacente, ya que se obvia la biopsia pulmonar por la potencial morbilidad de esta cirugía y por la creencia de que el conocimiento de la lesión histológica específica no va a cambiar sustancialmente la actitud terapéutica. Los estudios realizados para evaluar su efecto son retrospectivos, no controlados o series de casos clínicos y, aunque en ellos se ha documentado una mejoría de los síntomas, la tolerancia al ejercicio, los hallazgos radiológicos y la función pulmonar, se desconocen los pacientes portadores de una lesión distinta de una NIU<sup>(11)</sup>.

La experiencia con otras terapias es limitada. La ciclofosfamida, ciclosporina<sup>(12)</sup>, azatioprina<sup>(13)</sup> e hidroxicloquina se han empleado como alternativas en los pacientes con EPID-AR refractarios a la terapia con corticoides o asociadas a éstos. Por otro lado, estudios preliminares con el factor de necrosis tumoral alfa (infliximab), agente aprobado en el manejo de las enfermedades reumatológicas, demostrarían su utilidad en el tratamiento de las EPID asociadas a estos procesos<sup>(14)</sup>. No hay estudios controlados con seguimiento a largo plazo que aporten una evidencia clínica sobre cuál es el mejor tratamiento, por lo que se recomienda el mismo que para la FPI. Éste se basa en que la interrupción del proceso inflamatorio disminuye el grado de fibrosis, pero ninguna terapia la altera o revierte de forma inequívoca. Aún así, se acepta el uso de corticoides con o sin inmunosupresores, como azatioprina o ciclofosfamida<sup>(15)</sup>. El metotrexato se ha asociado en algunos casos al desarrollo de una neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar y predisposición a la infección por *P. carinii* independientemente del uso de corticoides. En la práctica se prefiere evitar su uso o utilizarlo a dosis bajas, ya que es imposible diferenciar su toxicidad pulmonar de la progresión de la EPID<sup>(16)</sup>.

El trasplante unipulmonar podría constituir una opción en las fases más avanzadas de la EPID-AR, aunque no se dispone de estudios que avalen sus resultados. Dado que el pronóstico parece más benigno comparado con la FPI, es más difícil llegar a plantearse esta terapia. No obstante, a raíz de la nueva clasi-

ficación de las neumonías intersticiales idiopáticas, varios centros han analizado las características anatomopatológicas de las EPID asociadas a colagenosis y se ha observado que muchos casos catalogados como NIU eran en realidad NINE, lo cual podría explicar el mejor pronóstico de la enfermedad<sup>(17)</sup>.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico es un trastorno autoinmune multisistémico cuya incidencia y prevalencia varían geográficamente, pero la mayor frecuencia en mujeres se confirma en todos los estudios. El Colegio Americano de Reumatología establece once criterios diagnósticos (Tabla 2) de los cuales el paciente ha de presentar cuatro para poder confirmar la enfermedad.

Alrededor del 90 % de los pacientes con LES presentan ANA positivos. Algunos casos que son ANA negativos se positivizan a lo largo de la enfermedad.

La afectación torácica es más frecuente en el LES que en otras conectivopatías y la mayoría de los pacientes con LES desarrollan patología pulmonar o pleural durante el curso de su enfermedad. La enfermedad pulmonar en el LES se conoce desde que la describiera Osler en el año 1904 y aparece hasta en un 60 % de los pacientes en algún momento de su evolución clínica<sup>(18)</sup>. Estas cifras aumentan hasta un 90 % en pacientes asintomáticos bajo el punto de vista respiratorio, incluidos en un muestreo con estudio funcional, técnicas de imagen y exámenes histológicos<sup>(19)</sup>. Aunque la sepsis y la afectación renal son las causas más comunes de muerte, la patología pulmonar es una manifestación predominante de la enfermedad y, en muchos casos, el indicador del pronóstico. En la tabla 3 se muestra la diferente patología respiratoria en el LES. En este capítulo trataremos exclusivamente sobre la alteración pulmonar intersticial.

## Neumonitis lúpica aguda (NLA)

Es un proceso de presentación aguda, febril, de etiología no infecciosa, poco fre-

**TABLA 2.** Criterios diagnósticos del LES

- Exantema malar
- Lupus discoide
- Fotosensibilidad
- Úlceras orales
- Artritis
- Serositis
- Afección renal
- Afección neurológica
- Alteraciones hematológicas
- Alteraciones inmunológicas
- Anticuerpos antinucleares positivos

**TABLA 3.** Patología respiratoria en el LES

- Pleuritis con o sin derrame
- Neumonitis lúpica aguda
- Neumonitis intersticial crónica
- Hemorragia pulmonar
- Hipertensión pulmonar
- Tromboembolia pulmonar
- Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
- Hipoxemia aguda reversible
- Enfermedad neuromuscular

cuenta, que aparece en el 4 % de los pacientes con LES, pero la prevalencia exacta es difícil de determinar porque los datos aportados en la literatura son casos aislados o series cortas. En alrededor del 50 % de pacientes con LES que desarrollan NLA, la complicación pulmonar es el primer síntoma de la enfermedad<sup>(19)</sup>.

Los síntomas iniciales son inespecíficos: disnea, fiebre, tos, cianosis, dolor torácico pleurítico y, en ocasiones, hemoptisis. Aunque puede ser la primera manifestación de la enfermedad, también aparece durante una exacerbación y se asocia a enfermedad multisistémica incluyendo nefritis, artritis, serositis y hallazgos serológicos del LES. La gasometría arterial basal (GAB) objetiva hipoxemia e hipercapnia. En ocasiones hay un rápido deterioro clínico que progresa a fallo respiratorio agudo requiriendo ventilación mecánica. Su presentación clínica puede ser idéntica a la de la hemorragia pulmonar. Algunos autores consideran que ambas forman parte de un espectro de enfermedades pulmonares en el LES que resultan de una agresión a la unidad alveolo-capilar<sup>(20)</sup>. También puede ser difícil de diferenciar de un cuadro infeccioso, lo que es vital para indicar el tratamiento adecuado.

Los hallazgos histopatológicos no son diagnósticos ni patognomónicos. Incluyen daño

alveolar difuso, necrosis, infiltrado inflamatorio intersticial linfocitario, hemorragia, edema y membranas hialinas. Con microscopía electrónica e inmunofluorescencia se han objetivado depósitos de IgG, C3, anticuerpos y antígeno ADN en los septos alveolares lo que sugiere que pueden jugar un papel en la patogénesis.

La radiología muestra generalmente afectación alveolar bilateral, más frecuente en bases pulmonares. Se asocia derrame pleural en el 50 % de los pacientes<sup>(21)</sup>. Estos hallazgos son inespecíficos y pueden ser indistinguibles de otras causas de infiltrados pulmonares en pacientes con LES, como infección, edema o hemorragia.

El diagnóstico diferencial de la NLA es amplio e incluye infección, hemorragia alveolar, embolismo pulmonar o aspiración. La realización de fibrobroncoscopia y BAL puede descartar el origen infeccioso. Diferenciar entre NLA y hemorragia alveolar es difícil. Si el paciente puede cooperar se debe realizar un test de difusión, donde un aumento de DLCO es sugestivo de hemorragia alveolar. En ocasiones puede ser necesaria una biopsia pulmonar a través de videotoroscopia para excluir otras etiologías. Es frecuente que en la práctica se llegue al diagnóstico por exclusión después de no haber podido comprobar una etiología infecciosa o tromboembólica.

No existen estudios controlados en el tratamiento de la NLA. Las recomendaciones actuales están basadas en la experiencia clínica de los autores<sup>(19,21)</sup>. La terapia inicial de un paciente con LES que comienza de forma aguda con fiebre, tos e infiltrados pulmonares debe incluir antibióticos de amplio espectro hasta que se excluya el origen infeccioso. Las altas dosis de corticoides son la base del tratamiento: prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día o en pacientes en situación crítica bolos IV de metilprednisolona, 1 g/día durante tres días consecutivos. En pacientes con escasa respuesta pueden utilizarse inmunosupresores como la ciclofosfamida, inmunoglobulinas IV o plasmaféresis.

El pronóstico es muy malo, con una mortalidad de alrededor del 50 % a pesar de un tratamiento agresivo. Los factores que contribuyen a una mala evolución son: infección intercurrente, aspiración, disfunción diafragmática, fallo renal y cardiaco. Los pacientes que sobreviven pueden desarrollar enfermedad pulmonar intersticial crónica.

### **Enfermedad pulmonar intersticial crónica (EPID-LES)**

Su aparición puede ser precedida de un episodio de NLA o desarrollarse independientemente. Es menos frecuente en pacientes con LES que en AR o esclerodermia.

La prevalencia de la EPID-LES aumenta con la duración de la enfermedad, llegando a ser de un 9 % en pacientes evolucionados, aunque puede ser mayor en enfermedad subclínica<sup>(21)</sup>. Es más común en hombres y posiblemente en aquellos pacientes con anticuerpos anti-Ro positivos.

Su presentación clínica y radiológica puede ser indistinguible de la fibrosis pulmonar idiopática. Sin embargo, el curso de la enfermedad que complica el LES es menos severo. El comienzo de la disnea es insidioso y se acompaña de tos seca y dolor pleurítico. Entre los signos clínicos se escuchan crepitantes secos bibasales en la auscultación pulmonar. Funcionalmente la capacidad vital (CV) y la

capacidad pulmonar total (CPT) se encuentran disminuidas con descenso de la difusión.

Anatomopatológicamente sus hallazgos son inespecíficos y puede seguir el patrón de NIU o NINE<sup>(19)</sup>. En fases tempranas puede ser evidente una alveolitis con células inflamatorias activadas.

En el LBA podemos objetivar, además de las células inflamatorias, inmunocomplejos. La presencia de más de un 10% de neutrófilos en el LBA es sugestiva de EPID-LES, aunque este hallazgo puede observarse en otras enfermedades de tejido conectivo o en la fibrosis pulmonar idiopática. En ocasiones puede ser necesaria una biopsia pulmonar si el diagnóstico es dudoso a pesar de la realización previa de otras pruebas menos invasivas.

La afectación en la radiografía simple de tórax es mucho menor que en la TCAR, el 3 % y el 30 %, respectivamente. Se identifican alteraciones en la TCAR incluso en pacientes sin síntomas respiratorios y con pruebas funcionales respiratorias normales<sup>(22,23)</sup>. Se afecta sobre todo la periferia de los lóbulos inferiores, con engrosamiento septal interlobulillar, engrosamiento intersticial intralobulillar, pequeñas áreas de consolidación redondeadas, opacidades en vidrio deslustrado, áreas de panalización y distorsión de la arquitectura pulmonar<sup>(21)</sup>. Los hallazgos en TCAR de la enfermedad intersticial pulmonar crónica asociada a LES pueden ser indistinguibles de la NIU, pero la evolución es habitualmente menos grave que en ésta<sup>(24)</sup>.

Aunque no existen estudios controlados que demuestren la eficacia de los esteroides y otros agentes usados en el tratamiento se recomienda su uso en fases tempranas cuando se demuestre alveolitis, pudiendo mejorar o estabilizar el proceso. Si no existe respuesta a los corticoides pueden emplearse inmunosupresores como la ciclofosfamida.

### **Hemorragia pulmonar**

La hemorragia pulmonar (HP) es una complicación poco frecuente y se suele asociar a actividad del LES en otros órganos como la nefri-

tis lúpica. Puede variar desde leve a masiva y su mortalidad llega a ser del 50% (20). En general aparece en pacientes con varios años de evolución de la enfermedad, aunque en ocasiones es la primera manifestación de la misma.

La aparición de anemia, consolidación del espacio aéreo y hemoptisis nos orientaría hacia el diagnóstico de HP. Aun sin la existencia de hemoptisis, esta patología debe ser considerada en pacientes con inicio brusco de la sintomatología acompañado de disnea y marcado descenso del hematocrito.

Los hallazgos anatomopatológicos son inespecíficos, observándose hemorragia intraalveolar y capilaritis con alteración de los pequeños vasos por un mecanismo inmune. Se han detectado depósitos de inmunocomplejos, IgG o C3 en las paredes alveolares que parecen tener importancia en los mecanismos patogénicos de la enfermedad (19,20).

En el estudio radiológico se identifica afectación alveolar bilateral, parcheada, mal definida, de predominio en bases pulmonares. Cuando cesa la hemorragia, la radiología mejora en 2-4 días, a diferencia de los procesos infecciosos que requieren más tiempo. En la TCAR pueden observarse, además de consolidación pulmonar, áreas con densidad en vidrio deslustrado (20).

Es fundamental realizar un diagnóstico temprano mediante fibrobroncoscopia y LBA, donde se detectan macrófagos cargados de hemosiderina y los cultivos negativos. Si fuera posible realizar test de difusión el aumento de DLCO sería de utilidad para diferenciar de la NLA.

El tratamiento de la HP no está bien definido. Se iniciará con altas dosis de esteroides sistémicos asociados a ciclofosfamida intravenosa, medidas de soporte como ventilación mecánica e incluso plasmaféresis (1). Es preciso incluir tratamiento antibiótico hasta descartar la etiología infecciosa.

## ESCLEROSIS SISTÉMICA

Es una conectivopatía en la que, además de la piel, se afectan órganos internos como

el aparato digestivo, pulmón, corazón, riñón, la sinovial y los vasos sanguíneos. La lesión primaria estaría en el endotelio vascular e induciría la activación del sistema inmune, liberación de mediadores, proliferación de fibroblastos, síntesis y depósito de colágeno y daño orgánico.

Existen tres formas clínicas de esclerosis sistémica (ES): limitada, difusa y *sine* esclerodermia. La afectación esofágica es la más frecuente, aunque se ha hallado evidencia de enfermedad pulmonar en el 70% de los pacientes con ES. Dentro de las manifestaciones pulmonares destacan la enfermedad intersticial difusa y la hipertensión arterial pulmonar. Otras manifestaciones menos frecuentes son: derrame pleural, neumonía aspirativa, neumotórax espontáneo, bronquiectasias, neumonitis secundaria a toxicidad por fármacos y cáncer pulmonar sobre todo en aquellos pacientes que cursan con afectación difusa de la piel.

## Presentación clínica

La EPID-ES aparece en más del 70% según las series necrópsicas y se asocia con fenómeno de Raynaud severo, úlceras digitales y afectación tendinosa (25). Las formas iniciales de EPID-ES son frecuentemente asintomáticas. Los síntomas más comunes son astenia, disnea en relación con el ejercicio y tos seca. El examen físico pone de manifiesto crepitantes bibasales tipo "velcro" al final de la inspiración. En un 15% de los pacientes que tienen afectación cutánea difusa se ha descrito una rápida evolución a una enfermedad restrictiva severa por lo que será importante la monitorización mediante PFR.

## Marcadores serológicos

Los anticuerpos antitopoisomerasa/Scl-70, anti U3-RNP y anti Th/To pueden identificar a aquellos pacientes con ES con riesgo de desarrollar EPID, mientras que los anticuerpos anticentrómero parecen tener un efecto protector (26). Por otro lado, se ha descrito que un alto nivel en plasma de homocisteína puede

considerarse como un marcador de la severidad de la afectación pulmonar, aunque es difícil evaluar si dicho incremento se debe a factores nutricionales, inflamatorios o vasculares debidos al fenómeno de Raynaud más que a la enfermedad pulmonar *per se*<sup>(27)</sup>.

### Pruebas diagnósticas

Las PFR pueden estar alteradas incluso en ausencia de síntomas respiratorios y de afectación en la radiografía de tórax. En la espirometría y pletismografía puede observarse un defecto restrictivo con descenso de los volúmenes pulmonares, aunque valores normales no descartan una EPID incipiente. En los pacientes con ES en los que se objetiva una CVF normal en el debut de su enfermedad, se ha descrito un menor riesgo de progresión a formas de EPID severa, aunque el parámetro que mejor se correlaciona con el grado de afectación por EPID y que tiene una implicación pronóstica es la DLCO. Una reducción de la DLCO asociada a un patrón restrictivo y descenso de volúmenes pulmonares es altamente sugestiva de EPID-ES y en relación con espirometría y pletismografía normales habría que pensar en una enfermedad vascular pulmonar.

Las alteraciones iniciales suelen ser sutiles en la Rx convencional y consisten en un reticulado fino que se identifica más fácilmente con la progresión de la enfermedad. Las radiografías seriadas realizadas durante un periodo de 2-3 años pueden mostrar pérdida de volumen pulmonar y empeoramiento de la afectación intersticial. En la TCAR existen con frecuencia alteraciones por neumonitis y fibrosis en pacientes con Rx normales o dudosas. Los hallazgos predominan en los lóbulos inferiores, con distribución periférica y posterior e incluyen micronódulos parenquimatosos subpleurales, patrón reticular intralobulillar, líneas subpleurales, áreas de atenuación de la densidad en vidrio deslustrado y panalización (Fig. 2), que es menos frecuente que en otras conectivopatías y que en FPI<sup>(1, 24)</sup>. En los pacientes con ES que presentan alteraciones del inters-



**FIGURA 2.** Esclerodermia. Afectación intersticial en LM y LID con micromódulos y líneas curvas subpleurales.

ticio pulmonar en la TCAR es frecuente la existencia de adenopatías mediastínicas (diámetro del eje corto mayor de 10 mm), que no se identifican si no existe patología intersticial pulmonar<sup>(28)</sup>.

Hay que considerar también en estos pacientes que alteraciones pulmonares como condensación unifocal o multifocal o afectación en vidrio deslustrado, especialmente en lóbulos inferiores, pueden estar en relación con neumonía por aspiración debido a trastornos de la motilidad esofágica<sup>(10)</sup>. La afectación pleural es menos frecuente en ES que en otras conectivopatías y habitualmente se asocia con enfermedad pulmonar.

El hallazgo de alveolitis en los pacientes con ES, es decir, de neutrofilia o eosinofilia en el BAL se ha utilizado con frecuencia como indicador pronóstico y terapéutico con agentes citotóxicos. En el primero, identificando a los pacientes con riesgo de deterioro de la función pulmonar y en el segundo a aquellos que responderían mejor al tratamiento con ciclofosfamida. No obstante, la detección de alveolitis no se trata de un requisito para el desarrollo de una enfermedad pulmonar progresiva, ya que una sustancial proporción de pacientes sin ella sufre igualmente un deterioro. Existe actualmente una gran disparidad en la interpretación de los niveles elevados de neutrófilos y eosinófilos en el BAL en cuanto

a su implicación pronóstica, por lo que no se consideran de utilidad al menos como predictores de la evolución de la función pulmonar<sup>(29)</sup>.

### Hallazgos histopatológicos

Las lesiones histológicas tempranas en ES incluyen infiltrado inflamatorio linfocitario y plasmocelular de las paredes alveolares, fibrosis intersticial y aumento de macrófagos. El patrón histopatológico más frecuente es la neumonía intersticial no específica (NINE) que puede manifestarse con predominio de la inflamación (forma celular) o de la fibrosis (fibrótica). Algunos investigadores consideran la primera una fase temprana en la evolución hacia la forma fibrótica. Aunque la NINE pueda contener un alto grado de fibrosis la afectación es usualmente uniforme y es rara la existencia de focos fibroblásticos y de patrón en panel. En una minoría de pacientes se ha descrito una NIU, en la que la afectación deja de tener uniformidad para presentarse con zonas de fibrosis densa alternando con focos fibroblásticos, inflamación, pulmón normal y patrón en panel. Algunos autores han sugerido que la severidad de la enfermedad en su presentación es más determinante que el patrón histopatológico, aunque los estudios realizados son retrospectivos y con un número muy reducido de biopsias pulmonares realizadas<sup>(30)</sup>.

### Tratamiento

Los mejores candidatos para plantear una terapia son aquellos pacientes con síntomas respiratorios, función pulmonar alterada y/o progresivo deterioro, evidencia de inflamación alveolar o intersticial activa por TCAR y ausencia de contraindicación para el manejo de inmunosupresores. La decisión de tratar puede resultar difícil toda vez que debe individualizarse y sopesar los beneficios que suelen ser modestos, y la toxicidad que puede ser severa. Son escasos los datos de que se disponen dado que resulta muy complicada la realización de estudios randomizados y controlados en pacientes con una sintomatolo-

gía tan heterogénea, y distintos grados de afectación y de progresión de su enfermedad.

De forma general, se recomienda la iniciación del tratamiento con bajas dosis de glucocorticoides (equivalente a  $\leq 10$  mg/día de prednisona) y ciclofosfamida oral (dosis de 1 mg/kg/día según tolerancia) o intravenosa en forma de bolo (dosis de 600 mg/m<sup>2</sup>/mes). Se ha demostrado así un menor descenso en la CVF y la CPT junto con una discreta mejoría en la sintomatología y en la calidad de vida de los pacientes. Aunque la administración oral de ciclofosfamida es la que ha proporcionado mejores resultados, se emplea habitualmente la forma intravenosa ya que resulta menos tóxica. El tratamiento se prolonga durante al menos seis meses, tras los que se debe realizar un control de síntomas, PFR y TCAR. Sólo debe continuarse el tratamiento si ha existido mejoría y cuando ésta alcance un *plateau* se planteará una reducción de la terapia<sup>(31)</sup>.

También se discute la dosis de glucocorticoides a emplear, de tal manera que un estudio observacional concluye que los pacientes tratados con altas dosis asociadas a ciclofosfamida intravenosa obtendrían más beneficios sobre la función pulmonar y la inflamación por TCAR frente a los sometidos a bajas dosis. No obstante, en la mayor parte de los estudios en los que se han demostrado buenos resultados con esta terapia se han empleado los corticoides a dosis bajas y, por tanto, han de considerarse el punto de referencia hasta que se realicen más investigaciones al respecto<sup>(32)</sup>.

Por otro lado, los pacientes sometidos a tratamiento con ciclofosfamida tienen un alto riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii*, por lo que se recomienda tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg) tres días en semana. Igualmente, se deben monitorizar los niveles de glóbulos blancos, la orina y la función renal por el riesgo de leucopenia y cistitis hemorrágica.

La azatioprina es una alternativa a la ciclofosfamida en aquellos pacientes con contraindicación para su uso o falta de respuesta

a la misma, aunque es menos efectiva. Se debe asociar también a los glucocorticoides y se emplea a una dosis de 2,5 mg/kg/día hasta un máximo de 150 mg/día.

El trasplante pulmonar se ha de considerar en los pacientes con EPID-ES severa sin respuesta a la intervención farmacológica. Una cuidadosa selección puede hacer que estos pacientes tengan la misma morbilidad y mortalidad tras el trasplante que los sometidos a él por una FPI.

En fase de investigación se encuentran el mofetil micofenolato (MMF), el imatinib y el trasplante de médula ósea.

### **POLIMIOSITIS/DERMATOMIOSITIS**

La PM/DM es una miopatía inflamatoria idiopática que ha de presentar cinco criterios clínicos para su diagnóstico: 1) debilidad de los músculos de las cinturas escapular y pelviana con o sin compromiso de los músculos respiratorios; 2) signos de necrosis y regeneración muscular en la biopsia; 3) elevación de enzimas musculares; 4) alteraciones electromiográficas; y 5) erupción cutánea típica.

La afectación pulmonar en esta patología es bastante frecuente en una u otra forma. Alrededor del 45% de los pacientes con DM/PM presentan alguna de las siguientes complicaciones pulmonares: enfermedad intersticial pulmonar, hipoventilación e insuficiencia respiratoria por debilidad de los músculos respiratorios, neumonía por aspiración y toxicidad por drogas.

### **Presentación clínica de la EPID en PM/DM**

Es una complicación grave de la PM/DM ya que representa una de las primeras causas de mortalidad y es un criterio de gravedad de la enfermedad. Su prevalencia varía mucho según las comunicaciones desde el 5 al 65%. En el 50% de los casos precede a la aparición de la enfermedad, incluso en años. Los pacientes refieren disnea y tos no productiva con crepitantes secos inspiratorios bibasales. Su forma de presentación puede ser: aguda (25%) con fiebre y rápida progresión clínica y radio-

lógica con fallo respiratorio, insidiosa (60%), con progresión lenta durante años, o subclínica (15%), estando los pacientes asintomáticos bajo el punto de vista respiratorio<sup>(33)</sup>. La severidad de la enfermedad intersticial no está relacionada con la de la miositis o la elevación de las enzimas musculares. En los pacientes sintomáticos el pronóstico dependerá de la alteración pulmonar, siendo mayor la supervivencia en los pacientes sin enfermedad intersticial pulmonar.

### **Relación con marcadores serológicos**

Los pacientes con PM/DM tienen con frecuencia anticuerpos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos. El grupo de los antisintetasa (anticuerpos contra las aminoacil-RNAt sintetasa) tienen una relación muy estrecha con el desarrollo de la enfermedad pulmonar intersticial. El 80% de los pacientes con PM/DM que los presentan desarrollan esta complicación. De ellos el más común es el anti-Jo-1, que se encuentra en alrededor de un 20% de los pacientes con PM/DM. Otros anticuerpos antisintetasa son anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ y anti-OJ<sup>(34)</sup>. Se denomina "síndrome antisintetasa" el que presenta los siguientes hallazgos: síntomas constitucionales como fiebre, fenómeno de Raynaud, manos "de mecánico", artritis y enfermedad pulmonar intersticial. Son pacientes con anticuerpos antisintetasa aunque no siempre presentan el síndrome completo y clínicamente pueden estar afectados con un cuadro menos intenso de miositis.

### **Hallazgos histológicos**

Para el diagnóstico de enfermedad intersticial en la PM/DM no es preciso, en general, confirmación histológica. Pero la biopsia permite objetivar el tipo de lesión pulmonar que, además, nos ayudaría para el pronóstico. Los hallazgos histológicos son similares a los encontrados en otras enfermedades del tejido conectivo con patología intersticial difusa. Generalmente la histología es de neumonitis intersticial no específica, aunque también han sido descritas neumonía intersticial usual, bronquioli-

tis obliterante con neumonía organizada y daño alveolar difuso<sup>(10)</sup>.

### Otros métodos diagnósticos

Las pruebas funcionales respiratorias muestran un patrón restrictivo con importante descenso de la capacidad de difusión.

La fibrobroncoscopia y el LBA pueden ayudar e descartar otras causas de infiltrado intersticial sobre todo de origen infeccioso. La biopsia transbronquial no suele ser suficiente para confirmar la histología.

Los hallazgos radiológicos incluyen neumonía por aspiración secundaria a debilidad de los músculos faríngeos (50 % de pacientes) y fibrosis intersticial sin derrame pleural, similar a FPI en el 5-30 %. También puede asociarse una neumonía organizada, que se manifiesta como consolidación del espacio aéreo<sup>(55-57)</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento de primera elección son los corticoides a dosis de 1 g/kg/día. Se mantienen hasta la remisión de los síntomas, con descenso progresivo hasta lograr la mínima dosis de mantenimiento. Los pacientes que mejor responden son los que presentan en la biopsia pulmonar neumonía organizada o infiltrado celular, los más jóvenes y los que tienen cifras más elevadas de CK<sup>(24)</sup>.

Los inmunosupresores como ciclofosfamida se utilizan en pacientes con un inicio fulminante, rápida progresión de la enfermedad pulmonar o con mala respuesta a los corticoides<sup>(1,33)</sup>.

### SÍNDROME DE SJÖGREN

Se trata de un trastorno inflamatorio crónico que se caracteriza por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, especialmente salivales y lagrimales, provocando xerostomía y queratoconjuntivitis seca. No obstante, puede extenderse también a la piel, pulmón, corazón, riñón, sistema neurológico y hematopoyético. Puede presentarse como forma primaria que afecta sobre todo a mujeres

de entre 50 y 70 años, o secundaria asociándose a otros procesos autoinmunes tales como AR, LES y ES.

Desde el punto de vista respiratorio, puede existir una infiltración linfocítica y atrofia de las glándulas mucosas traqueobronquiales u ocasionar una EPID, pleuritis o vasculitis pulmonar. La enfermedad intersticial es más frecuente en la forma de SS primaria y en los pacientes que tienen afectación glandular y extraglandular y más severa en la SS secundaria. En torno a un 25% de los pacientes con SS desarrollan una EPID aunque su prevalencia exacta no se ha podido establecer.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son disnea y tos seca, y en la exploración física es habitual la auscultación de crepitanes “velcro” bibasales al final de la inspiración. Los pacientes asintomáticos pueden padecer un proceso SS subclínico cuya identificación sólo sea posible mediante PFR o TCAR. Por otro lado, no se han podido identificar marcadores serológicos de la afectación pulmonar.

Las PFR evidencian un patrón restrictivo con descenso de la DLCO más común en la forma primaria, un defecto obstructivo en la forma secundaria e inflamación de la pequeña vía aérea en los pacientes con afectación traqueal (xerotràquea) por el SS.

El hallazgo radiológico más frecuente es la afectación intersticial pulmonar, que se observa en 10-14% de pacientes en Rx y 34% en TCAR, con características similares a otras conectivopatías. Existe una asociación con la neumonía intersticial linfocitaria (NIL), que se manifiesta como un patrón reticulonodular de predominio en lóbulos inferiores o como extensas áreas de afectación en vidrio deslustrado y múltiples quistes de paredes finas<sup>(58,59)</sup>. Se ha descrito también mayor incidencia de linfoma, que debe sospecharse cuando los pacientes con SS presentan adenopatías mediastínicas o masa pulmonar<sup>(24)</sup>.

La biopsia pulmonar puede revelar un amplio espectro histopatológico. La NINE, la neumonía organizada criptogenética (NOC) y la NIU, son más frecuentes en la SS asociada

a otras enfermedades reumatológicas. Pero lo más característico es la infiltración linfocítica en forma de bronquiolitis folicular, NIL, hiperplasia nodular linfoide (pseudolinfoma) o linfoma. En algunos casos se han descrito granulomas no necrotizantes en las proximidades de los alvéolos lo que sugeriría la concurrencia de una sarcoidosis.

Es probable que la prevalencia de NIL sea mayor que la documentada, ya que se detecta alveolitis linfocitaria, de linfocitos T CD8, en muestras de BAL de muchos pacientes y una reducción de la actividad *natural killer* secundaria a un defecto en la producción de interleukina-2<sup>(40)</sup>.

En los pacientes con NIL, se ha descrito una tasa de respuestas al tratamiento con glucocorticoides de aproximadamente un 70 % y en el 20-30 % de los casos la enfermedad evoluciona a una fibrosis pulmonar. En aquellos pacientes sintomáticos y con evidencia de deterioro funcional se propone, por tanto, iniciar tratamiento con corticosteroides a las mismas dosis que las establecidas para la NINE y asociar terapia inmunosupresora (azatioprina) en casos de ausencia de respuesta a éstos, a las mismas dosis que las utilizadas en la FPI. Esta estrategia está basada, no obstante, en estudios no controlados y retrospectivos, por lo que no deja de tener un fundamento empírico<sup>(41)</sup>.

### ENFERMEDAD MIXTA DE TEJIDO CONECTIVO

La EMTC se define como una enfermedad sistémica autoinmune que presenta síntomas de PM/DM, ES y LES. Están presentes en todos los casos títulos elevados de anticuerpos anti-Ui ribonucleoproteína. Puede estar afectado casi cualquier órgano, sin embargo sugiere la presencia de EMTC: aparición de fenómeno de Raynaud, ausencia de enfermedad severa renal o del sistema nervioso central, artritis e inicio insidioso de hipertensión pulmonar no relacionada con fibrosis pulmonar.

La enfermedad pulmonar afecta al 80 % de los pacientes y puede presentarse fundamen-



**FIGURA 3.** EMTC. Afectación periférica en vidrio deslustrado en LM y área de panalización en LID.

talmente como EPID e hipertensión pulmonar, pero también como tromboembolismo pulmonar, hemorragia alveolar, disfunción diafragmática y neumonía por aspiración.

La EPID aparece en el 30-50 % de los pacientes y suele ser subclínica. Los síntomas que deben ponernos alerta son disnea y tos seca. Se objetiva un descenso de la DLCO, siendo ésta la técnica más sensible para predecir la presencia de enfermedad intersticial.

Los hallazgos radiológicos son similares a otras conectivopatías, con afectación intersticial que se manifiesta en la TCAR por engrosamiento septal, áreas de vidrio deslustrado y densidades lineales no-septales, con distribución periférica y en bases (Fig. 3). Pueden existir áreas de consolidación por neumonía por aspiración o hemorragia pulmonar difusa<sup>(42)</sup>.

El tratamiento se realiza con corticoides, con respuesta en algunos casos de más del 50 %, y en los pacientes no respondedores se puede añadir ciclofosfamida.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25 (3): 549-59.
2. Franquet T. High-resolution CT of lung disease related to collagen vascular disease. *Radiol Clin of North Am.* 2001; 39(6): 1171-87.
3. Webb WR, et al. Diseases characterized primarily by linear and reticular opacities. En: *High-Resolution CT of the lung.* 3ª ed. Phila-

- delphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 193-257.
4. Carmona L, González-Álvaro I, Balsa A, Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 (9): 897-900.
  5. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 517-21.
  6. Gabbay E, Tarala R, Obert W. Interstitial lung disease recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 528-35.
  7. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK. Rheumatoid arthritis lung disease: determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1711-9.
  8. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, et al. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology.* 1994; 193: 375-84.
  9. Yamadori I, Fujita J, Kajitani H. Lymphocyte subsets in lung tissues of non-specific interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disorders: correlation with CD4/CD8 ratio in bronchoalveolar lavage. *Lung.* 2000; 178: 361-70.
  10. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary Pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28: 369-78.
  11. Vasallo R, Thomas CF. Advances in the treatment of rheumatic interstitial lung diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16 (3): 186-91.
  12. Alegre J, Terán J, Álvarez B. Successful use of cyclosporine for the treatment of aggressive pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1594-6.
  13. Cohen JM, Miller A, Spiera H. Interstitial pneumonitis complicating rheumatoid arthritis. Sustained remission with azathioprine therapy. *Chest.* 1977; 72: 521-4.
  14. Vasallo R, Matteson E, Thomas CF. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest.* 2002; 22 (3): 1093-6.
  15. Costabel U, King TE. International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2001; 17: 163-7.
  16. Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the chronic pulmonary effects of low dose-oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology.* 2002; 41: 262-7.
  17. Rajasekaran A, Shovlin D, Lord P, Kelly CA. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40 (9): 1022-5.
  18. Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax.* 2000; 55 (2): 159-66.
  19. Memet B, Ginzler EM. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28: 441-50.
  20. Kim JK, et al. Thoracic Involvement of Systemic Lupus Erythematosus: Clinical, Pathologic and Radiologic Findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2000; 24 (1): 9-18.
  21. Cheema GS, Quismorio FP. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med.* 2000; 6 (5): 424-9.
  22. Fenlon HM, et al. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR AM J Roentgenol.* 1996; 166: 301-7.
  23. Bankier AA, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Radiology.* 1995; 196: 835-40.
  24. Fraser RS, et al. Enfermedades del tejido conectivo. En: *Diagnóstico de las Enfermedades del Tórax.* Madrid: Panamericana; 2002. p. 1400-67.
  25. Wiedemann HP, Mathay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular disease. En: Mathay RA, ed. *Clinics in chest medicine. Pulmonary manifestations of systemic disease.* Filadelfia: Wb Saunders; 1989. p. 677-722.
  26. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35: 35-42.
  27. Caramaschi P, Martinelli N, Biasi D. Homocysteine plasma concentration is related to severity of lung impairment in scleroderma. *J Rheumatol.* 2003; 30: 298-304.
  28. Remy-Jardin M, et al. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: Sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 188: 499.
  29. Costabel U, Guzmán J, Bonella F, Oshimo S. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine.* 2007; 28 (5): 514-24.

30. Bours D, Wells AU, Nicholson AG. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 1581-6.
31. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J. Cyclophosphamide *versus* placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2655-68.
32. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutaopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol.* 2002; 29 (2): 298-304.
33. Marie I, Dominique S. Atteinte pulmonaire au cours des polymyosites et des dermatomyosites. *Press Med.* 2006; 35 (4): 683-95.
34. Villalobos S, et al. Síndrome antisintetasa y afectación pulmonar intersticial. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38 (10): 495-8.
35. Ikezoe J, Johkoh T, Nohno N, et al. High-resolution CT findings of lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Journal of Thoracic Imaging.* 1996; 11: 250-9.
36. Mino M, Noma S, Taguchi Y, et al. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis: sequential evaluation with CT. *American Journal Roentgenology.* 1997; 169: 83-7.
37. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lunberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 297-301.
38. Franquet T, et al. Primary Sjögren`s syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. *American Journal Roentgenology.* 1997; 169: 655.
39. Meyer CA, et al. Inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in a patient with Sjögren`s syndrome and cystic lung disease. *American Journal Roentgenology.* 1997; 168: 101.
40. Fernández E, Cervera A, Roselló E. Fibrosis pulmonar en colagenosis. En: Villasante C, ed. *Enfermedades respiratorias. Volumen II.* Madrid: Grupo Aula Médica; 2002. p. 591-8.
41. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39: 580-600.
42. Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, Galuska L, Csípo I, Vègh J, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Rheumatology.* 2005; 44: 656-61.

# NEUMOCONIOSIS

*M.A. Juretschke Moraques, B. Jara Chinarro*

## RESUMEN

Las neumoconiosis engloban un grupo muy amplio de enfermedades pulmonares causadas por la inhalación de polvo inorgánico en concentraciones altas y muchas veces de origen ocupacional. Esta característica, que las convierte en enfermedades prevenibles, no ha tenido como consecuencia su erradicación, ni siquiera en países con legislación laboral avanzada y siguen siendo causa de abundante morbi-mortalidad. La aparición y descubrimiento continuo de nuevas sustancias tóxicas y exposiciones de riesgo hace necesario que el conocimiento de sus cuadros clínicos siga siendo imprescindible para el neumólogo y médico en general. En este capítulo exponemos brevemente las neumoconiosis más frecuentes, con las ocupaciones que actualmente suponen un mayor riesgo para su adquisición y los datos más recientes sobre su diagnóstico y manejo.

## ASPECTOS GENERALES

La exposición a ambientes con excesiva concentración de partículas inorgánicas ha dado lugar a las enfermedades pulmonares denominadas neumoconiosis. La fibrosis pulmonar secundaria se consideró durante muchos años la respuesta patológica a la inhalación de este polvo por parte de sujetos susceptibles. Se excluían por tanto otras alteraciones parenquimatosas o de las vías aéreas, causantes de alteraciones funcionales significativas consecuentes a la toxicidad de las partículas inhaladas. El término de neumoconiosis se definió en la 4ª Conferencia Internacional de Neumoconiosis<sup>(1)</sup> como “la acumulación de polvo en los pulmones y las reacciones tisulares a su presencia” y suelen conllevar alteraciones histológicas del tipo de las fibrosis intersticiales (sílice y carbón), o la presencia de agregados

de macrófagos cargados de partículas con reacciones fibrosas acompañantes menos evidentes (hierro, estaño, bario). Posteriormente existen disposiciones legales que definen como neumoconiosis legal cualquier alteración o enfermedad pulmonar crónica y sus secuelas debidas a la inhalación de polvo inorgánico<sup>(2)</sup>.

En este grupo de enfermedades debe establecerse siempre una relación causal entre la exposición ocupacional y la patología pulmonar, tanto en términos de tiempo y niveles de exposición como de latencia. Se distinguen de las fibrosis pulmonares causadas por inhalación de sustancias orgánicas precisamente por sus largos periodos de latencia. Es por tanto de gran importancia el recoger una historia laboral detallada que analice todos los pormenores de la vida laboral del enfermo, incluyendo descripciones del ambiente general del lugar de trabajo, puesto que las fuentes de producción de polvo pueden ser paraocupacionales. Existen límites máximos establecidos por ley de partículas inhalables para cada industria con reconocimiento de riesgo de neumoconiosis, y en países desarrollados los trabajadores tienen medidas de exposición y revisiones periódicas para verificar la ausencia de enfermedades ocupacionales o apartar a los trabajadores enfermos de los sitios expuestos<sup>(3,4)</sup>. A pesar de ello en los países desarrollados siguen apareciendo casos con afectaciones severas y no tan esporádicos como se esperaría de una enfermedad evitable, debido a exposiciones no catalogadas, industrias clandestinas y falta de cumplimiento de las medidas de protección<sup>(5)</sup>. La mayoría de las publicaciones actuales provienen de países en desarrollo donde las medidas de control de riesgos son escasas o inexistentes y las ocupaciones de riesgo se multiplican, debido al

**TABLA 1.** Profesiones de riesgo para silicosis

- Minería y obras públicas que impliquen perforación, extracción, transporte y molienda de minerales (subsuelo) (mayor riesgo: perforista, enmaderador, carrilano, lampero, timbrero, motorista)
- Tallado y pulido de rocas que contengan sílice libre
- Uso de productos abrasivos de limpieza, metalurgia, joyería y prótesis de odontología
- Corte y pulido en seco
- Extracción, molienda y utilización de cuarzo de materia prima carga o componente de la cerámica sanitaria, la porcelana y materiales refractarios
- Fundición en trabajos de moldeo y extracción de piezas moldeadas (mayor riesgo)
- Decapado y pulido por chorro de arena (ruptura de partículas de arena)
- Demolición y construcción que expone a la sílice

bajo coste de la mano de obra y la ausencia de legislación laboral<sup>(6)</sup>.

Es útil cuando es factible conocer los niveles de polvo y su composición a los que ha estado sometido el trabajador y puede ser también de interés, sobre todo cuando se desconoce la exposición o hay exposición a múltiples partículas patógenas, la carga de partículas en tejido pulmonar o lavado broncoalveolar (BAL). Existen diversos estudios que han establecido niveles de partículas en los fluidos o tejidos para poder determinar niveles patológicos que demuestren exposiciones significativas<sup>(7)</sup>, puesto que algunos de los compuestos son ubicuos y por tanto presentes en la población general. Posibilitan el diagnóstico cuando las exposiciones no son conocidas, son ambientales, domésticas<sup>(8)</sup> o incluso derivan de aficiones.

La lesión pulmonar desencadenada por la inhalación de estas partículas va a depender de muchos factores como son: naturaleza química, tamaño y forma de éstas, concentración en el aire ambiente, duración de la exposición, distribución y mecanismos de depuración y variaciones individuales en la respuesta inmune e inflamatoria<sup>(9)</sup>.

La radiografía de tórax ha sido un arma importante para el cribado de trabajadores y sigue manteniendo un papel significativo en el diagnóstico, aunque en muchas ocasiones, sobre todo ante casos incipientes y de etiología incierta, la información más sensible, espe-

cífica y con significado pronóstico viene dada por la tomografía computarizada (CT) de alta resolución<sup>(10,11)</sup>.

Para intentar unificar la lectura de las radiografías de los trabajadores expuestos la *International Labour Office* (ILO) desarrolló una clasificación para codificar los cambios parenquimatosos de forma sencilla y reproducible y que en las últimas versiones incluye también patrones de alteración pleural<sup>(12)</sup>. Es particularmente útil para estudios epidemiológicos y con fines de indemnización pero exige un cuidadoso aprendizaje de lectura para evitar variaciones inter-observadores<sup>(13)</sup> y sobrediagnósticos<sup>(14)</sup>.

## SILICOSIS

El sílice es un material ubicuo compuesto por moléculas de dióxido de silicio y que se presenta en forma cristalina (cuarzo, tridimita, cristobalita), microcristalina (pedernal, sílex) y amorfo (kieselgur/tierra diatomea). La exposición en concentraciones que pueden causar enfermedad respiratoria es típica de ciertas profesiones (Tabla 1), no sólo por exposición directa a esta sustancia, sino también en aquellas ocupaciones donde el sílice no es la materia buscada o manipulada, sino que actúa como contaminante<sup>(15)</sup>, abrasivo o relleno<sup>(16)</sup>. Sigue siendo una causa significativa e incluso creciente<sup>(17)</sup> de morbilidad y mortalidad pese a ser prevenible y su incidencia tiende a ser

subestimada. La silicosis mantiene una relación dosis-respuesta casi estricta, siendo los factores más importantes en su aparición la intensidad y la duración de la exposición a la forma cristalina del sílice. Se requieren tiempos de exposición prolongados para la aparición de silicosis (10-20 años) y una exposición similar va a producir lesiones comparables en la mayoría de los trabajadores expuestos. Los niveles máximos admitidos de exposición están en discusión<sup>(18)</sup> y son influenciados por muchas variables de naturaleza química, de exposiciones mixtas a otros polvos o en picos. Así se sabe que la forma cristalina y sobre todo la cristobalina entre las isoformas, tienen grupos muy reactivos en la superficie que van a reaccionar con las membranas celulares para causar la lesión.

### Patogenia

Como sucede con todas las partículas inhaladas, las mayores se depositan en vías centrales y son aclaradas casi inmediatamente por el sistema mucociliar, mientras que las que alcanzan el espacio alveolar pueden permanecer indefinidamente o pasar al intersticio. El sílice tiene una persistencia en tejido muy alta y se mantiene biológicamente activo por mucho tiempo, dando lugar a enfermedad progresiva, aun después de separar al individuo del ambiente pulvígeno.

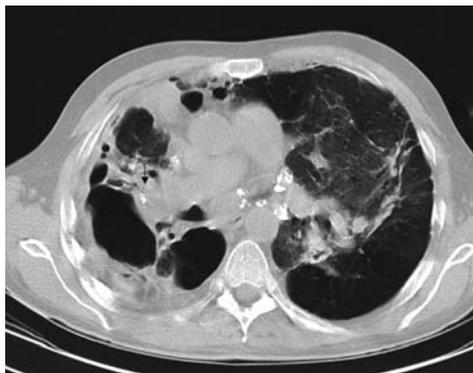
La sílice inhalada es atrapada y fagocitada por el macrófago alveolar, con liberación de distintos factores de crecimiento fibroblástico, formación de radicales libres y lesión de la célula epitelial con exposición del intersticio a los productos tóxicos liberados<sup>(9)</sup>. Todo ello va a conducir a las dos lesiones típicas: 1) el nódulo silicótico formado por capas concéntricas de colágeno y reticulina rodeado de macrófagos, fibroblastos y linfocitos. En el inicio las capas de colágeno rodean macrófagos cargados de partículas de polvo y que al crecer el nódulo y formar conglomerados se rodea de tejido fibroso y bullas enfisematosas adoptando la forma de *fibrosis masiva progresiva* (FMP); y 2) la silicoproteínosis o silicosis aguda que

aparece ante inhalaciones masivas y con latencia mucho menor y en donde se observa una ocupación alveolar por material lipoproteínico similar al encontrado en la proteinosis alveolar.

La primera forma es con mucho la más frecuente y en ella podemos encontrar partículas de polvo llevadas por los macrófagos fuera del parénquima a los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos o incluso lesiones extratorácicas, con osificación distrófica secundaria típica.

### Clínica

Las formas clínicas incluyen la silicosis simple, donde los nódulos tienen un tamaño menor a 1 cm, que es la forma más común y no suele correlacionarse con alteraciones sintomáticas ni funcionales, a pesar de que la profusión de nódulos en las radiografías de tórax puede ser muy evidente. Los nódulos tienden a ser bien circunscritos y uniformes, predominan en lóbulos superiores y se acompañan frecuentemente de adenopatías hiliares bilaterales que ocasionalmente se calcifican adoptando el patrón clásico en cáscara de huevo. En ocasiones el patrón radiológico puede semejar el de una fibrosis intersticial difusa<sup>(19)</sup>. El enfermo puede sólo manifestar síntomas de una bronquitis crónica. Cuando la enfermedad progresa los nódulos coalescen formando masas grandes con fibrosis adyacente y zonas de enfisema<sup>(20)</sup> que se originan por la retracción de los conglomerados. En estos casos la distorsión del árbol bronquial se hace patente, evidenciándose una marcada alteración funcional y desarrollo de disnea progresiva, datos de hipertensión pulmonar secundaria e insuficiencia respiratoria. La aparición de neumotórax espontáneo por rotura de estas bullas es relativamente frecuente. Ante situaciones de exposición alta a sílice puro puede verse una forma más acelerada de la silicosis con lesiones que se evidencian en 2-5 años. El término de silicosis aguda o silicoproteínosis se reserva al cuadro clínico que se encuentra ante exposiciones masivas a sílice libre, fundamentalmente en tunelado-



**FIGURA 1.** CT de tórax de enfermo expuesto a los 21 años a chorro de arena en industria clandestina de pulido; desarrolló silicosis aguda con FMP, tuberculosis, neumotórax de repetición, hemoptisis aguda masiva y actualmente aspergiloma en cavidad residual.

res de roca, abrasión con chorro de arena o uso de polvo de sílice muy fino (Fig. 1). El cuadro clínico es superponible a la proteinosis alveolar con depósitos alveolares extensos de material proteináceo y lipídico y daño de membrana alveolar extenso. Suelen seguir un curso rápidamente fatal a pesar de instaurar en ellos medidas similares a las de la proteinosis alveolar con lavados de pulmones para intentar disminuir la carga de polvo<sup>(21)</sup>.

El diagnóstico se establece ante una clínica y radiografía de tórax compatible y una historia de exposición apropiada, siendo estos requisitos suficientes para la declaración como enfermedad laboral y establecimiento de compensaciones. La necesidad de realizar CT, que evidentemente van a ser de mayor sensibilidad y especificidad, o la realización de una biopsia pulmonar que puede acompañarse de un análisis mineralógico, vendrá dada por el cuadro clínico atípico o la historia de exposición no concluyente.

### Comorbilidades

#### *Tuberculosis*

La asociación entre estas dos entidades es conocida desde el siglo XIX y temida por su

fatal desenlace. Actualmente se siguen considerando dos entidades patológicas que frecuentemente se asocian e influyen, la silico-tuberculosis. Es evidente que la silicosis es un factor de riesgo para la aparición de tuberculosis y puede ser difícil de diagnosticar y de erradicar, por lo que se aconseja quimioprofilaxis en enfermos silicóticos infectados, pero es debatible si también en la exposición al sílice sin enfermedad pulmonar secundaria<sup>(22)</sup>. Asimismo es frecuente la infección por micobacterias atípicas. Al tener presentaciones radiológicas similares y con formas poco bacilíferas, la sospecha diagnóstica puede ser escasa y retrasarse el tratamiento<sup>(23)</sup>.

#### *Enfermedades inmunológicas*

En enfermos silicóticos es frecuente el hallazgo de autoanticuerpos, niveles elevados de inmunoglobulinas y positividad de pruebas de fijación de látex<sup>(24)</sup>. Es conocida la asociación con esclerodermia tanto en trabajadores con silicosis como en casos de exposición significativa. Parece existir relación con artritis reumatoide (nódulos de Caplan), lupus eritematoso y glomerulonefritis y vasculitis asociada a anticuerpos anti-mieloperoxidasa<sup>(25)</sup> pero la evidencia es menor.

#### *Cáncer de pulmón*

Estudios epidemiológicos demuestran una fuerte asociación entre la exposición a la sílice y el desarrollo de cáncer de pulmón, pero hay que valorar otros factores de confusión como son el tabaco y la exposición combinada a radón e hidrocarburos. Aun corrigiendo por el factor tabaco parece haber un riesgo algo mayor que en la población general (RR = 1,3-1,6)<sup>(26)</sup>.

#### *Tratamiento*

No existe ningún tratamiento específico. Se intentó disminuir la toxicidad de la sílice inhalando sales y óxido de aluminio, con efectos dudosos sobre la silicosis pero con toxicidad neurológica evidente por el aluminio, o realizando lavados pulmonares totales para

disminuir la carga de polvo. También los corticoides se han utilizado por su potencial antiinflamatorio y con resultados beneficiosos anecdóticos. La única medida útil es la prevención como se demuestra en la escasez de casos avanzados en los países desarrollados, pero es una medida que no se debe descuidar y habría que extender a los países en desarrollo.

## NEUMOCONIOSIS DE LOS TRABAJADORES DEL CARBÓN

El carbón es un mineral de composición no uniforme, variando en su pureza y por tanto en su combustibilidad. Suele estar contaminado en porcentaje variable por sustancias peligrosas fundamentalmente sílice. Antracita es el carbón de mayor rango con contenido de carbón del 98 %, lo que implica también el mayor poder fibroso. Las diferencias de rango de los yacimientos de carbón y la contaminación por sílice son las variables más frecuentes e importantes para entender las desigualdades de riesgo de cada mina o puesto de trabajo<sup>(6)</sup>.

El carbón es en general menos tóxico que el sílice y los ambientes de riesgo están confinados habitualmente a las minas en especial a los trabajadores ubicados en tareas de corte de las superficies de la veta, etc.<sup>(13)</sup>. En general la incidencia de esta enfermedad ha disminuido significativamente entre los mineros, gracias a la regulación del ambiente pulvígeno, y sobre todo la aparición de casos graves con fibrosis masiva progresiva, cuyo desarrollo está en relación directa a la cantidad de polvo inhalado<sup>(27)</sup>. Existen otras muchas ocupaciones con exposición a carbón o sustancias derivadas como las cenizas volatilizadas, el grafito y el negro de carbón que pueden conllevar también riesgo de neumoconiosis.

La lesión pulmonar primaria, que es la que se encuentra en la neumoconiosis simple, es la mácula de carbón. No es otra cosa que una colección focal de polvo de carbón en macrófagos cargados de pigmento y rodeando un bronquiolo respiratorio. Suelen ser más evidentes en lóbulos superiores y el pulmón inter-

puesto es normal. En general los casos de neumoconiosis simple no suelen ser sintomáticos, aunque entre los mineros es muy frecuente la presencia de una bronquitis crónica con o sin obstrucción crónica de las vías aéreas. Un factor de confusión habitual es el tabaco pese a que los mineros de carbón fuman menos que otros mineros. Cuando aparecen focos mayores de pigmento (> 2 cm), con fibrosis alrededor, desestructuración parenquimatosa y enfisema se habla de neumoconiosis complicada o fibrosis masiva progresiva (FMP) y en ella aparece disnea de esfuerzo, alteración importante de la función pulmonar y del intercambio gaseoso. Estas masas pueden cavitarse en ocasiones produciendo una expectoración abundante y muy oscura llamada melanoptisis. Es una enfermedad progresiva que puede llevar a la muerte y su desarrollo se ha puesto en relación con la presencia de sílice en el polvo inhalado, infecciones sobreañadidas de índole micobacteriana o enfermedades inmunológicas, pero el mayor responsable parece ser la cantidad de polvo inhalado y el tiempo transcurrido<sup>(27)</sup>.

## Comorbilidad

Es muy conocida la asociación con la artritis reumatoide y el desarrollo de masas bien delimitadas en el pulmón (síndrome de Caplan), que pueden desaparecer o cavitarse sin relación con la gravedad de la artritis o la presencia de FMP.

Aunque se ha relacionado la neumoconiosis de mineros del carbón con la presencia de enfermedad tuberculosa<sup>(28)</sup>, la exposición al carbón no se considera un factor de riesgo para su adquisición, y las series descritas sólo demuestran que comparten factores de riesgo comunes en algunas comunidades.

## Diagnóstico y manejo

Para el diagnóstico se suele requerir una historia ocupacional y el patrón radiológico correspondiente y la realización de estudios histológicos sólo proviene de la necesidad de investigar la naturaleza de masas, conglome-

rados o nódulos o en situaciones de exposiciones inciertas. El tratamiento, como en la silicosis, debe incidir en la prevención y la recomendación del abandono del hábito tabáquico.

## ASBESTOSIS

El término asbesto es de origen griego y significa inextinguible. Desde tiempo antes de Cristo se conoce este material resistente al fuego que se denominaba como lana de piedra pues se podía utilizar para la fabricación de tejido<sup>(29)</sup>. En la segunda mitad del XIX se comienza la producción industrial a gran escala, estando los depósitos más importantes en Canadá y Sudáfrica. En 1899 M. Murray diagnostica el primer caso fatal de asbestosis.

El asbesto comprende un grupo de minerales fibrosos, que son silicatos de magnesio, sodio, calcio y hierro. Se caracterizan por su resistencia al calor y la fricción, pues tienen un punto de fusión muy elevado, y por su disposición en fibras<sup>(8)</sup>. Se clasifican en serpentinas y anfíboles. Las serpentinas que incluye fundamentalmente el crisotilo o asbesto blanco son de aspecto largo y curvilíneo, se rompen fácilmente y se disuelven en ambiente ácido. Los anfíboles son fibras rectas en forma de aguja e incluyen la crocidolita (asbesto azul), que ya no se explota, la amosita (asbesto pardo) y la antofilita y tremolita, que son contaminantes de otros minerales y aparecen en determinadas zonas geográficas causando exposición ambiental. El tipo de fibra es un factor importante pero difícil de cuantificar en el desarrollo de enfermedad posterior. La asbestosis y el carcinoma broncogénico aparecen más frecuentemente con la exposición a anfíboles<sup>(30)</sup>.

## Epidemiología

Hay más de 300 ocupaciones en las que se manipula el asbesto y más de 3.000 productos que lo contienen. En los países desarrollados el uso se ha prohibido, sin embargo, en los países en desarrollo y sobre todo en los de Europa del Este aún se consume,

debido a regulaciones legales muy escasas. Dada la considerable latencia que caracteriza las enfermedades derivadas del asbesto el pico de incidencia está aún por producirse, en relación a la exposición masiva de los años 60 y 70.

Todas las patologías derivadas de la exposición al asbesto se caracterizan por guardar una gran latencia (> 10 años) con respecto al inicio de la misma. Se han establecido 4 clases de exposiciones siendo la más frecuente la laboral, pero existen también la paraocupacional, la doméstica y la ambiental. Dentro de las ocupaciones de riesgo históricamente se han subdividido en aquellas dedicadas a la obtención del asbesto (minería y molido), las derivadas de su transporte y posterior manufactura de materiales de aislamiento (frenos, embragues, tubos, placas, textil), las industrias que utilizan asbesto como uso final (fundiciones, estaciones eléctricas, etc.), actualmente las únicas que mantienen un foco de riesgo en nuestro entorno son aquellas que se ocupan de la demolición o retirada de elementos que contienen asbesto<sup>(31)</sup>.

En general las patologías secundarias guardan una relación bastante buena con respecto a la cuantía de la exposición. Los niveles de polvo admitidos en los diversos países han ido disminuyendo generalmente en los últimos años hasta su total prohibición. Para unificar criterios de exposición laboral o ambiental un grupo de expertos de la ERS en 1998<sup>(7)</sup> sentaron las bases para la determinación del análisis de fibras en muestras biológicas. Usando el microscopio óptico se analiza la presencia de cuerpos de asbesto (CA) en tejido, LBA o esputo. Estos CA no son otra cosa que fibras, preferentemente las más largas y por tanto suelen ser anfíboles, que los macrófagos alveolares en su intento por fagocitarlas, acaban recurriendo de ferroproteínas<sup>(32)</sup>. Su hallazgo suele estar en estrecha relación con la cantidad total de fibras por gramo de tejido, o sea, la carga de fibras, y suelen hallarse en mayor cuantía en lóbulos inferiores<sup>(33)</sup>. Para determinar la carga total de fibras por gramo de tejido seco y la

clase de éstas, se necesita el microscopio electrónico. El grupo de trabajo de la sociedad europea (ERS) estableció los valores de referencia aceptados para CA y fibras totales en las distintas muestras y los niveles que indicarían una exposición laboral significativa. La investigación sólo estaría indicada en caso de exposición no conocida o caso clínico atípico, especialmente las pruebas cruentas. Además de la exposición laboral hay que tener en cuenta la exposición *paralaboral* (compañeros de trabajo) y la de familiares de los trabajadores (exposición *doméstica*). A. Agudo<sup>(54)</sup> ha analizado otras exposiciones como las que sufren las personas que viven en zonas adyacentes a las fábricas de productos de asbesto hallando riesgos relativos para el desarrollo de mesotelioma pleural elevados en ámbitos relativamente alejados y con niveles calculados de exposición bajos. Llegan por tanto a la conclusión de que no existen niveles seguros de exposición. La exposición *ambiental* es la que aparece en ciertas regiones de Turquía o Finlandia, donde el suelo contiene considerable cantidad de fibras de asbesto (tremolita, zeolita, actinolita), que usan para la construcción y blanqueo de sus casas.

### Patogenia

La vía de entrada actual es casi exclusivamente inhalatoria, aunque históricamente se recogían otras vías de entrada como la dérmica con la formación de “granos de asbesto” o la digestiva que, cuando es masiva, probablemente favorece la aparición de mesotelioma peritoneal<sup>(56)</sup>. En el tejido pulmonar se va a producir una alveolitis macrofágica y posterior digestión y aclaramiento de las fibras. Este aclaramiento es muy incompleto, en especial con los anfíboles, produciéndose una carga significativa de fibras retenidas que son las que van a mantener activa la alveolitis. De estas fibras una pequeña cantidad es convertida en cuerpos de asbesto. La lesión pleural se produce al llegar las fibras por transporte linfático.

Las alteraciones derivadas del asbesto a nivel de la pleura son el derrame benigno, las

placas pleurales, la fibrosis difusa y las atelectasias redondas; el tumor derivado es el mesotelioma. A nivel del parénquima encontramos la asbestosis y el carcinoma de pulmón. También se ha puesto en relación con el asbesto la fibrosis retroperitoneal<sup>(55)</sup> y el mesotelioma peritoneal.

En una evaluación inicial del enfermo expuesto habrá que constatar que todas las alteraciones tienen una latencia larga, siendo difícil encontrar alteraciones antes de diez años desde el inicio de la exposición. La exposición debe ser en general de duración superior a 6 m, aunque en exposiciones masivas se pueden encontrar tiempos más reducidos<sup>(51)</sup>. En general las distintas alteraciones pueden aparecer independientemente unas de otras. Los síntomas más frecuentes son disnea, dolor torácico y tos. En la exploración son característicos los crepitantes “velcro” bibasales. La radiografía de tórax es la exploración inicial más útil, aunque presenta baja sensibilidad y especificidad sobre todo ante lesiones iniciales y ante prevalencias bajas de la enfermedad. La tomografía computarizada de alta resolución (CTAR) va a permitir reconocer mucho antes y de forma más precisa las lesiones existentes. En la exploración funcional lo más frecuente es encontrar un patrón restrictivo con difusión baja y en el análisis del LBA podremos encontrar cuerpos de asbesto, que van a servirnos como medida de exposición.

### Derrame pleural benigno

Es una de las alteraciones de aparición más temprana, antes de los 10 años, con gran abanico de síntomas y evolución que puede cursar como proceso asintomático hasta presentarse como pleuritis inflamatoria con fiebre, dolor torácico, elevación de reactantes de fase aguda y abundante líquido. Éste es un exudado que puede ser hemorrágico, suele ser unilateral y persistir o resolverse para recurrir en el mismo hemitórax o el contralateral. Frecuentemente deja como secuela un pinzamiento pleural y se sabe que es un antecedente frecuente de la fibrosis pleural difusa. En oca-



**FIGURA 2.** Mujer asintomática que hace 40 años y durante 4 años estuvo cosiendo los sacos rotos en donde se transportaba el asbesto. Placas pleurales en forma de “hoja de roble”.



**FIGURA 3.** Corte de CT, ventana de mediastino, de paciente con placas pleurales bilaterales que siguen el contorno de las costillas. Algunas están calcificadas.

siones es causa de dolor pleural crónico pero que suele ser leve<sup>(29)</sup>. No se considera factor de riesgo para la aparición de mesotelioma.

### **Placas pleurales**

Son el hallazgo radiológico<sup>(29)</sup> más frecuente. Su aparición guarda relación con el tiempo transcurrido desde el comienzo de la exposición, de la severidad de la misma y su calcificación sigue estas mismas reglas. No suelen verse antes de los 20 años de latencia y no guardan relación con la exposición tabáquica. Aparecen como engrosamientos bilaterales pero asimétricos de la pleura parietal que sigue los contornos costales y la pared posterior de los lóbulos inferiores y el diafragma, respetando habitualmente los senos costofrénicos y vértices. Son lesiones bien circunscritas de contorno interno liso o nodular, constituidas de tejido colágeno maduro dispuesto en red, preponderantemente avascular y acelular (Fig. 2). No suelen encontrarse cuerpos de asbesto en ni alrededor de las placas y están recubiertas en la cara interna por mesotelio maduro. Crecen lentamente a lo largo de los años aumentando la calcificación. Suelen detectarse fácilmente con radiología simple y el CTAR puede visualizarlas mejor y más tempranamente, posibilitando el diagnóstico diferencial

con otras patologías (sombra de músculos, depósito de grasa, etc.) y la valoración del parénquima subyacente que frecuentemente es lugar de fibrosis incipiente (Fig. 3). No suelen producir alteraciones de función pulmonar<sup>(31)</sup>, salvo casos muy severos y de escasa significación y cualquier defecto aparente está más en relación con fibrosis subyacente a veces no cuantificable. La significación pronóstica de las placas pleurales y el riesgo que suponen con vistas al desarrollo de un mesotelioma u otra neoplasia está en discusión, ya que en cualquier caso son indicadores de la inhalación, depósito y consecuencias biológicas de las fibras de asbesto. En el último *estado de las artes* de la sociedad americana (ATS, septiembre 2004) se afirma que la presencia de placas es marcador de riesgo para el desarrollo de malignidad.

### **Fibrosis pleural difusa**

Representa un engrosamiento de la pleura visceral extenso, que típicamente oblitera los senos costofrénicos y crea abundantes adherencias con la pleura parietal. Suele tener como antecedente un derrame pleural benigno, guarda una clara relación dosis respuesta y es progresiva. Aparece en el 8-22%<sup>(31)</sup> de los trabajadores expuestos y frecuentemente se acompaña de tractos fibrosos que se extien-

den hacia el parénquima pulmonar. Puede curarse con disnea y dolor pleurítico y suele tener impacto funcional importante causando un defecto restrictivo con una difusión alterada. En raras ocasiones<sup>(56)</sup> el curso progresivo hace que el enfermo desarrolle una insuficiencia respiratoria con cor pulmonale y se han descrito muertes. En estos casos progresivos la pleurectomía puede ser beneficiosa.

### ***Atelectasias redondas***

También llamado síndrome de Blesovsky, es una forma especial de fibrosis difusa que no es específica de la exposición al asbesto<sup>(57)</sup>. Tiene una morfología típica, en cola de cometa, en las imágenes del CTAR que permite diagnosticarla con ciertas garantías, pues plantea diagnóstico diferencial con una tumoración. Suele ser asintomática.

### ***Asbestosis***

Es la neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar asociada a la exposición al asbesto. Requiere latencias largas, normalmente mayores a 20 años, es dependiente de la dosis de exposición y de la fibra específica. La progresión de la enfermedad una vez separado el enfermo de la fuente dependerá de la carga de fibras, se correlaciona positivamente con las alteraciones radiológicas iniciales, el tipo de fibra y con la susceptibilidad individual. Fundamentalmente se debe a exposiciones continuadas y se calcula que es necesaria una exposición total de más de 25 F/ml/año para su generación. El tabaco juega un papel sinérgico para su desarrollo.

Los síntomas van a venir marcados por tos y disnea, en la exploración aparecen crepitantes bibasales y es rara y tardía la aparición de acropaquias. Funcionalmente encontramos un patrón restrictivo, con difusión (DLCO) baja, siendo característica la escasa sensibilidad de la capacidad vital (FVC) ante casos iniciales, que se puede mejorar realizando medidas longitudinales. La DLCO es más sensible. En 1980 la Sociedad Americana de Patólogos desarrolla una clasificación y gradación de la asbestosis (Tabla 2), aunque sólo ocasionalmente se

precisa una confirmación ni gradación histológica. La radiografía simple sigue siendo el primer estudio a realizar pese a que su sensibilidad y especificidad son bajas, más aún ahora que la prevalencia de la enfermedad es baja con un valor predictivo positivo (VPP) < al 50%<sup>(58)</sup>. Se observan pequeñas opacidades o nódulos, predominantemente en lóbulos inferiores, patrón este que se va haciendo más grueso hasta terminar en panal. El CTAR ha demostrado ser mucho más exacto para el diagnóstico precoz de la asbestosis, encontrándose imágenes bastante típicas como son las líneas septales, subpleurales curvilíneas e interlobulares<sup>(58)</sup>. Si se realiza un LBA se encontrará la presencia de una alveolitis macrofágica con aumento del número de neutrófilos y eosinófilos, pero lo más específico es el hallazgo de abundantes cuerpos de asbesto.

Ante una historia de exposición compatible en duración y latencia, el diagnóstico, la ATS<sup>(51)</sup> lo basa en una alteración radiológica típica junto con un defecto ventilatorio restrictivo con afectación de la difusión y el hallazgo de crepitantes bibasales. Si falta esta historia de exposición tendremos que basar el diagnóstico en hallazgos histológicos en lavado broncoalveolar o tejido así como la ausencia de otro diagnóstico más probable. El manejo es sintomático, aunque debemos valorar el riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón<sup>(59)</sup>, que se multiplica si el enfermo es fumador.

### **OTRAS NEUMOCONIOSIS**

Existen otras muchas sustancias inorgánicas que pueden provocar enfermedad pulmonar. En muchos casos el comportamiento clínico, anatomopatológico y radiológico es semejante a los descritos para la silicosis o la asbestosis aunque estas sustancias son relativamente inocuas comparadas con el sílice o el asbesto. Además ha sido difícil demostrar en algunas de ellas la relación causal temporal con el agente descrito y los conocimientos se basan únicamente en descripciones de casos; por todo esto solo vamos a tratar las de mayor frecuencia y/o relevancia (Tabla 2).

**TABLA 2.** Otras neumoconiosis**Otros silicatos**

- **Berilio:** industria aeroespacial y electrónica, cerámicas, protésicos dentales
- **Talco:** minas, empresas de cuero, papel, medicamentos, toxicómanos...
- **Mica:** utilización industrial de tres compuestos: a) muscovita: compuesto de potasio resistente al calor, en fabricación de ventanas para estufas y hornos; b) flogopita: compuesto de magnesio en la industria eléctrica; y c) vermiculita: en aislamientos, herbicidas y fertilizantes
- **Caolín** (arcilla china): relleno en plásticos, adhesivos, fabricación de ladrillos...

**Polvos radioopacos inertes**

- **Hierro:** siderosis y silicosisiderosis
- **Plata:** uso de colcátar (compuesto de óxido ferroso) en pulido de productos de este material
- **Estaño:** en minas (semejante a la neumoconiosis de mineros del carbón)
- **Bario:** agentes colorantes, fabricación de vidrio
- **Antimonio:** cosmética, fabricación de baterías, cerámicas...
- **Tierras raras** (cerio, escandio, itrio, lantano...)

**Polvos inorgánicos diversos**

- **Aluminio**
- **Cobalto y carburo de tungsteno**
- **Carburo de silicio (*carborundum*)**
- **Cloruro de polivinilo**
- **Dióxido de titanio**
- **Fibras minerales sintéticas**
- **Minerales usados por los técnicos dentales**
- **Agregados de nailon**

**Silicatos****Beriliosis**

El berilio se extrae del silicato de aluminio berilo a altas temperaturas. Durante este proceso se puede producir una exposición ambiental a óxidos de berilio que son los causantes del daño tisular. Actualmente, las fuentes potenciales de exposición son: la manipulación de compuestos de berilio en la industria aeroespacial y electrónica, la fabricación de giroscopios y reactores nucleares, el procesamiento de cerámicas, el empleo de aleaciones de berilio para componentes de automóviles y computadoras y la fabricación de prótesis dentales<sup>(40)</sup>.

La sensibilización puede aparecer a partir de niveles  $> 0,01$  mcg/m<sup>3</sup>. El nivel estándar de seguridad se ha establecido en 2 mcg/m<sup>3</sup> por la OSHA (*United States Occupational Safety and Health Administration*). La dosis y la duración de la exposición se relacionan con la aparición de sensibilización y con las tasas de enfermedad, que pueden alcanzar hasta el 20% en los más expuestos. Sin embargo, esta correlación no es lineal ya que algunos desarrollan la enfermedad con niveles bajos.

**Beriliosis aguda**

Es poco frecuente en la actualidad ya que aparece con exposición a niveles elevados. Dependiendo de estos niveles la presentación

clínica puede ser fulminante en forma de edema agudo de pulmón o insidiosa con síntomas subagudos: tos seca, dolor retroesternal, disnea, anorexia, debilidad y pérdida de peso. En este tipo pueden aparecer además manifestaciones extrapulmonares como rinitis, faringitis, conjuntivitis y dermatitis. El estudio anatomopatológico muestra cambios de neumonitis química aguda: bronquitis, bronquiolitis y daño alveolar difuso. El estudio radiológico en la forma insidiosa es anormal a partir de las 1<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> semanas y los hallazgos más frecuentes son opacidades parcheadas y un moteado aislado o confluyente. La resolución radiológica se observa en 2-3 meses tras la separación de la fuente.

### *Beriliosis crónica*

Es la forma de presentación más frecuente. Cursa como una enfermedad granulomatosa sistémica que afecta a los pulmones, la pleura, los ganglios linfáticos, la piel y los órganos viscerales. Por este motivo se producen con frecuencia errores diagnósticos con patologías como la sarcoidosis. Se ha demostrado que hasta en un 40% de pacientes diagnosticados de sarcoidosis existe exposición a berilio<sup>(41)</sup>.

La aparición de la beriliosis tiene una probable base patogénica inmunológica lo que explica los casos documentados con exposiciones menores a 2 mcg/m<sup>3</sup>. El berilio actúa como un antígeno provocando una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado. Induce la proliferación de linfocitos Th 1 con liberación de TNF $\alpha$ , IL 6, IF  $\gamma$  e IL 2. El compuesto antigénico del berilio se retiene en el pulmón por su alta solubilidad e induce la apoptosis de los macrófagos liberando partículas de berilio previamente fagocitadas lo que mantiene la respuesta inflamatoria celular mononuclear dando lugar a la formación de granulomas<sup>(42-45)</sup>. Se ha identificado un marcador genético de susceptibilidad al berilio en el alelo HLA-DP, relacionado con los trastornos autoinmunes. Un 85% de los pacientes con beriliosis expresan una variante del HLA-DPB1 que contiene una sustitución de glutamato por lisina en la posición 69<sup>(46,47)</sup>. Recientemente otra

variación del HLA DRB1 en posición 71 se ha asociado con riesgo de desarrollo de beriliosis, sobre todo en pacientes con el HLA citado anteriormente negativo<sup>(48)</sup>.

En el estudio histológico se observa neumonitis intersticial, con tres patrones: a) infiltrado de células mononucleares; b) el primero con células multinucleadas e inclusiones intracelulares calcificadas (cuerpos de Schauermann); y c) granulomas no necrosantes (patrón indistinguible del de la sarcoidosis).

El tiempo de exposición medio hasta la aparición de la enfermedad es de 2 años. Tiene un inicio insidioso con síntomas inespecíficos: tos, fatiga, pérdida de peso, disnea y artralgias migratorias. En los casos que cursan con afectación sistémica pueden presentar miocarditis, nefrolitiasis y lesiones dérmicas semejantes a las de la sarcoidosis.

Para establecer el diagnóstico es necesaria la historia de exposición laboral o ambiental al berilio, un test de proliferación linfocítica positivo en el LBA o sangre y la presencia de granulomas no caseificantes en la biopsia pulmonar. Si aparecen los dos primeros y no se demuestra la existencia histológica de granulomas se considera un paciente "en riesgo", con hipersensibilidad al berilio. De éstos un 31% desarrollan la enfermedad en un seguimiento de 3 a 8 años<sup>(42)</sup>. En el estudio analítico aparecen hipergammaglobulinemia, hipercalcemia, hiperuricemia y poliglobulia.

El aumento de la celularidad en el LBA, con predominio de linfocitos, se correlaciona con la gravedad de la enfermedad<sup>(49)</sup>. Es posible un diagnóstico de sospecha mediante la demostración de una respuesta cutánea de hipersensibilidad a un parche tópico con berilio, pero el diagnóstico definitivo se obtiene al demostrar una proliferación anormal de linfocitos en sangre periférica o en células mononucleares del LBA en respuesta a la exposición a distintas concentraciones de sales de berilio, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% (falsos positivos 1-3%, en LBA se debe tener en cuenta que el número de macrófagos aumenta en los fumadores)<sup>(50)</sup>.

La radiografía de tórax no muestra un patrón específico. Es posible que sea normal (hasta en un 25% de casos con demostración histológica) o con un patrón de opacidades difusas, granular, que respeta los vértices y las bases. Se pueden observar adenopatías hiliares y nódulos, en ocasiones calcificados. En el CTAR se confirman los hallazgos previos: engrosamiento de los septos interlobulillares, nódulos bien definidos a lo largo de los fascículos broncovasculares o septos, que pueden ser coalescentes, y aumento de los ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos<sup>(51,52)</sup>.

En las pruebas de función pulmonar la mayoría de los pacientes presentan en las fases precoces una disminución de la difusión con una espirometría normal y en fases más avanzadas, inicialmente un patrón obstructivo y en las más tardías, restricción<sup>(53)</sup>. Las alteraciones funcionales pueden preceder a las radiológicas.

La respuesta al tratamiento con esteroides, iniciados cuando se observa un detrimento de las pruebas de función pulmonar > del 10%, no suele ser buena por lo que se debe valorar siempre la relación riesgo/beneficio en cada caso. Se han empleado en casos aislados, nunca en ensayos controlados, otros inmunosupresores, como el metotrexate. Si progresa a una situación de cor pulmonale el pronóstico es infausto. Además debe tenerse en cuenta que el berilio se considera un agente carcinógeno, sobre todo tras exposiciones masivas como las que se producen en casos de beriliosis agudas.

### Otros silicatos

Dado que se trata de sustancias usadas en compuestos con otros minerales existen dudas sobre su responsabilidad directa en el daño pulmonar. Las manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales son semejantes a las descritas para el asbesto.

#### Talco

Silicato de magnesio hidratado en forma de cristales. Se emplea en la fabricación de cuero,

goma, papel, textiles, como aditivo en pinturas, alimentos, productos farmacológicos, insecticidas, etc. La enfermedad puede aparecer por exposición laboral en las minas y en cualquiera de estas empresas, o de forma accidental, no ocupacional: en niños por el uso de talco cosmético, en toxicómanos, por inyección intravenosa de medicamentos orales que contienen talco, tras pleurodesis con talco<sup>(54-57)</sup>. La composición del talco varía mucho de una industria a otra asociando otros potenciales patógenos en distinta concentración como asbesto, mica, caolín, etc. Aun así, parece que el talco por sí mismo es capaz de inducir una reacción de células gigantes multinucleadas y daño tisular<sup>(58)</sup>. La embolización del talco provoca arteritis y una reacción neutrofílica de cuerpo extraño; migra desde la pared vascular al intersticio perivascular adyacente dando lugar a nódulos coalescentes. Produce fibrosis pleural, con posible formación de placas, focos de fibrosis parenquimatosa nodular, fibrosis intersticial e infiltrados peribronquiovasculares de macrófagos que contienen cristales birrefringentes. La principal alteración radiológica es la aparición de placas pleurales y una afectación parenquimatosa similar a la de la asbestosis sobre todo perihiliar y en lóbulos superiores.

### Polvos radioopacos inertes: siderosis

Se produce por la inhalación de óxido de hierro, sobre todo en soldaduras. Si el compuesto contiene sílice (silicosis) o se provoca la inhalación de otros materiales nocivos que se producen durante el proceso de soldadura, presenta el mismo comportamiento que la silicosis ya descrita. En la siderosis "pura" sin embargo, se observa la presencia de  $Fe_2O_3$  en los macrófagos del intersticio peribroncovascular y en los alveolares, con ausencia de fibrosis. El patrón radiológico es reticulonodular difuso. No hay síntomas de enfermedad y los estudios funcionales son normales<sup>(59)</sup>.

### Otros polvos inorgánicos. Aluminio

La exposición se puede producir durante el proceso de fundición, en la preparación de

polvo de aluminio para la estampación del metal frío y en soldadura, afilado o pulido de productos de aluminio. La oxidación térmica del aluminio metálico produce micropartículas que son las potenciales causantes del daño tisular. Es difícil determinar, sin embargo, si el aluminio es el agente causal directo porque en la mayoría de estas actividades hay otras exposiciones tóxicas. La concentración ambiental máxima permitida es de 5 mg/m<sup>3</sup>. Sólo hay trabajos publicados de descripción de casos. Los estudios transversales en los profesionales citados no demuestran mayor prevalencia de afectación funcional restrictiva o alteraciones radiológicas. No se ha podido demostrar, por lo tanto, una relación temporal entre la exposición y la enfermedad.

Los hallazgos radiológicos descritos varían desde opacidades irregulares a un infiltrado intersticial. Los datos histológicos son de fibrosis intersticial difusa, nódulos fibróticos y necrosis, así como neumonitis intersticial crónica descamativa. La presencia de partículas y fibras de aluminio en el tejido no demuestra una relación causal con la fibrosis<sup>(60)</sup>.

### **Cobalto y carburo de tungsteno (metal duro)**

Se entiende por "metal duro" la aleación de tungsteno, carbono y cobalto. Se utiliza para la perforación y pulido de otros metales. La exposición se puede producir durante su fabricación o su uso<sup>(61)</sup>.

Probablemente el agente etiológico sea el cobalto ya que los pulidores de diamantes que lo utilizan desarrollan una enfermedad idéntica. La inhalación de polvo de cobalto produce distintas manifestaciones respiratorias: irritación de la vía aérea superior, asma y enfermedad intersticial en forma subaguda, como alveolitis, o crónica, como fibrosis progresiva. En las fases iniciales se caracteriza por la presencia de células gigantes multinucleadas en el intersticio y la luz alveolar, así como en el LBA. La alteración parenquimatosa sólo se ha observado con la inhalación de polvo de cobalto asociado a otros componentes, nunca con

el cobalto solo. Es probable que la sinergia entre el cobalto y el tungsteno produzca toxicidad celular. El primero es termodinámicamente capaz de reducir el oxígeno (O<sub>2</sub>) ambiental pero, por las características de sus partículas, esta reacción es muy lenta. El tungsteno es un material inerte que no puede reaccionar con el O<sub>2</sub> pero es un buen conductor de electrones y sus características químicas hacen que sea muy útil en procesos de catálisis. Cuando ambas partículas se unen los electrones del cobalto se transfieren fácilmente a la superficie de las moléculas de tungsteno aumentando la tasa de reducción del O<sub>2</sub> con producción de radicales hidroxilo que podrían ser los causantes del daño (demostrado *in vitro* con cultivos celulares, pero no *in vivo*). Esto explicaría que sólo un porcentaje bajo de los expuestos (1-5%) desarrollen la enfermedad: los individuos con baja defensa antioxidante serían más susceptibles al daño<sup>(62)</sup>. Otra hipótesis patogénica que defienden algunos autores es el desarrollo de un mecanismo de hipersensibilidad semejante al descrito para la beriliosis y posiblemente favorecido por el tabaquismo<sup>(63)</sup>.

Los síntomas más frecuentes son la tos y la disnea de esfuerzo. En la radiografía se observa un patrón micronodular y reticular difuso con aumento de los ganglios linfáticos y en fase avanzada posibles espacios quísticos. En el CTAR hay zonas de vidrio esmerilado, áreas de consolidación, opacidades reticulares y bronquiectasias de tracción. En el LBA se obtienen células gigantes multinucleadas. Las pruebas funcionales son inespecíficas, encontrando tanto patrones obstructivos como restrictivos.

### **Cloruro de polivinilo**

Empleado en la fabricación de plásticos y fibras sintéticas. Existen indicios de asociación con enfermedad pulmonar. Los expuestos presentan obstrucción en las pruebas de función pulmonar en el 50% de los casos<sup>(64)</sup>.

### **Dióxido de titanio**

Se utiliza como pigmento en pinturas y papel, mordiente en la coloración, aditivo en

alimentos y aleación en metales duros. Se ha observado acúmulo del material intraalveolar con fibrosis mínima o ausente, aunque hay descritos algunos casos de enfermedad.

### **Fibras minerales sintéticas**

Son silicatos amorfos derivados de escoria industrial, roca volcánica, cerámica o vidrio. Se utilizan en la industria textil, para refuerzo de plásticos, en aislamientos. Se rompen de forma transversal cuando reciben un traumatismo, de ahí su bajo potencial para producir enfermedad. Existe un riesgo posible, aunque no cuantificado, de desarrollo de enfermedad pulmonar.

### **Exposición al polvo en protésicos dentales**

Existen en la literatura numerosos casos descritos de enfermedad intersticial en estos profesionales. Probablemente la causa se deba a la aleación de cobalto-cromo-molibdeno, aunque es difícil de determinar por la complejidad de la exposición a polvos inorgánicos en un laboratorio dental. Las alteraciones funcionales observadas son sobre todo obstructivas lo que puede indicar un componente de bronco- constricción ya descrito con el cobalto y su interacción con el tabaquismo. Los hallazgos histológicos son superponibles a los de otras neumoconiosis: fibrosis nodular como en la silicosis y fibrosis intersticial subpleural como en la asbestosis<sup>(65,66)</sup>.

### **Agregados de nailon**

Fibras de nailon que se utilizan en tapicería e industrias textiles. La alarma de su relación con la enfermedad pulmonar se produjo en 1998 por la descripción de varios casos en una fábrica textil de Rhode Island (EE.UU.). Las fibras de nailon se cortan y se adhieren a superficies para producir un material semejante al terciopelo utilizado sobre todo en fabricación de alfombras. La mayoría de las fábricas utilizan una guillotina para cortar las fibras pero en ésta usaban un sistema rotatorio que producía pequeñas partículas que se inhalaban siendo las responsables del daño tisular<sup>(67)</sup>.

En España hay un caso descrito bajo las mismas circunstancias<sup>(68)</sup>. El patrón histológico es el de una neumonitis intersticial inespecífica con infiltrados linfoides peribroncovasculares y bronquiolitis linfocítica con hiperplasia linfoide. La única medida terapéutica eficaz es el abandono del puesto laboral.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. The Fourth International Pneumoconiosis Conference: Working party on the definition of pneumoconiosis report. Geneva; 1971.
2. Federal Register Dec 20, 1000; 65 (245): 80048.
3. Ley 31/1995, de 8 noviembre. Seguridad e Higiene en el trabajo.
4. Ley 54/2003, de 12 diciembre. SALUD LABORAL. Reforma del marco normativo de la prevención de riesgos laborales.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advanced pneumoconiosis among working underground coal miners-Eastern Kentucky and Southwestern Virginia, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56 (26): 652-5.
6. Law YWS, Leung MCM, Leung CC, Yu TS, et al. Characteristics of workers attending the pneumoconiosis clinic for silicosis assessment in Hong Kong: retrospective study. Hong Kong Med J. 2001; 7 (4): 343-9.
7. De Vuyst P, Karjalainen A, Dumortier P, Pairon JC, et al. Guidelines for mineral analysis in biological samples: Report of the ERS Working Group. Eur Respir J. 1998; 11: 1416-26.
8. Badorrey Martín MI. Identificación de la exposición al asbesto. Arch Bronconeumol. 2003; 39 (Supl 4): 11-4.
9. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1666-80.
10. Ross MR. The clinical diagnosis of asbestosis in this century requires more than a chest radiograph. Chest. 2003; 124: 1120-8.
11. Akkoca Yildiz O, Eris Gulbay B, et al. Evaluation of the relationship between radiological abnormalities and both function and pulmonary hypertension in coal workers' pneumoconiosis. Respirology. 2007; 12: 420-6.
12. International Labour Office. Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis. Geneva; 1980. p. 148.

13. Attfield MD, Castellan RM. Epidemiological data in US coal miners' pneumoconiosis, 1960-1988. *Am J Public Health.* 1992; 82 (7): 964-70.
14. Epstein DM, Miller WT, Bresnitz EA, et al. Application of ILO classification to a population without industrial exposure: Findings to be differentiated from pneumoconiosis. *ARJ.* 1984; 142: 53-8.
15. Hedlund U, Jonsson H, Eriksson K, et al. Exposure response of silicosis mortality in swedish iron ore miners. *Ann Occup Hyg.* 2008; 52 (1): 3-7. Epub 2007 Dec 5.
16. Talay F, Gurel K, Gurel S, et al. Silicosis in manufacture of electric cable: report of four cases. *J Occup Health.* 2007; 49 (5): 405-10.
17. Murray J, Kielkowski D, Reid P. Occupational disease trends in black South African gold miners. An autopsy-based study. *Am Rev Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 706-10.
18. Ross MH, Murray J. Occupational respiratory disease in mining. *Occupational medicine.* 2004; 54: 304-10.
19. Arakawa H, Johkoh T, Honma K, et al. Chronic interstitial pneumonia in silicosis and mix-dust pneumoconiosis. Its prevalence and comparison of CT findings with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007; 1312: 1870-6.
20. Bégin R, Filion R, Ostiguy G. Emphysema in silica- and asbestos- exposed workers seeking compensation. A CT scan study. *Chest.* 1995; 108: 647-55.
21. Wilt JL, Banks DE, Weissman DN, et al. Reduction of lung dust burden in pneumoconiosis by whole-lung lavage. *J Occup Environ Med.* 1996; 38 (6): 619-24.
22. Hnizdo E, Murray J. Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold miners. *Occup Environ Med.* 1998; 55 (7): 496-502.
23. Leung CC, Yew WW, Law WS, et al. Smoking and tuberculosis among silicotic patients. *Eur Respir J.* 2007; 29: 745-50.
24. Doll NJ, Stankus RP, Hughes J, et al. Immune complexes and autoantibodies in silicosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1981; 68: 281.
25. Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CG. Silicon exposure and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1998; 10 (1): 12-7.
26. Chekowan H, Hughes JM, Weill H, et al. Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax.* 1999; 54: 56-9.
27. Seaton A. Coalworker's pneumoconiosis in Britain today and tomorrow. *BMJ.* 1982; 284: 1507.
28. Mosquera JA, Rodrigo L, González F. The evolution of pulmonary tuberculosis in coal miners in Asturias, northern Spain. An attempt to reduce the rate over a 15-year period, 1971-1985. *Eur J Epidemiol.* 1994; 10 (3): 291-7.
29. Cugell DW, Kamp DW. Asbestos and the Pleura: A Review. *Chest.* 2004; 125: 1113-28.
30. Lordi GM, Reichman LB. Pulmonary complications of asbestos exposure. *Am Fam Physician.* 1993; 48 (8): 1471-7.
31. Anonymous. Diagnosis and Initial Management of Nonmalignant Diseases Related to Asbestos. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 691-716.
32. Murphy RL, Becklake MR, Brooks StM, Gaensler EA, et al. The diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 363-8.
33. Teschler H, Konietzko N, Schoenfeld B, Ramin C, et al. Distribution of asbestos bodies in the human lung as determined by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 1211-5.
34. Agudo Trigueros A. Enfermedad ambiental por asbesto. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39: 11-4.
35. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, Honkanen E. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet.* 2004; 363: 1422-7.
36. Yates DH, Browne K, Stidolph PN, Neville E. Asbestos-related bilateral diffuse pleural thickening: Natural history of radiographic and lung function abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 301-6.
37. Jara Chinarro B, de Miguel Díez J, Abad Santamaría N, López Vime R, et al. Atelectasias redondas. *Rev Clin Esp.* 2001; 201: 303-7.
38. Yoshimura H, Hatakeyama M, Otsuji H, Maeda M, et al. Pulmonary Asbestosis: CT Study of Subpleural Curvilinear Shadow. *Radiology.* 1986; 158: 653-8.
39. Weiss W. Asbestosis: A Marker for the Increased Risk of Lung Cancer Among Workers Exposed to Asbestos. *Chest.* 1999; 115: 536-49.
40. Meyer KC. Beryllium and lung disease. *Chest.* 1994; 106: 942-6.
41. Muller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman E, Zissel G. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J.* 2006; 27: 1190-5.

42. Newman LS, Mroz MM, Balkissoon R, Maier LA. Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: a longitudinal study of disease risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 54-60.
43. Sawyer RT, Day BJ, Fadok VA, Chiarappa-Zucca M, Maier LA, Fontenot AP, et al. Beryllium-ferritin: lymphocyte proliferation and macrophage apoptosis in chronic beryllium disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004; 31: 470-7.
44. Saltini C, Winestock K, Kirby M, Pinkston B, Crystal RG. Maintenance of alveolitis in patients with chronic beryllium disease by beryllium-specific T-helper T cells. *NEJM.* 1989; 320: 1103-9.
45. Tinkle SS, Newman LS. Beryllium-stimulated release of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, and their soluble receptors in chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1884-991.
46. Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C. HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science.* 1993; 262: 242-4.
47. Richeldi L, Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Tartoni P, Saltini C. Interaction of genetic and exposure factors in the prevalence of berylliosis. *Am J Ind Med.* 1997; 32: 337-40.
48. Fontenot AP, Maier LA. Genetic susceptibility and immune-mediated destruction in beryllium-induced disease. *Trends Immunol.* 2005; 26: 543-9.
49. Newman LS, Bobka C, Schumacher B, Daniloff E, Zhen B, Mroz MM, King Jr TE. Compartmentalized immune response reflects clinical severity of beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 135-42.
50. Pott GB, Palmer BE, Sullivan AK, Silveira L, Maier LA, Newman LS, et al. Frequency of beryllium-specific, TH1-type cytokine-expressing CD4+ T cells in patients with beryllium-induced disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 1036-42.
51. Maier LA. Clinical approach to chronic beryllium disease and other nonpneumoconiotic interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging.* 2002; 17: 273-84.
52. Newman LS, Buschman DL, Newell JD, Lynch DA. Beryllium disease: assesmant with CT. *Radiology.* 1994; 190: 835-40.
53. Pappas GP, Newman LS. Early pulmonary physiologic abnormalities in beryllium disease. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 661-6.
54. Gamble JF, Fellner W, Dimeo MJ. An epidemiologic study of a group of talc workers. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 119: 741-6.
55. Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, Soler P, Gibert C. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest.* 1984; 86: 795-7.
56. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest.* 1994; 106: 342-6.
57. Montes JF, Ferrer J, Villarino MA, Baeza B, Crespo M, García-Valero J. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 348-55.
58. Gibbs AE, Pooley FD, Griffiths DM. Talc pneumoconiosis: A pathologic and mineralogic study. *Hum Pathol.* 1992; 23: 1344-50.
59. Billings CG, Howard P. Occupational siderosis and welder's lung: a review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1993; 48: 304-9.
60. Abramson MJ, Wlodaeczyk JH, Saunders NA, Hensley J. Does aluminium smelting cause lung disease? *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139: 1042-57.
61. Cugell DW. The hard metal disease. *Clin Chest Med.* 1992; 13: 269-75.
62. Lison D, Lauwerys R, Demedts M, Nemery B. Experimental research into the pathogenesis of cobalt/hard metal lung disease. *Eur Respir J.* 1996; 9: 1024-8.
63. Shirakawa T, Kusawa Y, Morimoto K. Combined effect of smoking habits and occupational exposure to hard metal on total IgE antibodies. *Chest.* 1992; 101: 1569-76.
64. Antti-Poika M, Nordman H, Nickels J, Heskinen H, Viljanen A. Lung disease after exposure to polyvinyl chloride dust. *Thorax.* 1986; 41: 566-7.
65. Seldén AI, Persson B, Bornberger-Dankvardt SI, Winström LE, Bodin LS. Exposure to cobalt chromium dust and lung disorders in dental technicians. *Thorax.* 1995; 50: 769-72.
66. Seldén A, Wubeshet S, Johansson L, Sörenson S, Persson B. Three cases of dental technician's pneumoconiosis related to cobalt-chromium-molybdenum dust exposure. *Chest.* 1996; 109: 837-42.
67. Kern DG, Crausman RS, Durand KT, Nayer A, Kuhn C. Flock worker's lung: Chronic interstitial lung disease in the nylon flocking industry. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 261-72.
68. Barroso E, Ibáñez MD, Aranda FJ, Romero S. Polyethylene flock-associated industrial lung disease in a spanish female. *Eur Respir J.* 2002; 20: 1610-2.

# ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES INDUCIDAS POR FÁRMACOS Y RADIOTERAPIA

*Luis Gómez Carrera, Concepción Prados Sánchez, Rodolfo Álvarez-Sala Walter*

## RESUMEN

Dentro de las enfermedades producidas por iatrogenia, las que afectan al pulmón son unas de las más comunes. Virtualmente, cualquier fármaco es capaz de producir algún efecto secundario en el pulmón. Cada vez más fármacos se ven involucrados como causa de enfermedades pulmonares, pleurales o mediastínicas. Las manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden abarcar cualquier forma de enfermedad del sistema respiratorio, incluidas casi todas las formas de enfermedad pulmonar intersticial.

El diagnóstico de estas enfermedades puede ser difícil, se basa en la relación temporal de la aparición de síntomas y alteraciones radiológicas con la administración del fármaco implicado y sobre todo en descartar meticolosamente cualquier otra posible etiología.

El tratamiento consiste, fundamentalmente, en la retirada del fármaco implicado y en la administración de corticoides en la mayoría de los casos.

También los tratamientos con radiaciones para el cáncer de pulmón, de mama o de linfomas, son una causa frecuente de patología pulmonar. La afectación pulmonar depende de la dosis total utilizada y del volumen pulmonar irradiado. Se distinguen dos formas clínicas de afectación pulmonar por radiaciones: la neumonitis actínica y la fibrosis por radiación.

## ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL POR FÁRMACOS

### Generalidades

Existen un gran número de fármacos que son capaces de producir patología del sistema

respiratorio, fundamentalmente del parénquima pulmonar, pero también de la pleura y del mediastino. Con la aparición de nuevos fármacos, la lista de sustancias potencialmente lesivas para el pulmón va en aumento. Actualmente existe una página web donde se pueden consultar qué fármacos y qué tipo de lesión pueden producir en el pulmón ([www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)).

Durante la anamnesis sobre cualquier enfermedad pulmonar se debe preguntar e insistir en los fármacos administrados tanto de forma reciente como en el pasado, dado que la reacción adversa en el pulmón puede manifestarse meses o incluso años después de la exposición a la droga causante<sup>(1)</sup>.

Aunque los fármacos son capaces de producir cualquier enfermedad en el sistema respiratorio, afectando tanto a la vía aérea, al parénquima y a la pleura como a los músculos respiratorios, quizás una de las formas clínicas más frecuentes sea la afectación pulmonar intersticial<sup>(2)</sup>. Los fármacos como causa de enfermedad pulmonar intersticial (EPID) corresponden al 3% de todas las EPID<sup>(3)</sup>.

En general se puede manifestar como alguno de los siguientes síndromes<sup>(2,4)</sup>:

- Neumonitis aguda.
- Neumonitis crónica.
- Neumonitis por hipersensibilidad.
- Daño alveolar difuso.
- Síndrome vasculítico pulmonar.

La enfermedad intersticial inducida por fármacos puede adoptar casi cualquier patrón anatomopatológico de neumonitis intersticial descrito, incluyendo patrón de neumonía

intersticial usual (NIU), neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía organizada criptogenética (NOC), neumonía intersticial descamativa (NID), neumonía linfocítica (NIL) y reacción granulomatosa<sup>(5)</sup>. Algunos fármacos también pueden producir daño alveolar difuso y otros hemorragia alveolar e incluso vasculitis pulmonar<sup>(5)</sup>.

Otro cuadro que se ha asociado a diversos fármacos es la aparición de infiltrados pulmonares con eosinofilia e incluso verdaderas neumonías eosinófilas<sup>(6)</sup>.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de estas enfermedades es, a veces, difícil. Se necesita un alto grado de sospecha y conocer que los fármacos usados pueden ser capaces de producir el cuadro. No existe ninguna prueba analítica que por sí misma pueda llegar al diagnóstico. El diagnóstico se basa en la relación temporal entre la exposición al fármaco sospechoso y la aparición de síntomas o alteraciones radiográficas<sup>(2)</sup> y, sobre todo, es fundamental excluir otras causas de enfermedad pulmonar como infecciones, infiltración tumoral o incluso fallo cardíaco<sup>(7)</sup>. A veces el diagnóstico es difícil porque la sintomatología aparece una vez suspendido el fármaco causante y es difícil relacionarlo con la enfermedad si no lo sospechamos. Para algunos fármacos se han desarrollado algoritmos que ayudan al diagnóstico<sup>(8)</sup>.

### **Radiología**

Las manifestaciones radiológicas de las enfermedades pulmonares inducidas por fármacos corresponden a las características del patrón histológico que ocasionen<sup>(9)</sup>. La tomografía de alta resolución es mucho más sensible que la radiografía para la caracterización de estas enfermedades.

La forma más frecuente de manifestarse<sup>(10)</sup> es la neumonía intersticial no específica (NINE), que radiológicamente se caracteriza por la aparición de infiltrados en vidrio deslustrado con opacidades reticulares irregulares periféricas de predominio en bases. La amiodarona es

uno de los fármacos que suele producir este patrón<sup>(11)</sup> y, a veces, aunque de forma muy característica, áreas de alta atenuación<sup>(9)</sup>.

Los citotóxicos, como la bleomicina, son los fármacos que, con mayor frecuencia, producen una neumonitis con patrón de neumonía intersticial usual (NIU), que en el TC de alta resolución se caracteriza por un infiltrado reticular de predominio en bases con engrosamiento de septos y formación de panal con bronquiectasias de tracción.

Cuando se produce una reacción de hipersensibilidad, como con el methotrexate, se observan infiltrados en vidrio deslustrado parcheados y nódulos centrolobulillares mal definidos.

La neumonía organizada se manifiesta por opacidades o consolidaciones parcheadas, de distribución periférica o peribroncovascular, a veces con dilataciones bronquiales en su interior<sup>(9)</sup>.

Algunos citotóxicos<sup>(12,13)</sup> y también la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos<sup>(14,15)</sup>, pueden inducir la aparición de un edema pulmonar no cardiogénico por daño alveolar difuso que se caracteriza por la aparición de infiltrados alveolointersticiales difusos y engrosamiento de septos interlobulares.

### **Lavado broncoalveolar**

La mayor importancia del lavado broncoalveolar (LBA) en el diagnóstico de estas enfermedades es que ayuda a descartar otras etiologías<sup>(16)</sup>, fundamentalmente infecciones<sup>(17)</sup>.

En general, el lavado broncoalveolar puede reflejar cualquier tipo de alveolitis (Tabla 1) dependiendo del tipo de manifestación pulmonar que se haya producido. Lo más frecuente en la afectación pulmonar por fármacos es que se produzca una alveolitis linfocítica con aumento de células CD8 + <sup>(18,19)</sup>, fundamentalmente en casos de neumonitis por hipersensibilidad. También es característico observar cambios tóxicos y atípicos de neutrófilos tipo II, sobre todo en neumonitis aguda con daño alveolar difuso.

**TABLA 1.** Predominio celular en el lavado broncoalveolar

Linfocitosis	Neutrofilia	Eosinofilia
Metotrexato	Bleomicina	Bleomicina
Azatiprina	Busulfán	Nitrofurantoína
Ciclofosfamida	Minociclina	Cotrimazol
Bleomicina	Amiodarona	Penicilina
Busulfán		Sulfasalazina
Vincristina		
Nitrofurantoína		
Amiodarona		

En la toxicidad pulmonar por amiodarona se pueden observar, de forma característica, macrófagos alveolares con citoplasma espumoso<sup>(20)</sup>, que reflejan el acúmulo de fosfolípidos en su interior. La ausencia de éstos podría excluir la toxicidad por el fármaco<sup>(16)</sup>.

### Toxicidad pulmonar por quimioterápicos

#### **Bleomicina**

Es un antibiótico polipeptídico que inhibe la síntesis de DNA. Su efecto adverso más importante es la toxicidad pulmonar, que puede aparecer en más del 20 % de los pacientes tratados<sup>(21)</sup>. Existen unos factores de riesgo que aumentan la frecuencia y gravedad de la toxicidad<sup>(22)</sup>:

- Dosis acumulada mayor de 450 U, la mortalidad puede llegar al 10 % cuando la dosis acumulada sobrepasa los 550 U. Aunque también pueden aparecer reacciones graves con dosis bajas.
- Edad mayor de 70 años.
- Asociación a radioterapia.
- Uso combinado con otros fármacos citotóxicos.
- Exposición a altas concentraciones de oxígeno.

Generalmente se manifiesta por disnea de esfuerzo progresiva, aunque existe una forma de presentación aguda por hipersensibilidad que cursa con fiebre y eosinofilia<sup>(22)</sup>. La disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es quizás la prueba

más sensible para detectar la toxicidad por bleomicina, ya que puede estar alterada cuando existe toxicidad subclínica y puede predecir el deterioro clínico. La disminución progresiva de la DLCO debe hacer suspender el tratamiento con bleomicina<sup>(23)</sup>.

La tomografía computarizada es mucho más sensible que la radiografía simple para el diagnóstico<sup>(24)</sup>. Puede mostrar un patrón reticular o micronodular de predominio basal y subpleural, que puede llegar a un patrón fibrótico. En algunas ocasiones aparecen nódulos pulmonares, que simulan metástasis<sup>(22)</sup>. Estos nódulos suelen reflejar un patrón histológico de neumonía organizada.

Si los cambios ocurridos no han sido graves, el cuadro puede ser reversible al retirar el fármaco. Los corticoides pueden acelerar el curso de la recuperación, aunque si los cambios fibróticos son significativos la enfermedad puede progresar a pesar del tratamiento.

#### **Mitomicina C**

Es un antibiótico alquilante. La incidencia de toxicidad pulmonar oscila entre el 8 y el 39 %<sup>(22,25)</sup>. Produce una neumonitis similar a la originada por bleomicina. Se ha descrito un cuadro de edema pulmonar no cardiogénico asociado a síndrome hemolítico urémico con anemia hemolítica microangiopática y fallo renal<sup>(26)</sup>. La mortalidad de la afectación pulmonar puede superar el 90 %.

### **Busulfán**

Es un agente alquilante que se usa para el tratamiento de síndromes mieloproliferativos. La incidencia de complicaciones pulmonares es de alrededor de un 6 %, aunque en algunas series alcanza el 43 %<sup>(22)</sup>. La aparición de los síntomas puede ocurrir entre unas semanas a diez años de iniciado el tratamiento. La clínica tiene un curso insidioso con disnea, tos, fiebre, astenia y pérdida de peso. En la radiografía se puede ver un patrón reticular o reticulonodular, o incluso alveolointerstitial difuso de predominio en bases. Funcionalmente se caracteriza por un patrón ventilatorio restrictivo con disminución de la capacidad de transferencia gaseosa.

Es característico el hallazgo de unas células mononucleares atípicas en el lavado broncoalveolar o el esputo que pueden ser útiles para el diagnóstico.

El pronóstico es muy malo. El único tratamiento reconocido es la retirada del fármaco. La mortalidad, a pesar del tratamiento con corticoides, es muy alta, llegando a superar el 80 %.

### **Ciclofosfamida**

Es un agente alquilante usado en el tratamiento de diferentes tumores sólidos y hematológicos y también como inmunosupresor en vasculitis y otras enfermedades inflamatorias.

La toxicidad pulmonar es una complicación rara, con una incidencia menor del 1 %, aunque puede estar infraestimada<sup>(22)</sup>. Esta incidencia aumenta por el uso concomitante de radioterapia, otros fármacos con toxicidad pulmonar y altas concentraciones de oxígeno.

Se distinguen dos patrones de presentación distintos<sup>(27)</sup>:

- Neumonitis aguda que ocurre de forma precoz, en los primeros seis meses de tratamiento. Cursa con disnea, tos y puede presentar fiebre. En general responde bien a la retirada del fármaco y al tratamiento con corticoides.
- Neumonitis tardía con fibrosis, que aparece en enfermos tratados durante meses o años con ciclofosfamida. Clínicamente se

manifiesta con disnea insidiosa y progresiva y tos crónica generalmente no productiva. El pronóstico es peor que en la forma precoz, ya que responde mal a la retirada de la ciclofosfamida y a los corticoides.

Radiológicamente, en ambas se pueden observar opacidades reticulares o nodulares periféricas, de predominio en lóbulos superiores. En el caso de neumonitis aguda también aparece vidrio deslustrado de predominio en lóbulos superiores. Es característico el engrosamiento pleural en zonas medias y superiores del pulmón.

### **Clorambucil**

Es un agente alquilante que se usa para el tratamiento de trastornos linfoproliferativos crónicos. La toxicidad pulmonar dosis dependiente y su incidencia baja, menor del 1 %. La forma de presentación es insidiosa, y aparece meses o años después de iniciar el tratamiento<sup>(22)</sup>. Produce una neumonitis y fibrosis similar a la producida por otros agentes alquilantes.

En la radiografía se observa un patrón reticular difuso de predominio basal. La TC puede mostrar micronódulos diseminados por ambos pulmones<sup>(28)</sup>. No se asocian nódulos acinares ni derrame pleural. En el lavado broncoalveolar encontraremos un aumento de linfocitos con disminución del cociente CD4/CD8.

El tratamiento consiste en la retirada del fármaco, en general con buena respuesta. También se pueden añadir corticoides, que son más efectivos si se instauran precozmente.

### **Melfalan**

Es un derivado de la mostaza nitrogenada, que se usa para el tratamiento del mieloma múltiple. La incidencia de toxicidad pulmonar es baja aunque podría estar subestimada<sup>(22)</sup>. La clínica puede iniciarse de uno a cuatro meses de iniciado el tratamiento, con un curso agudo o subagudo. Radiológicamente se manifiesta por un patrón reticular o nodular difuso.

### **Metotrexato**

Es un antagonista del ácido fólico usado en muchas combinaciones de tratamiento de tumores y también de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide. La incidencia de toxicidad pulmonar oscila entre un 4 %, cuando se usa como antiinflamatorio, al 7 %, cuando se usa en el tratamiento de tumores<sup>(4)</sup>.

Existen varias formas de presentación de la toxicidad pulmonar por metotrexato<sup>(29)</sup>:

- Neumonitis intersticial aguda.
- Fibrosis intersticial.
- Edema pulmonar no cardiogénico.
- Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.
- Pleuritis y derrame pleural.

Además, el metotrexato favorece la aparición de infecciones pulmonares por gérmenes oportunistas, siendo el más frecuente el *Pneumocystis jiroveci*<sup>(22)</sup>.

El más frecuente es la neumonitis aguda producida por un mecanismo de hipersensibilidad. Existen unos factores de riesgo que aumentan la posibilidad de desarrollar toxicidad por metotrexato<sup>(8)</sup>, entre ellos:

- Edad mayor de 60 años.
- Afectación pulmonar por artritis reumatoide.
- Uso concomitante o previo de otros fármacos modificantes antirreumáticos.
- Hipoalbuminemia.
- Diabetes Mellitus.

El curso clínico puede ser agudo o, más frecuentemente, subagudo con disnea, tos no productiva, puede aparecer fiebre y dolor torácico. En un 50 % de las veces puede existir eosinofilia en sangre periférica. En la radiografía de tórax aparecen infiltrados reticulares difusos, consolidaciones parcheadas o nódulos acinares mal definidos. La TC es más sensible y puede mostrar vidrio deslustrado parcheado o difuso con áreas de consolidación y reticulación, nódulos centrolobulillares mal definidos. En ocasiones también se observa derrame pleural y adenopatías hiliares.

En el lavado broncoalveolar existe una linfocitosis con aumento de linfocitos CD4 y aumento del cociente CD4/CD8<sup>(30)</sup>, además pueden observarse atipias de las células epiteliales. Y, sobre todo, descarta otras etiologías como las infecciones.

Dada la dificultad que puede entrañar el diagnóstico, se han propuesto unos criterios para definir éste<sup>(31)</sup>:

Criterios mayores:

1. Histopatología con evidencia de pneumonitis por hipersensibilidad sin organismos patógenos.
2. Evidencia radiológica de infiltrados alveolares o intersticiales.
3. Hemocultivos (si fiebre) y cultivos de esputo negativos para organismos patógenos.

Criterios menores:

1. Dificultad respiratoria de menos de 8 semanas.
2. Tos no productiva.
3. Saturación de oxígeno  $\leq 90\%$ .
4. DLCO  $\leq 70\%$  del valor teórico para la edad.
5. Leucocitos  $< 15\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$ .

Se considera neumonitis por metotrexato definida si se cumple el criterio 1, o los criterios mayores 2 ó 3 y, al menos, tres criterios menores, y caso probable si se dan los criterios mayores 2 y 3 y dos criterios menores.

El tratamiento consiste en la retirada del fármaco y el uso de corticoides, teniendo en general un pronóstico favorable.

### **Citosina arabinosido (Ara-C)**

Se ha asociado al desarrollo de cuadros de distrés respiratorio con edema pulmonar no cardiogénico, con una alta mortalidad. Histológicamente se observa un acúmulo de material proteináceo intralveolar, sin atipias ni infiltrado mononuclear<sup>(22)</sup>.

### **Gencitabina**

Es un análogo de la pirimidina. Se usa en el tratamiento del cáncer de pulmón, pancreático, ovario y mama. Puede producir, por un mecanismo de idiosincrasia, un cuadro de disnea intensa con infiltrados pulmonares que

pueden condicionar una insuficiencia respiratoria grave. La retirada del fármaco suele resolver el proceso. En casos graves se pueden añadir corticoides<sup>(52)</sup>.

### ***Carmustina (BCNU)***

Es un fármaco del grupo de las nitrosúreas. La incidencia de toxicidad pulmonar por este fármaco puede llegar al 20 % de los pacientes tratados y alcanza el 50 % si la dosis total supera los 1.500 mg/m<sup>2</sup> <sup>(22)</sup>. Puede existir un efecto sinérgico con ciclofosfamida y radioterapia.

La toxicidad puede aparecer de forma precoz, con un cuadro agudo de disnea y tos no productiva, con crepitantes pulmonares que, en algunos casos, puede evolucionar a un síndrome de distrés respiratorio. Radiológicamente se caracteriza por la aparición de infiltrados reticulares difusos o infiltrados alveolares nodulares o difusos. En casos más agudos y graves puede aparecer imagen de edema pulmonar. Histológicamente se puede observar fibrosis intersticial con distintos grados de edema y formación de membranas hialinas. El tratamiento es la retirada del fármaco, siendo la respuesta a los corticoides escasa y variable.

Otra forma de presentación es más tardía, puede aparecer incluso meses o años después de haberse terminado el tratamiento. Aparece fibrosis de predominio en lóbulos superiores, sin datos anatomopatológicos de inflamación. El curso de la enfermedad es progresivo y tiene una mala respuesta a los corticoides.

### ***Etopoxido***

La incidencia de toxicidad pulmonar es muy baja, la mayor parte de las veces ocurre tras tratamientos prolongados. Se produce un cuadro de edema pulmonar no cardiogénico con alteraciones de los neumocitos tipo II<sup>(22)</sup>.

### ***Paclitaxel***

Puede producir neumonitis intersticial. Aunque la incidencia de estos cuadros no está bien establecida, oscila entre el 10 y el 68 %<sup>(22)</sup>.

### ***Docetaxel***

Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad. En asociación con gencitabina se ha descrito toxicidad pulmonar grave<sup>(53)</sup>.

## **Toxicidad pulmonar por fármacos no citotóxicos**

### ***Fármacos cardiovasculares***

#### ***Amiodarona***

Es un fármaco antiarrítmico benzofurano yodado de naturaleza anfílica. Además de tener una gran afinidad lipídica es un potente inhibidor de la fosfolipasa que induce a la acumulación de lípidos en los tejidos.

Se metaboliza en el hígado pasando a desetilamiodarona, que es un metabolito activo. Ambas se acumulan en los tejidos. Las concentraciones de amiodarona y desetilamiodarona en pulmón pueden llegar a ser hasta 500 veces más altas que en suero<sup>(54,55)</sup>.

La incidencia de toxicidad pulmonar por amiodarona oscila entre el 1 al 15 % de la población tratada<sup>(55)</sup>. Es más frecuente en hombres y su incidencia aumenta con la edad. También se ha relacionado un aumento de la prevalencia con el uso de dosis altas de forma mantenida. Otros factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad pulmonar son la exposición a altas concentraciones de oxígeno, la ventilación mecánica y la cirugía cardíaca o pulmonar<sup>(55)</sup>.

Se puede manifestar clínicamente de dos formas distintas. Una aguda, que tiene un inicio brusco, con disnea, a veces fiebre, y que puede desarrollar un fracaso respiratorio en unas horas. Otra forma, la más frecuente, de curso subagudo, más insidioso, típica de la neumonitis crónica. Radiológicamente, en la forma aguda se pueden ver imágenes de condensación acinares y, en la crónica, infiltrados intersticiales reticulares difusos. Existe una forma hiperaguda, que se manifiesta como un síndrome de distrés respiratorio que ocurre únicamente tras cirugía pulmonar o cardíaca<sup>(55)</sup>.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de macrófagos alveolares con citoplasma espumoso, cargados de lípidos y también un infiltrado inflamatorio con linfocitos, leucocitos, células plasmáticas y proliferación de neumocitos tipo II. Al microscopio electrónico se observan en los macrófagos alveolares cuerpos laminares típicos de las fosfolípidosis.

En el lavado broncoalveolar se puede obtener un aumento de neutrófilos, de linfocitos o de ambos, con un predominio de linfocitos CD8. También se pueden ver macrófagos con citoplasma espumoso típicos, que sólo indican exposición y no toxicidad, pero su ausencia hace improbable el diagnóstico<sup>(16)</sup>.

Funcionalmente, la prueba más sensible y que más precozmente se altera es la capacidad de difusión de monóxido de carbono. Aunque no es una prueba específica, su normalidad sirve para descartar la afectación pulmonar<sup>(55)</sup>.

El tratamiento consiste en la supresión del fármaco. La evolución suele ser buena, con mejoría de los síntomas y de las alteraciones funcionales y radiológicas en unos meses. En casos graves se pueden añadir corticoides. El pronóstico depende también de lo avanzado de la enfermedad.

#### *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina*

Captopril y perindopril se han asociado, aunque de forma muy infrecuente, con el desarrollo de neumonitis<sup>(36,37)</sup>.

#### *Procainamida*

Puede desarrollar un síndrome “lupus-like”, con pleuritis y enfermedad pulmonar intersticial<sup>(38)</sup>.

#### *Tocainida*

Este antiarrítmico se ha asociado a la aparición de neumonitis intersticial que puede evolucionar a fibrosis. Histológicamente se caracteriza por una alveolitis neutrofílica con neumonía organizada. En general remite al suspender el tratamiento. En casos graves puede ser necesario usar corticoides<sup>(39)</sup>.

### **Antiinflamatorios y antirreumáticos**

#### *Aspirina (AAS) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*

Dosis terapéuticas de aspirina pueden provocar broncoespasmo en asmáticos con hipersensibilidad al fármaco. La intoxicación aguda por dosis elevadas puede producir edema de pulmón no cardiogénico por un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, en un 30% de los casos. El tratamiento consiste en medidas de soporte respiratorio y cardiocirculatorio. En general, el pronóstico es bueno<sup>(40)</sup>.

Tanto la aspirina como otros antiinflamatorios no esteroideos pueden ser causa de infiltrados pulmonares con eosinofilia, que tienen buena respuesta al retirar el fármaco aunque, en ocasiones, sea necesario el tratamiento con corticoides<sup>(6,40)</sup>.

#### *D-Penicilamina*

Es un derivado de la penicilina. Tiene una acción antiinflamatoria. Se usa en el tratamiento de la artritis reumatoide, aunque actualmente está disminuyendo su uso.

Puede provocar varios cuadros pulmonares:

- Síndrome pulmonar-renal<sup>(40)</sup>: con clínica similar al síndrome de Goodpasture. Es la complicación más rara pero más severa del tratamiento con penicilamina. Se manifiesta de forma aguda con disnea, hemoptisis y hematuria y puede desarrollarse fracaso renal e insuficiencia respiratoria. En las técnicas de imagen se pueden ver infiltrados alveolares difusos. Tiene una mortalidad muy alta, de casi el 50%, a pesar del tratamiento con corticoides a dosis altas en combinación con ciclofosfamida y, a veces, plasmaféresis.
- Neumonitis crónica: aparece en el 3% de los pacientes tratados con penicilamina. Tiene un curso insidioso con tos, disnea y crepitantes a la auscultación. En la radiología se pueden ver infiltrados reticulares difusos. Funcionalmente aparece un patrón restrictivo con disminución de la difusión.

Tiene un buen pronóstico, en general con buena evolución al suspender el fármaco, aunque en algún caso puede ser necesario el tratamiento con corticoides.

- Cuadro de hipersensibilidad<sup>(6)</sup>: con disnea, fiebre, infiltrados pulmonares y eosinofilia, que suceden de forma precoz una vez iniciado el tratamiento.
- Bronquiolitis obliterante: similar al que aparece asociada a artritis reumatoide.

### *Sales de oro*

Usadas en el tratamiento de la artritis reumatoide. La incidencia de toxicidad pulmonar es baja, menor del 1 %<sup>(41)</sup>. Clínicamente se manifiesta con disnea, tos, crepitantes, puede aparecer eritema cutáneo y eosinofilia en sangre periférica. En la radiografía se pueden ver infiltrados intersticiales o alveolointersticiales difusos. En el lavado broncoalveolar existe una marcada linfocitosis con predominio de CD8<sup>(40)</sup>.

Suele evolucionar favorablemente al suspender el fármaco, los corticoides se usan en casos de progresión a pesar de haber retirado las sales de oro.

### *Tratamientos biológicos*

Etanercept, leflunomida, infliximab son nuevos agentes biológicos usados en el tratamiento de la artritis reumatoide. Todos ellos aumentan el riesgo de infecciones pulmonares, sobre todo tuberculosis.

El etanercept se ha asociado a neumonitis granulomatosa<sup>(42,43)</sup>, con buena respuesta a los corticoides.

Además, se han descrito algunos casos de neumonitis, que pueden ser fatales, asociados al tratamiento con infliximab<sup>(44,45)</sup>; como factores de riesgo para desarrollar la neumonitis se barajan el que exista enfermedad pulmonar previa por la artritis reumatoide y el tratamiento conjunto con metotrexato.

También la leflunomida puede provocar neumonitis graves, sobre todo si ya existía enfermedad pulmonar previa por otros fármacos o por la propia artritis<sup>(46)</sup>.

## **Antibióticos**

### *Nitrofurantoína*

Es un antibiótico que se ha empleado en las infecciones urinarias. La incidencia de complicaciones pulmonares por nitrofurantoína es baja. Se han descrito dos formas de presentación de toxicidad pulmonar.

Una aguda, que es la más frecuente, mediada por un mecanismo de hipersensibilidad. Aparece a las horas o pocos días de iniciado el tratamiento. Provoca un cuadro de tos, disnea, fiebre, exantema, acompañado frecuentemente de eosinofilia periférica y pulmonar, que se puede manifestar en el lavado broncoalveolar<sup>(6)</sup>. Radiológicamente se manifiesta por infiltrados alveolointersticiales parcheados o difusos de predominio en bases. Suele responder bien a la suspensión del tratamiento.

La forma crónica aparece tras tratamientos prolongados. Tiene un curso más insidioso con un cuadro similar a la fibrosis pulmonar idiopática. El pronóstico de esta forma crónica es peor que la aguda, aunque se han descrito casos de recuperación al cesar el tratamiento<sup>(47)</sup>.

### *Sulfasalazina*

Es un antibiótico usado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. La incidencia de toxicidad pulmonar es baja. Suele producir una neumonitis por hipersensibilidad<sup>(48)</sup> que se caracteriza por un cuadro de disnea, tos, fiebre y eosinofilia periférica en un 50 % de los casos. Histológicamente puede aparecer una neumonitis intersticial, a veces con fibrosis y también en algunos casos se manifiesta como una neumonía eosinófila o eosinofilia pulmonar. Por tanto, en el lavado broncoalveolar podemos encontrar un aumento de cualquiera de las series celulares. Funcionalmente se suele observar una alteración ventilatoria restrictiva, aunque en algún caso se puede encontrar obstrucción. En la radiografía se observan infiltrados difusos y en el TC infiltrados en vidrio deslustrado, que pueden ser difusos o parcheados. La evolución del

cuadro suele ser favorable al retirar el fármaco y solo en algunas ocasiones se requiere tratamiento con corticoides.

Aunque con menos frecuencia también se han descrito bronquiolitis obliterante con neumonía organizada asociadas al tratamiento con sulfasalazina.

## Otros

### *Hidroclorotiazida*

La frecuencia de toxicidad pulmonar por este fármaco es muy pequeña. Se han descrito algunos casos de edema pulmonar no cardiogénico<sup>(40)</sup>, mediado posiblemente por una reacción de hipersensibilidad, ya que aparece a los pocos minutos de iniciarse el tratamiento y puede recidivar con las nuevas administraciones. El tratamiento se basa en la retirada del fármaco, soporte respiratorio si es necesario y corticoides, en general con buena respuesta.

## ENFERMEDAD PULMONAR PRODUCIDA POR RADIACIÓN

Desde el inicio del uso de las radiaciones en medicina se conoce su posible toxicidad pulmonar. La enfermedad pulmonar por radiación se puede producir por la radioterapia para el cáncer de pulmón, cáncer de mama y linfomas. El pulmón reacciona a las radiaciones en todos los enfermos que las reciben, sin embargo, el posible daño pulmonar depende tanto de factores del propio paciente como del mismo tratamiento radioterápico. En general la radiación produce cambios no sólo en la zona irradiada sino también en zonas más alejadas. Así, en algunos enfermos, la radiación les puede provocar daño difuso en el pulmón y desarrollar una neumonitis difusa con síndrome de distrés respiratorio<sup>(49)</sup>.

La incidencia de neumonitis sintomática por radiación está alrededor del 10 %<sup>(2)</sup>, aunque pueden existir alteraciones radiográficas en un 45 % de los pacientes, incluso permaneciendo asintomáticos.

## Factores de riesgo

Muchos factores pueden influir en el desarrollo de daño pulmonar por radiación. Unos dependen del tipo de tratamiento, otros a posible sinergia con otros tratamientos concomitantes y también a características del propio paciente.

La probabilidad de pneumonitis se relaciona directamente con el volumen pulmonar irradiado<sup>(2)</sup>, es infrecuente si se irradia menos del 20 % y casi con toda seguridad se producirá si se irradia más del 50 % del pulmón. También la dosis total se relaciona con el riesgo de producirse fibrosis, dosis menores de 20 G y no suelen provocar daño pulmonar. Fraccionar la dosis también reduce el riesgo, al permitir una cierta reparación tisular entre las dosis.

El tratamiento concomitante con citotóxicos aumenta el riesgo de daño pulmonar, por un efecto sinérgico de toxicidad. Los agentes que se han implicado en este aumento de riesgo son bleomicina, busulfán, ciclofosfamida, mitomicina, metotrexate y vincristina. También el interferón gamma aumenta la probabilidad de toxicidad pulmonar.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de neumonitis actínica son la edad elevada y la patología pulmonar previa, la disminución de la función pulmonar y la irradiación pulmonar previa<sup>(2)</sup>.

## Histopatología

Las alteraciones anatomopatológicas que se producen en el pulmón van variando a lo largo del tiempo según el momento evolutivo de la enfermedad.

Inicialmente se produce daño de pequeños vasos y capilares, que conduce a un estado hiperémico, con congestión mucosa y aumento de la permeabilidad capilar que lleva a un edema pulmonar con daño alveolar agudo, presencia de membranas hialinas e hiperplasia y atipia de células epiteliales tipo I.

Posteriormente se produce una fase exudativa, que se caracteriza por engrosamiento del endotelio y del epitelio alveolar con obs-

trucción de capilares y microtrombosis. Los alveolos están ocupados por membranas hialinas y por células descamativas con marcada hiperplasia y atipias de neumocitos tipo II.

A esta fase le puede seguir otra de resolución de los exudados alveolares y disolución de las membranas hialinas o bien iniciarse el depósito de colágeno por fibroblastos con engrosamiento del intersticio que, posteriormente, conducirá a la fibrosis.

Dentro de todo el proceso inflamatorio que dirige a la aparición de neumonitis y fibrosis se han implicado numerosas moléculas que actúan como mediadores en este proceso<sup>(50)</sup>. Así se ha visto que está aumentado el factor transformador de crecimiento beta (TGF-beta) que induce el depósito de colágeno. También existe una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) e interleuquina 1-alfa (IL-1a). El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que es un potente mitógeno de fibroblastos, también está sobrerregulado.

### Manifestaciones clínicas

La neumopatía por radiación comprende varias formas clínicas, que se relacionan con las alteraciones histopatológicas que sufre el pulmón tras la radiación.

### Neumonitis por radiación

Aparece entre uno y tres meses desde la radioterapia. Clínicamente se manifiesta con tos seca aunque, en ocasiones, puede ser productiva, disnea, y es frecuente la fiebre. Radiológicamente aparecen condensaciones con pérdida de volumen en la zona irradiada, la TC de alta resolución es más sensible y puede diagnosticar más precozmente la neumonitis, con un patrón en vidrio deslustrado. Funcionalmente se produce un patrón restrictivo y una disminución de la capacidad de difusión, que es la prueba de función respiratoria más útil para valorar la gravedad de la lesión<sup>(50)</sup>. También podría ser útil, para valorar la evolución, la prueba de la marcha de 6 minutos.

### Fibrosis pulmonar

Es el resultado del daño crónico producido por la radiación. Generalmente sucede tras un episodio de neumonitis, aunque puede aparecer sin sintomatología previa de neumonitis. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos por un tiempo, pero posteriormente aparecerá disnea de diversa importancia junto a cambios fibróticos en la zona donde anteriormente existió la neumonitis. Si la fibrosis progresa se puede llegar a un fallo respiratorio crónico y desarrollo de *cor pulmonale*.

### Neumonía organizada y neumonía eosinófila

Además de neumonitis y fibrosis pulmonar por radiación, se han descrito cuadros de neumonía organizada<sup>(51)</sup>, que se caracterizan por la aparición de opacidades migratorias que se desarrollan semanas o meses después de la radiación.

También se han descrito casos de neumonía eosinófila en mujeres con asma tratadas con radioterapia por cáncer de mama<sup>(52)</sup>.

### Tratamiento

Lo más importante es prevenir su aparición programando la radioterapia de forma que se disminuya en lo posible el campo pulmonar irradiado, con la menor dosis posible e intentando fraccionarla. Si a pesar de esto aparece la neumonitis, el tratamiento de elección son los corticoides a dosis de 60 mg/día durante varias semanas con disminución posterior de la dosis de forma progresiva.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Camus P. Drug history and remote exposure to drug . A cause of lung disease? Eur Respir J. 2000; 16: 381-4.
2. Camus P, et al. Interstitial Lung Disease Induced by Drugs and Radiation. Respiration. 2004; 71: 301-26.
3. Thomeer MJ, et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. Eur Respir J. 2001; 18: 114s-118s.
4. Cooper JAD. Drug Induced Lung Disease. Adv Int Med. 1997; 42: 231-68.

5. Flieder DB, Travis WD. Pathologic characteristic of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 37-46.
6. Allen JN. Drug induced eosinophilic lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 95-104.
7. Camus P. Drug induced infiltrative lung disease. En: Schwarz MI, King TE, eds. *Interstitial lungdisease.* 4ª edición. Londres: BC Decker; 2003. p. 485-534.
8. Alarcon GS, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter, case-control study. Methotrexate-lung Study Group. *Ann Intern Med.* 1997; 127: 356-64.
9. Lindell RM, Hartman TE. Chest imaging in iatrogenic respiratory disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 15-24.
10. Rossi SE, et al. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestation. *Radiographics.* 2000; 20: 1245-59.
11. Kuhlman JE, et al. Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology.* 1990; 177: 121-5.
12. Cooper JA, et al. Drug induced pulmonary disease. Part 1: cytotoxic drug. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133: 321-4.
13. Haupt HM, et al. Ara-C lung: non cardiogenic pulmonary edema complicating cytosine arabinoside therapy of leukaemia. *Am J MRD.* 1981; 70: 256-61.
14. Reed CR, Glauser FL. Drug induced noncardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1991; 100: 1120-4.
15. Cooper JA, et al. Drug induced pulmonary disease. Part 2: noncytotoxic drugs. *Am Rev respire Dis.* 1986; 133: 488-505.
16. Costabel U, et al. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 25-35.
17. Camus P, Costabel U. Drug induced Respiratory Disease in Patients with Hematological Diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005; 26: 458-81.
18. Israel Biet D, et al. The clinical role of BAL in drug induced pneumonitis. *Eur Respir Rev.* 1992; 2: 97-9.
19. Akoun GM, et al. Bronchoalveolar lavage cell data in 19 patients with drug-associated pneumonitis. *Chest.* 1991; 99: 98-104.
20. Coudert B, et al. Amiodarone pneumonitis: bronchoalveolar lavage finding in 15 patients and review of the literature. *Chest.* 1992; 102: 1005-12.
21. Jules-Elysee K, et al. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med.* 1990; 11: 1-20.
22. Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 53-64.
23. Wolkowicz J, et al. Bleomycin-induced pulmonary function abnormalities. *Chest.* 1992; 101: 97-101.
24. Mills P, et al. Computed tomography of pulmonary bleomycin toxicity. *Semin Ultrasound CT MR.* 1990; 11: 417-22.
25. Linette DC, et al. Mitomycin induced pulmonary toxicity: case report and review of the literature. *Ann Pharmacother.* 1992; 26: 481-4.
26. Sheldom R, Slaughter D. A syndrome of microangiopathic hemolytic anemia, renal impairment and pulmonary edema in chemotherapy-treated patients with adenocarcinoma. *Cancer.* 1986; 58: 1428-36.
27. Malik SW, et al. Lung toxicity with ciclofosfamide use: two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 1851-6.
28. Crestani BJ, et al. Chlorambucil-associated pneumonitis. *Chest.* 1994; 105: 634-9.
29. Cannon RS, et al. Methotrexate Pulmonary Toxicity. *R Dis Clin N Am.* 1997; 23: 37.
30. Schnabel A, et al. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax.* 1997; 52: 337-9.
31. Kremer JM, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1829-37.
32. Gupta N, et al. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol.* 2002; 25: 96-100.
33. Dunsford ML, et al. Severe pulmonary toxicity in patients treated with combination of docetaxel and gemcitabine for metastatic transitional cell carcinoma. *Ann Oncol.* 1999; 18: 943-1007.
34. Martin WJ. Mechanism of Amiodarone Pulmonary Toxicity. *Clin Chest Med.* 1990; 11: 131-9.
35. Philippe C, et al. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 65-75.
36. Benard A, et al. Perindopril-associated pneumonitis. *Eur Respir J.* 1996; 9: 1314-6.
37. Kidney JC, et al. Captopril and lymphocytic alveolitis. *BMJ.* 1989; 299: 981.

38. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology*. 2005; 209: 135-47.
39. Feinberg L, et al. pulmonary fibrosis associated with tocainida: report of a case with literature review. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141: 505-8.
40. Lock BJ, et al. Infiltrative lung disease due to noncytotoxic agents. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 47-52.
41. Zitnik RJ, Cooper JAD. Pulmonary disease due to antirheumatic agents. *Clin Chest Med*. 1990; 11: 139-50.
42. Peno-Green L, et al. Lung injury linked to etanercept therapy. *Chest*. 2002; 122: 1858-60.
43. Phillips K, Weinblatt M. Granulomatous lung disease occurring during etanercept treatment. *Arthritis Reum*. 2005; 53: 618-20.
44. Ostor AJ, et al. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006; 33: 622-8.
45. Villaneuve E, et al. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *J Rheumatol*. 2006; 36: 1189-93.
46. Martin N, et al. Hipersensitivity pneumonitis associated with leflunomide therapy. *J Rheumatol*. 2007; 34: 1934-7.
47. Sheeham RE, et al. Nitrofurantoin –induced lung disease: Two cases demonstrating resolution of apparently irreversible CT abnormalities. *J Comp Assisted Tomography*. 2000; 24: 259-61.
48. Parry SD, et al. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J*. 2002; 19: 256-64.
49. Abratt RP, et al. Pulmonary Complications of radiation therapy. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 167-77.
50. Tsoutsou PG, et al. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanism underlying its pathogenesis and implications for future research. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2006; 66: 1281-93.
51. Crestani B, et al. Migratory bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after unilateral radiation therapy for breast carcinoma. *Eur Respir J*. 1995; 8: 318-21.
52. Cottin V, et al. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *Eur Respir J*. 2004; 23: 9-13.

# ALVEOLITIS ALÉRGICA EXTRÍNSECA

*Carlos Almonacid Sánchez*

## CONCEPTO

La alveolitis alérgica extrínseca (AAE), también conocida como neumonitis por hipersensibilidad (NH), es una enfermedad intersticial difusa granulomatosa ocasionada por la inhalación de una amplia variedad de productos orgánicos de procedencia muy diversa y casi siempre tiene un origen ocupacional<sup>(1)</sup>. Recientemente se han descrito casos de AAE desencadenadas por sustancias de origen inorgánico. Algunos autores prefieren considerarlas como un síndrome o un grupo de enfermedades que comparten alteraciones inmunológicas, citológicas e histológicas similares, con independencia del antígeno involucrado, lo que sugiere una patogenia común.

La forma de presentación y la historia natural de la enfermedad también variará en función de la intensidad, frecuencia y duración de la exposición al antígeno responsable. En base a estas premisas se clasifican en tres formas clínicas: aguda, subaguda y crónica. La forma aguda se caracteriza por la aparición de los síntomas pocas horas después de haber tenido contacto con una concentración alta de antígenos en un paciente previamente sensibilizado. La forma subaguda se debe a una exposición continua o intermitente a una baja concentración del antígeno. La forma crónica se debe a un contacto persistente o recurrente con el antígeno a muy baja concentración y se diferencia de la forma subaguda por la presencia de fibrosis. Se han propuesto otras clasificaciones pero, dada la gran variabilidad de presentaciones y de curso, ninguna clasificación ha sido del todo satisfactoria<sup>(2)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

No conocemos con exactitud la prevalencia ni la incidencia de las neumonitis por hiper-

sensibilidad debido a que existen pocos estudios poblacionales y a la falta de consenso en los criterios diagnósticos utilizados en estos estudios. En base a estos estudios se sabe que existen múltiples factores que van a influir en la prevalencia de esta entidad, además de la intensidad y duración del contacto con el antígeno responsable, entre los que destacamos: el tipo de trabajo, área geográfica, el clima, la estación del año, las costumbres locales y el hábito de fumar<sup>(3-4)</sup>. Otro dato a tener en cuenta es que en muchas ocasiones los casos de AAE de intensidad leve o subclínica a menudo son infradiagnosticados y confundidos con infecciones virales o asma.

El pulmón del granjero<sup>(5-7)</sup> (PG) y la enfermedad del pulmón de cuidador de aves<sup>(8-10)</sup> (PCA) son posiblemente las AAE mejor conocidas y más frecuentes. La prevalencia entre granjeros ronda entre el 0,4 y el 7%, es más frecuente en climas fríos y húmedos al final del invierno cuando los granjeros utilizan el heno almacenado para alimentar el ganado. Otras AAE que ocupan un papel relevante en España son la estipatosis<sup>(11-12)</sup> (esparto), la enfermedad de los trabajadores del nácar<sup>(13)</sup>, la suberosis<sup>(14-15)</sup> y la AAE por isocianatos<sup>(16-17)</sup>.

El tabaquismo parece que juega un papel protector en el desarrollo de esta enfermedad, encontrando que la prevalencia es mayor en aquellas personas que no fuman<sup>(18,19)</sup>. Esto también ha sido descrito en otras enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis. Los mecanismos inmunológicos por los cuales las personas que fuman tienen un riesgo menor de desarrollar este síndrome no son bien conocidos. Sin embargo, cuando una persona que fuma desarrolla una AAE tiene una mayor predisposición a que la enfermedad sea más grave y cronifique.

## ETIOLOGÍA

La AAE tiene una clara relación con la exposición del paciente a un antígeno que en personas susceptibles desencadena una reacción inmune anormal que da origen a la enfermedad. Existe una clara relación con determinados tipos de trabajos y aficiones. El origen más frecuente de los Ag son las proteínas séricas, excrementos, paja, cereales, maderas, alimentos, pieles, etc. En resumen, proteínas de procedencia animal y vegetal, microorganismos (hongos, bacterias y protozoos), así como los productos orgánicos de bajo peso molecular. En la actualidad se conocen multitud de agentes responsables de desencadenar este cuadro y es frecuente que se vayan añadiendo nuevos agentes a la lista conforme avanza el tiempo.

Las poblaciones con mayor exposición y por lo tanto riesgo de desarrollar una AAE son: los granjeros, profesiones que tienen contacto con aguas contaminadas, sistemas de ventilación, cuidadores de aves, veterinarios, procesado y carga de cereales, industria textil y de plásticos. En la tabla 1 se resumen los antígenos más relevantes.

## PATOGENIA

Para que se produzca la reacción inmunológica las partículas tienen que depositarse en los bronquiolos terminales y alveolos. Sólo las partículas de un tamaño inferior a 5 micras van a ser capaces de alcanzar estas regiones y la intensidad del estímulo inmunológico dependerá del número de partículas que se inhalen. El número de partículas inhaladas estará determinado por la concentración ambiental de partículas en la atmósfera y la duración de la exposición. Algunos autores defienden que ha de existir un umbral mínimo de exposición para que exista una respuesta inmune, desencadenándose una sensibilización previa antes del desarrollo de los síntomas y signos de la enfermedad. No obstante ha de tenerse en cuenta que la sensibilización frente a un antígeno no siempre se acompaña de la aparición de síntomas<sup>(20-21)</sup>.

En la patogénesis de esta enfermedad se han implicado dos mecanismos de hipersensibilidad según la clasificación de Coombs y Gell. El tipo III, mediado por la formación de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo, sobre todo del tipo IgG. Estos inmunocomplejos van a intervenir en la activación del complemento. La respuesta de anticuerpos no es suficiente para causar la enfermedad y se requiere también una respuesta citotóxica de linfocitos CD8 +.

El segundo mecanismo implicado es el tipo IV o mediado por células con predominio de linfocitos, sobre todo del tipo Th1, que es responsable de la alveolitis linfocitaria y de la formación de granulomas. En las primeras 48 horas existe un predominio de neutrófilos (alveolitis neutrofílica) que posteriormente pasará a ser linfocitaria. Al estudiar el fenotipo de los linfocitos encontramos que, si bien la proporción de CD4 + y CD8 + está aumentada, el número de CD8 + es mayor que el de CD4 +, siendo el cociente CD4/CD8 menor de uno. En la personas sensibilizadas pero asintomáticas también se observa en el lavado broncoalveolar una alveolitis linfocitaria con predominio de CD8 +, pero el porcentaje de CD4 + es menor en este grupo y la respuesta *in vitro* frente a antígenos específicos es menor comparado con los pacientes que sí desarrollan la enfermedad. Un recuento elevado de neutrófilos (pasadas las primeras 48 horas) y de CD4 + en el lavado se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar<sup>(22)</sup>. Otras células implicadas son los macrófagos, mastocitos, linfocitos citotóxicos y las células gigantes multinucleadas<sup>(23)</sup>.

Las citocinas y quimiocinas proinflamatorias activan los macrófagos alveolares, aumentan el número de linfocitos, sobre todo del tipo CD8 +, estimulan el desarrollo de granulomas y en ocasiones de fibrosis pulmonar. El interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) es esencial para el desarrollo de la alveolitis y la interleucina 10 (IL-10) parece que modula la gravedad de la enfermedad. El factor de necrosis tumoral

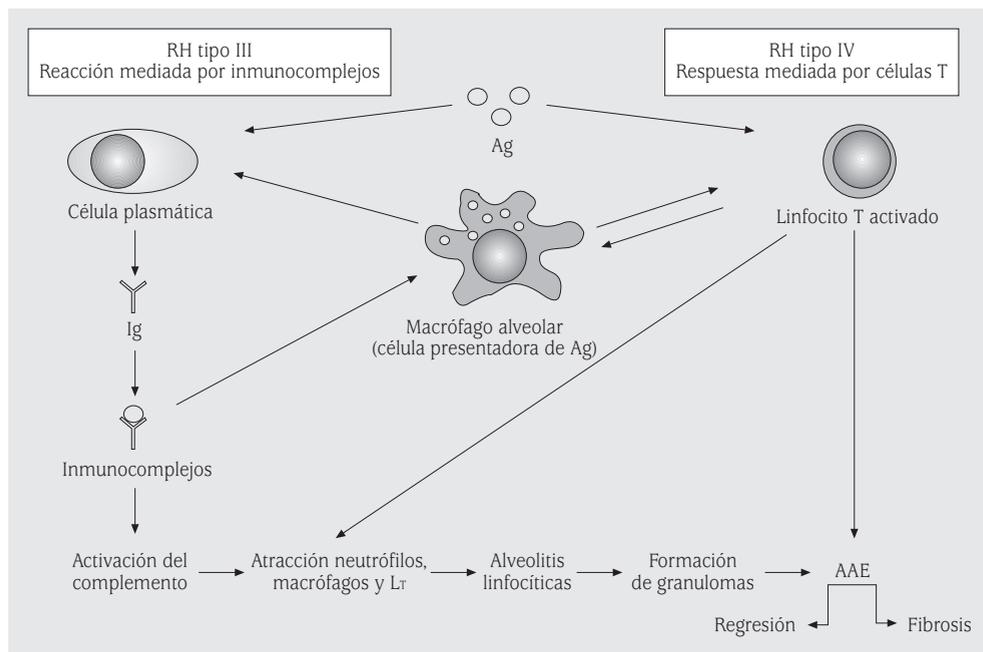
**TABLA 1.** Antígenos más relevantes implicados en la alveolitis alérgica extrínseca

Fuente del antígeno	Antígeno	Enfermedad
Heno enmohecido	<i>S. rectivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i>	Pulmón del granjero
Bagazo enmohecido	<i>T. vulgaris</i>	Bagazosis
Abono para champiñones	<i>S. rectivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i>	Pulmón del cultivador de setas
Corcho enmohecido	<i>P. frequentans</i>	Suberosis
Corteza de arce húmeda	<i>C. corticale</i>	Enf. descortezadores de arce
Esparto	<i>A. fumigatus</i>	Estipatosis
Serrín de sequoia	<i>Graphium</i> , <i>Pu. pullulans</i>	Sequiosis
Pulpa de madera	<i>Alternaria</i>	Enf. trabajadores de la pulpa de madera
Cebada enmohecida	<i>A. clavatus</i> y <i>fumigatus</i>	Enf. de los trabajadores de la malta
Paja enmohecida	<i>A. versicolor</i>	Aspergilosis alérgica
Sueros, proteínas y excrementos de aves	<i>T. vulgaris</i>	Pulmón del cuidador de aves
Harina de trigo	<i>Sitophilus granarius</i>	Enfermedad de los molineros
Soja	Polvo de soja	AAE por polvo de soja
Grano de café	Polvo de grano de café	AAE por polvo de grano de café
Pimentón molido	<i>Mucor</i>	AAE por polvo de pimentón
Moho de queso	<i>P. casei</i> . <i>Acarosiro</i>	Pulmón de los lavadores de queso
Tabaco	<i>Aspergillus</i>	Enf. de los procesadores de tabaco
Basura de plantas	<i>Streptomyces albus</i>	Enf. de los trabajadores de fertilizantes
Embutidos humedecidos	<i>Penicillium</i> . <i>Aspergillus</i>	Pulmón de limpiadores de embutidos
Harina de pescado	Harina de pescado	Pulmón de los trabajadores de harina de pescado
Acondicionadores, humidificadores	<i>Termoactinomyces</i> Proteínas de protozoos	Alveolitis por acondicionadores de aire
Caña de azúcar	<i>Termoactinomyces</i>	Pulmón de los cultivadores de caña de azúcar
Mezcla de Burdeos	Solución de sulfato de cobre	Pulmón de los rociadores de viñas
Piel de astracán y zorro	Polvo de la piel	Pulmón de los peleteros
Detergentes enzimáticos	<i>Bacillus subtilis</i>	Pulmón de los detergentes
Pinturas, espumas y adhesivos	Isocianatos, colofonia, Anh. ftálicos y trimetilico	AAE del pintor
Plásticos	Plásticos, colofonia	Pulmón de trabajadores de plástico

*S: Saccharopolyspora (previamente denominada Micropolyspora faeini). T: Termoactinomyces. P: Penicillium. C: Cryptostroma. A: Aspergillus. Pu: Pullularia*<sup>59</sup>.

alfa (TNF- $\alpha$ ) y el factor transformador del crecimiento beta (TGF- $\beta$ ) se han relacionado con

el desarrollo de fibrosis pulmonar en la fase crónica de la enfermedad<sup>(24,25)</sup> (Fig. 1).



**FIGURA 1.** Reacciones inmunológicas implicadas en la patogenia de la AAE. RH: reacción de hipersensibilidad. Ig: inmunoglobulinas. Ag: antígenos<sup>(59)</sup>.

El número total de mastocitos también está aumentado y suelen aparecer degranulados. Se ha sugerido que un recuento mayor del 3 % es particularmente sugestivo de AAE<sup>(26)</sup>. Se ha relacionado el reclutamiento de estas células con la intensidad de la linfocitosis, el infiltrado intersticial y el deterioro de la función pulmonar<sup>(27)</sup>.

También se han descrito alteraciones en la composición del surfactante pulmonar con aumento de la proteína A<sup>(28)</sup> y de la interacción de los componentes del surfactante con los macrófagos alveolares estimulando la alveolitis<sup>(29-30)</sup>.

En sujetos sensibilizados la aparición de AAE puede verse precipitada por reacciones inflamatorias inespecíficas, como infecciones virales o bacterianas, lo que explica que ciertos sujetos puedan desarrollar la enfermedad después de un largo período de contacto con el antígeno, en los que ha existido un equilibrio entre el sistema inmune y el agente causal sin la presencia de síntomas<sup>(31-32)</sup>.

No todos los individuos expuestos desarrollan la enfermedad, pudiendo existir cierta predisposición genética; sin embargo, estas investigaciones no han sido aclaratorias. Se ha descrito en la enfermedad del cuidador de aves un aumento de la frecuencia de HLA-DRB1 \*1305 y HLA-DQB1 \*0501, un descenso de HLA-BRB1 \*0802 y un aumento de la frecuencia del polimorfismo del gen promotor del TNF-alfa TNF-2-308<sup>(24)</sup>. Otros polimorfismos que se han implicado son los relacionados con el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 3<sup>33</sup>. En pacientes diagnosticados de AAE tipo estival se ha encontrado una prevalencia aumentada de HLA-DQw3<sup>(34)</sup>. Se han descrito formas familiares de AAE, sin embargo las investigaciones genéticas realizadas han fallado a la hora de confirmar la existencia de factores hereditarios para la AAE<sup>(35-38)</sup>. Otros estudios no han encontrado asociación entre el tipo de HLA y el tipo de AAE.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las AAE son a menudo difíciles de diagnosticar ya que las manifestaciones clínicas no son específicas y los hallazgos radiológicos e histológicos pueden parecerse al de otras enfermedades intersticiales difusas o que afectan a la pequeña vía aérea<sup>(39)</sup>.

Las alteraciones tisulares que podemos observar en la AAE estará en función de que se trate de un cuadro agudo, subagudo o crónico. Si bien esta clasificación es de ayuda, los pacientes a menudo comparten hallazgos con frecuencia subagudos y crónicos. La reacción inflamatoria en la AAE afecta a los alveolos, los bronquiolos terminales e intersticio pulmonar. En la fase aguda de la enfermedad predomina el infiltrado de neutrófilos en bronquiolos y alveolos y puede verse un patrón de daño alveolar difuso con uniformidad temporal de las lesiones.

En la fase subaguda los hallazgos anatómopatológicos clásicos se caracterizan por una alveolitis y bronquiolitis con formación de granulomas. Es característica la presencia de un infiltrado intersticial linfocitario con distribución focal y peribronquiolar. También existe un aumento del número de otras células inflamatorias como histiocitos, PMN y células plasmáticas. El acúmulo de células inflamatorias a este nivel se ha relacionado en un porcentaje significativo de pacientes con una disminución del calibre de los bronquiolos dando lugar a una bronquiolitis obliterante asociada a neumonía organizada<sup>(39)</sup>. En el espacio alveolar existe un infiltrado con características similares, con predominio de linfocitos y en las ocasiones, que se desarrolla la bronquiolitis es característico un aumento del número de macrófagos espumosos. Otro hallazgo característico de esta enfermedad es la existencia de granulomas de pequeño tamaño formados por histiocitos y/o células gigantes multinucleadas. Suelen estar peor definidos que en otras enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis y no tienen necrosis central como los granulomas de la tuberculosis<sup>(40)</sup>.

En algunos pacientes con AAE se pueden detectar otros tipos de patrones intersticiales

del tipo de neumonía intersticial no específica o neumonía intersticial usual. De hecho estos patrones son más frecuentes en las formas crónicas de la enfermedad siendo menos frecuente el hallazgo de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada<sup>(41)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AAE se comporta como un síndrome clínico complejo que varía en su presentación inicial y evolución clínica. Como ya hemos mencionado antes se han hecho varios intentos de clasificar las AAE; por su sencillez, hemos seguido el modelo clásico. No se conocen con exactitud los factores que determinan la presentación clínica inicial y el curso de la enfermedad pero es probable que estén implicadas las características de la exposición, las características del antígeno y los factores moduladores que controlan la respuesta inmune del individuo<sup>(42)</sup>.

La forma de presentación aguda de la AAE es la más fácil de reconocer por la estrecha relación temporal de exposición al antígeno y aparición de los síntomas. Se caracteriza por la aparición de los síntomas a las pocas horas después de haber tenido contacto con una concentración alta de antígenos en un paciente previamente sensibilizado. El paciente comienza con tos seca, disnea progresiva, opresión torácica, fiebre y escalofríos. En la exploración física destaca un aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria; en la auscultación pulmonar suelen apreciarse estertores crepitantes difusos y es raro oír sibilantes. Estos síntomas alcanzan su máxima expresión entre las 6 y 24 horas del contacto y se resuelven en pocos días si cesa el contacto con el antígeno responsable. La resolución clínica y la radiológica completa pueden durar varias semanas. Suelen confundirse con una infección viral o bacteriana. Los síntomas suelen reaparecer si se produce una nueva exposición al antígeno<sup>(42)</sup>.

La forma de presentación subaguda es más insidiosa, la disnea se manifiesta progresivamente a lo largo de semanas o meses. La expo-

sición al antígeno suele ser de mayor duración y frecuencia pero de menor intensidad. Los síntomas más habituales además de la disnea son la tos productiva, febrícula, astenia, anorexia, pérdida de peso y malestar general. Existe un aumento de la frecuencia respiratoria, estertores crepitantes difusos en la auscultación pulmonar. La resolución del cuadro lleva más tiempo que la forma aguda<sup>(42)</sup>.

La forma crónica puede ser consecuencia de la evolución de la forma aguda/subaguda de la enfermedad o bien se puede llegar a ella sin necesidad de presentar formas agudas de la misma. Se caracteriza por presentar tos, disnea progresiva hasta hacerse de reposo y un cuadro constitucional con ausencia de fiebre. Las acropaquias suelen ser infrecuentes si bien en algunas series de PCA se han descrito hasta en un 50% de los afectados. Presencia de crepitantes a la auscultación pulmonar<sup>(42,43)</sup>.

Selman propuso una clasificación que enfatiza la naturaleza dinámica de la enfermedad y permite ver la evolución de los diferentes patrones clínicos en el tiempo<sup>(2)</sup>. Se divide también en tres patrones clínicos: agudo progresivo, agudo intermitente no progresivo y enfermedad recurrente no aguda. La forma aguda progresiva experimenta los síntomas después de la exposición al antígeno y éstos progresan conforme tienen nuevos contactos, el paciente reconoce el origen y para la exposición. La forma aguda intermitente no progresiva tiene los síntomas de la forma clásica aguda pero de menor intensidad. Muchos de estos sujetos siguen expuestos al antígeno y paradójicamente los síntomas son menos graves en las exposiciones sucesivas con el resultado de un cuadro clínico de larga evolución que se estabiliza sin deterioro clínico ni de la función pulmonar durante años. En la enfermedad recurrente no aguda los síntomas son de naturaleza inespecífica, crónicos y la ausencia de una relación temporal con la exposición al antígeno puede conducir a un retraso en el diagnóstico. Esta forma equivale a la forma crónica clásica de la enfermedad.

## DIAGNÓSTICO

La AAE es a menudo difícil de diagnosticar porque las manifestaciones clínicas no son específicas y los patrones radiológicos, funcionales e histológicos, pueden simular otras enfermedades intersticiales difusas<sup>(39)</sup>.

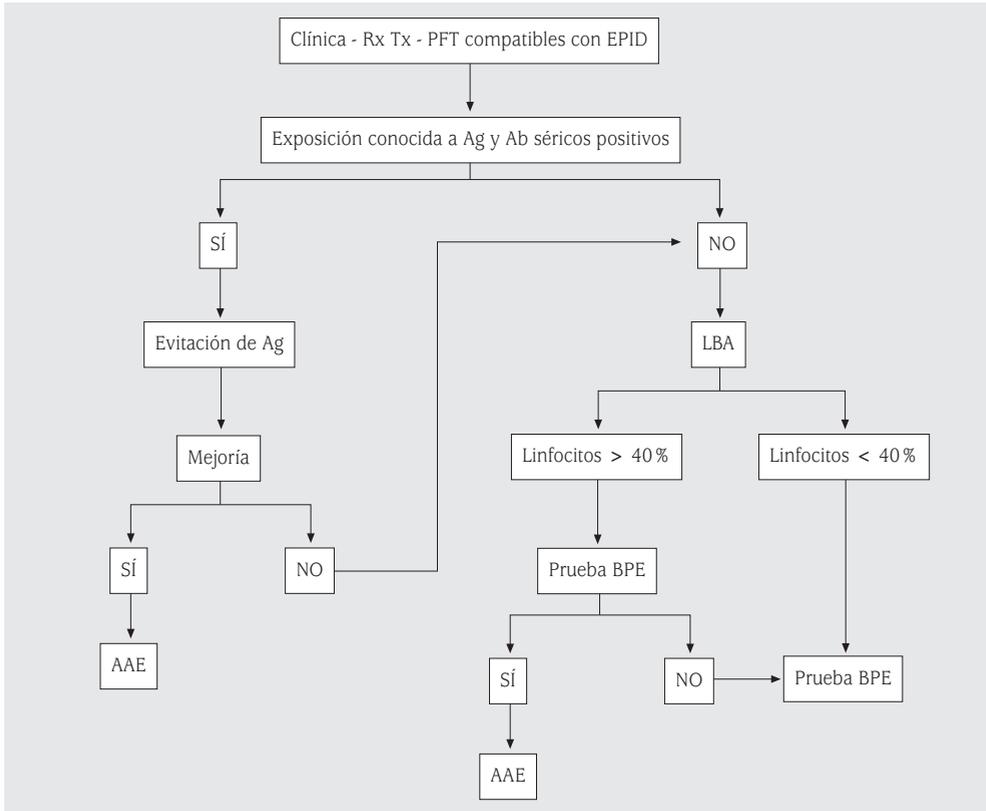
El diagnóstico de las AAE se debe basar en la anamnesis exhaustiva, con evidencia de exposición pasada o presente a un antígeno y establecer la relación de los síntomas y la exposición al antígeno (Fig. 2). Existen una serie de datos clínicos, radiológicos, funcionales, inmunológicos y citohistológicos que la pueden sugerir, si bien no son patognomónicos de AAE (Tabla 2)<sup>(1)</sup>.

### Pruebas de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio no son específicos en ninguna de las formas de presentación. En la forma aguda suele haber leucocitosis, aumento de la VSG, la PCR y de la LDH. Existe un aumento de la fracción gamma en el proteinograma y de todas las inmunoglobulinas a excepción de la IgE<sup>(44,45)</sup>.

La detección de precipitinas séricas o de anticuerpos específicos (IgG) frente al antígeno mediante técnicas de difusión simple o ELISA tiene una relevancia clínica cuestionable pues sirven como marcador de exposición, pero carecen de especificidad como para tener valor diagnóstico por estar también presentes en aproximadamente la mitad de los sujetos expuestos asintomáticos. La preparación de los antígenos utilizados no está estandarizada o puede existir un error en la identificación de los mismos y por ello un informe negativo no excluye la enfermedad<sup>(45-47)</sup>.

Se han utilizado pruebas cutáneas de tipo inmediato y retardado para detectar sensibilidad a los antígenos sospechosos pero en la actualidad no se consideran útiles en el diagnóstico pues su especificidad es baja debido a que los extractos de agentes que se han utilizado producen reacciones inespecíficas que no quiere decir que el sujeto esté sensibilizado al antígeno<sup>(39)</sup>.



**FIGURA 2.** Evaluación diagnóstica de un paciente con sospecha de alveolitis alérgica extrínseca. Ag: antígenos. Ab: anticuerpos precipitantes. LBA: lavado broncoalveolar. BPE: broncoprovocación específica. BTB: biopsia transbronquial. BP: biopsia pulmonar<sup>(59)</sup>.

### Pruebas de imagen

En la forma de presentación aguda el patrón radiológico característico es un patrón intersticial micronodular difuso con predominio en lóbulos inferiores y medios. El acúmulo de micronódulos si es muy numeroso puede simular áreas de consolidación alveolar. Sin embargo la radiografía de tórax puede ser normal entre un 10 y un 33% de los casos. La TC de tórax es más sensible que la radiografía de tórax convencional, mostrando imágenes patológicas en pacientes con síntomas y la radiografía de tórax es normal. En la TC se aprecia un patrón micronodular similar al que se veía en la radiografía de tórax con áreas bilaterales atenuadas en vidrio deslustrado y pequeñas opacidades nodulares centrolobulillares (Fig. 3-B).

La radiografía de tórax suele evolucionar hacia su resolución una vez que se retira la exposición al antígeno si bien puede llegar a tardar semanas en resolverse por completo<sup>(48-50)</sup>.

En la enfermedad subaguda el patrón más característico de la radiografía de tórax es el micronodular junto con áreas en vidrio deslustrado, de distribución difusa pero con predominio en las regiones medias y superiores. En la TC es típica, además de las previamente mencionadas, la presencia de un patrón focal en mosaico causado por áreas de vidrio deslustrado asociadas a áreas de atrapamiento aéreo en los cortes en espiración. En ocasiones se ha descrito un patrón de enfisema. Las opacidades en vidrio deslustrado se han relacionado con la presencia de neumonitis inter-

**TABLA 2.** Criterios diagnósticos de las alveolitis alérgicas extrínsecas<sup>(1)</sup>

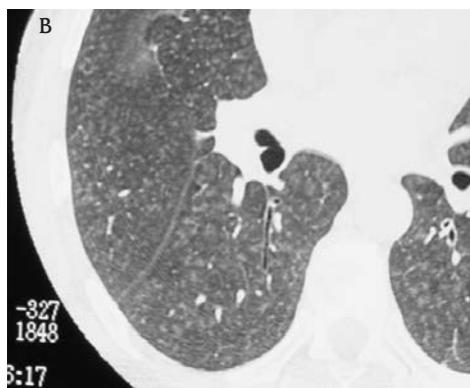
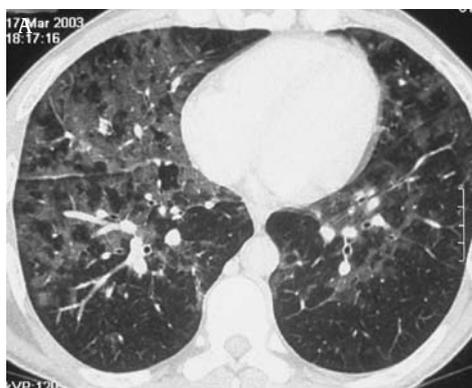
**Criterios mayores**

- Síntomas compatibles con AAE
- Evidencia de exposición al antígeno sospechoso o detección de anticuerpos en suero o LBA frente a este antígeno
- Hallazgos compatibles en la radiografía de tórax o TACAR
- LBA con linfocitosis
- Histología compatible con AAE
- Prueba de provocación bronquial positiva

**Criterios menores**

- Crepitantes bibasales
- DLCO disminuida
- Hipoxemia en reposo o en las pruebas de esfuerzo

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



**FIGURA 3.** TAC correspondiente a dos pacientes con AAE y forma de presentación subaguda. A) Patrón en mosaico, presencia de áreas con patrón en vidrio deslustrado combinado con áreas de radiolucencia secundarias a atrapamiento aéreo por bronquiolititis, no existe engrosamiento de los septos ni distorsión de las vías aéreas. B) Patrón micronodular bilateral, los nódulos son de distribución peribronquiolar y mal definidos con áreas de vidrio deslustrado típico de las formas de presentación aguda y subaguda.

tial linfocítica difusa y en menor grado con zonas de neumonía organizada. Los nódulos mal definidos centrolobulares pueden ser causados por la bronquiolititis y la distribución peribronquiolar de la neumonitis intersticial o áreas focales de neumonía organizada. La bronquiolititis puede ser la responsable de la obstrucción de las vías aéreas de pequeño tamaño y de las imágenes de atrapamiento aéreo e imagen en mosaico que se ven en la TC en espiración. La combinación de patrón en mosai-

co (Fig. 3-A), áreas de vidrio deslustrado y nódulos centrilobulares son muy sugerentes de AAE. No obstante, la AAE aguda o subaguda es indistinguible en multitud de ocasiones de la neumonía intersticial descamativa y otras EPID, por ello es fundamental la realización de otras pruebas para confirmar el diagnóstico<sup>(48-50)</sup>.

En la forma crónica los hallazgos de la radiografía de tórax convencional pueden simular los de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), apreciándose cambios fibróticos asociados a pérdi-



**FIGURA 4.** TAC de un paciente con AAE crónica en la que se aprecia distorsión de las vías aéreas, bronquiectasias por tracción, áreas de panal, engrosamiento reticular intralobular y septal, que indica fibrosis irreversible. También existe algún área con patrón en vidrio deslustrado.

da de volumen. En la TC de tórax suele coexistir un patrón compatible con fibrosis, patrón reticular, distorsión del parénquima pulmonar, panal y bronquiectasias por tracción que suelen asociarse a imágenes de enfermedad subaguda con áreas extensas de atenuación en vidrio deslustrado y micronodulillar de 2 a 4 mm de diámetro (Fig. 4). El patrón reticular suele tener un predominio subpleural y de distribución peribroncovascular, pero suele respetar las bases pulmonares al contrario de lo que pasa en la FPI, si bien la TC en la mitad de los casos no es de ayuda para diferenciar la AAE de la FPI (NIU) o de la neumonía intersticial no específica (NINE)<sup>(51-53)</sup>. Otra lesión que se ha descrito en la TC de tórax es la presencia de enfisema leve a moderado, no estando claro si se debe a enfisema o sobreinsuflación lobulillar debido a la bronquiolitis presente en la AAE<sup>(54)</sup>.

### Pruebas de función pulmonar

Estas pruebas son útiles para valorar el deterioro funcional de la enfermedad o para confirmar el mismo con pruebas de provocación específica. En todas las formas de presentación el patrón que predomina es el restrictivo. Se acompaña de una disminución de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DLCO) y de la disten-

**TABLA 3.** Criterios diagnósticos en la prueba de provocación bronquial<sup>(1)</sup>

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

*FVC: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de transferencia pulmonar de CO; SaO<sub>2</sub>: saturación basal de oxígeno.*

sibilidad pulmonar estática. El patrón restrictivo es el más frecuente, aunque en algunos pacientes se ha descrito obstrucción de las vías aéreas de pequeño calibre, reflejado por el hallazgo de atrapamiento aéreo y disminución de las velocidades de flujo mesoespiratorio, que puede ser debido a la bronquiolitis<sup>(55)</sup>.

En pacientes con agudización grave o enfermedad avanzada se acompaña de un descenso de la presión arterial de oxígeno. Existe un gradiente alveolo arterial de oxígeno aumentado bien en reposo o con el ejercicio<sup>(56)</sup>.

Las pruebas de provocación específica son las más fiables para hacer el diagnóstico (Tabla 3)<sup>(1)</sup>, tienen el inconveniente de que son una técnica que no está estandarizada, es laboriosa y debe hacerse en un medio hospitalario con el paciente ingresado, pudiendo sólo hacerse una provocación al día. Se realiza cuando existe una sospecha clínica razonable y no se ha llegado al diagnóstico con la anamnesis, radiología de tórax, anticuerpos precipitantes que demuestren la exposición y el LBA; también se realizan por motivos legales y con fines de investigación clínica<sup>(57)</sup>.

### Lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia transbronquial (BTB)

Todos los pacientes con AAE presentan alteraciones en el LBA de tal manera que un LBA normal excluye el diagnóstico de AAE. Es el método más sensible. En la forma de presentación aguda en las primeras 48-72 horas puede predominar la neutrofilia pasando posteriormente a un predominio de linfocitos. En la forma subaguda existe predominio de linfocitos CD8 en el LBA con un cociente CD4/CD8 menor de uno y en las biopsias transbronquiales pueden observarse granulomas y bronquiolitis linfocítica asociada o no a neumonía organizada. El perfil citológico y el histológico son característicos aunque no patognomónico, como ya explicó previamente<sup>(58)</sup>.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la forma aguda de la AAE incluye los procesos infecciosos (neumonía bacteriana o viral, infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, TBC miliar, neumonía eosinófila aguda o crónica y reacciones a fármacos, entre otras.

Las fiebres inhaladas, entre las que destaca el síndrome tóxico causado por polvo orgánico, también llamado fiebre del grano, pulmón del silo o micotoxicosis pulmonar. La clínica es semejante pero en el LBA predomina la neutrofilia, no se acompaña de cambios en la radiografía de tórax, el daño pulmonar no es permanente y no existe sensibilidad previa, con ausencia de anticuerpos séricos.

Otras enfermedades que han de barajarse en el diagnóstico diferencial son el asma y la EPOC que pueden verse agravadas por irritantes inespecíficos del material orgánico inhalado.

El diagnóstico de la forma subaguda y de la crónica de la AAE es más complejo debido a la dificultad de establecer la relación temporal con la exposición al antígeno. Dentro del diagnóstico diferencial se incluyen el resto de enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), en especial la fibrosis pulmonar idiopática, las asociadas a enfermedades del tejido conectivo (LES, AR, otras), la granulo-

matosis de Wegener o de Churg-Strauss y otras vasculitis, las inducidas por drogas, las neumoconiosis, sarcoidosis y beriliosis<sup>(39,59)</sup>.

### TRATAMIENTO

Lo más importante del tratamiento es el diagnóstico precoz y evitar el contacto con el antígeno responsable, ya sea evitando la exposición mediante medidas de protección personal o eliminando el antígeno del medio laboral cuando sea posible. Se han utilizado desinfectantes para eliminar el antígeno del medio; la utilización de mascarillas homologadas con filtros también pueden ser de utilidad, así como modernizar las técnicas agrícolas con métodos de secado de la paja para evitar la humedad. Es importante la educación del personal, informarles de los factores de riesgo y enseñarles a detectar precozmente los síntomas, así como adoptar las medidas para evitar el contacto<sup>(59,60)</sup>.

En las formas agudas, muy sintomáticas y/o con deterioro progresivo de las pruebas de función pulmonar, se ha indicado el uso de corticoesteroides sistémicos. El esquema terapéutico es similar al utilizado en otras EPID al usar una pauta de 1 mg/kg/día durante un periodo de 4 semanas seguido de una reducción gradual hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 10-15 mg/día hasta que el paciente se haya curado o bien no haya una respuesta objetivable al tratamiento. El único ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, muestra una resolución algo más rápida de algunas anomalías radiológicas y de las pruebas de función pulmonar<sup>(61)</sup>. Sin embargo, a largo plazo no se encontraron diferencias con el grupo control y la recurrencia de la enfermedad es mayor en los que recibieron tratamiento con corticoides. Algunos autores han encontrado mejoría de los síntomas, tos y opresión torácica, con el uso de corticoesteroides inhalados<sup>(62)</sup>.

Reciban o no tratamiento farmacológico, es necesario un control y seguimiento médico de los pacientes a largo plazo, con evaluación de la clínica, pruebas de función pulmonar respiratoria y radiografía de tórax<sup>(63,64)</sup>.

## HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad suele estar relacionado con la forma de presentación. Una exposición constante, prolongada y de baja intensidad tiene un peor pronóstico que la exposición intermitente y a altas concentraciones ya que esta última se diagnostica antes<sup>(65,66)</sup>.

Diferentes publicaciones parecen coincidir en que el pronóstico suele ser bueno si se reconoce la enfermedad en un estadio temprano y se elimina la exposición al antígeno de forma precoz. Si el contacto con el antígeno persiste hasta una tercera parte de las personas que desarrollan la enfermedad evolucionan a un estado de fibrosis pulmonar con deterioro clínico, radiológico y funcional permanente<sup>(67,68)</sup>. Estas formas crónicas, una vez que se han desarrollado, implican un peor pronóstico incluso cuando se evita el contacto con el antígeno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39: 580-600.
- Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. En: King TE Jr, Schwarz MI, eds. *Interstitial lung disease*. 4ª ed. B.C. Canadá: Decker, Hamilton ON; 2003. p. 452.
- Rose C, King TE Jr. Controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 1.
- López M, Salvaggio JE. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis/allergic alveolitis. *Monogr Allergy*. 1987; 21: 70-86.
- Terho EO, Husmank K, Vohlonen I. Prevalence e incidence of chronic bronchitis and farmer's lung with respect to age, sex, atopy and smoking. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1987; 152: 19-28.
- Lalancette M, Carrier G, Laviolette M, Ferland S, Rodrigue J, Begin R, Cantin A, Cormier Y. Farmer's lung. Long-term outcome and lack of predictive value of bronchoalveolar lavage fibrosing factors. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148 (1): 216-21.
- Salvaggio JE. The identification of hypersensitivity pneumonitis. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1995; 30 (5): 57-62, 65-6.
- Rodrigo MJ, Benavent MI, Cruz MJ, Rosell M, Murio C, Pascual C, Morell F. Detection of specific antibodies to pigeon serum and bloom antigens by enzyme linked immunosorbent assay in pigeon breeder's disease. *Occup Environ Med*. 2000; 57: 159-64.
- Christensen LT, Schmidt CD, Robbins L. Pigeon breeders' disease--a prevalence study and review. *Clin Allergy*. 1975; 5 (4): 417-30.
- Hendrick DJ, Faux JA, Marshall R. Budgerigar-fancier's lung: the commonest variety of allergic alveolitis in Britain. *SO Br Med J*. 1978; 2 (6130): 81-4.
- Hinojosa M, Fraj J, De la Hoz B, Alcázar R, Sueiro A. Hypersensitivity pneumonitis in workers exposed to esparto grass (*Stipa tenacissima*) fibers. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98 (5 Pt 1): 985-91.
- Hinojosa M. Stipatosis or hypersensitivity pneumonitis caused by esparto (*Stipa tenacissima*) fibers. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001; 11 (2): 67-72.
- Orriols R, Aliaga JL, Antó JM, Ferrer A, Hernández A, Rodrigo MJ, Morell F. High prevalence of mollusc shell hypersensitivity pneumonitis in nacre factory workers. *Eur Respir J*. 1997; 10 (4): 780-6.
- Delgado L, Cuesta C, Winck JC, Sapage JM, Moura e Sá J, Fleming Torrinha JA. La suberosis: implicación de los mastocitos broncoalveolares en la génesis de la afectación intersticial. *Arch Bronconeumol*. 1999; 35: 71-8.
- Morell F, Roger À, Cruz MJ, Muñoz X, Rodrigo MJ. Clinical Study and New Etiologic Agents in a Series of Eight Patients. *Suberosis*. *Chest*. 2003; 124: 1145-52.
- Baur X. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 95 (5): 1004-10.
- Seldén AI, Belin L, Wass U. Isocyanate exposure and hypersensitivity pneumonitis--report of a probable case and prevalence of specific immunoglobulin G antibodies among exposed individuals. *Scand J Work Environ Health*. 1989; 15 (3): 234-7.
- Arima K, Ando M, Ito K, Sakata T, Yamaguchi T, Araki S, Futatsuka M. Effect of cigarette smoking on prevalence of summer-type hypersensitivity pneumonitis caused by *Trichosporon cutaneum*. *Arch Environ Health*. 1992; 47 (4): 274-8.
- Baur X, Richter G, Pethran A, Czuppon AB, Schwaiblmair M. Increased prevalence of IgG-induced sensitization and hypersensitivity

- pneumonitis (humidifier lung) in nonsmokers exposed to aerosols of a contaminated air conditioner. *Respiration*. 1992; 59 (4): 211-4.
20. Morell Brotad F, Ruiz Manzano J, Orriols Martínez R. Pathogenesis of extrinsic allergic alveolitis. *Med Clin (Barc)*. 1981; 76 (3): 136-8.
  21. Navarro C, Mejía M, Gaxiola M, Mendoza F, Carrillo G, Selman M. Hypersensitivity pneumonitis : a broader perspective. *Treat Respir Med*. 2006; 5 (3): 167-79.
  22. Pardo A, Barrios R, Gaxiola M, et al. Increase of Lung Neutrophils in Hypersensitivity Pneumonitis Is Associated with Lung Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1698-704.
  23. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108 (5): 661-70.
  24. Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2004; 10 (5): 401-11.
  25. Yi ES. Hypersensitivity pneumonitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2002; 39 (6): 581-629.
  26. Moisés JA, Xaubet A, Agustí C, Picado C, Marín A, Agustí-Vidal A. Significance of the presence of mastocytes in bronchoalveolar lavage in the diagnostic evaluation of diffuse interstitial lung diseases. *Med Clin (Barc)*. 1989; 92 (12): 454-6.
  27. Delgado L, Cuesta C, Winck JC, Sapage JM, Moura e Sá J, Fleming Torrinha JA. Suberosis: involvement of bronchoalveolar mastocytes in the genesis of interstitial involvement. *Arch Bronconeumol*. 1999; 35 (2): 71-8.
  28. Hamm H, Lührs J, Guzmán y Rotaecbe J, Costabel U, Fabel H, Bartsch W. Elevated surfactant protein A in bronchoalveolar lavage fluids from sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis patients. *Chest*. 1994; 106 (6): 1766-70.
  29. Israël-Assayag E, Cormier Y. Surfactant modifies the lymphoproliferative activity of macrophages in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Physiol*. 1997; 273 (6 Pt 1): L1258-64.
  30. Günther A, Schmidt R, Nix F, Yabut-Pérez M, Guth C, Rosseau S, et al. Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1999; 14 (3): 565-73.
  31. Cormier Y, Israël-Assayag E. The role of viruses in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6 (5): 420-3.
  32. Dakhama A, Hegele RG, Laflamme G, Israël-Assayag E, Cormier Y. Common respiratory viruses in lower airways of patients with acute hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159 (4 Pt 1): 1316-22.
  33. Woda BA. Hypersensitivity pneumonitis: an immunopathology review. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132 (2): 204-5.
  34. Ando M, Hirayama K, Soda K, Okubo R, Arai S, Sasazuki T. HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum*. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140 (4): 948-50.
  35. Moreno-Ancillo A, Domínguez-Noche C, Carmen Gil-Adrados A, Cosmes PM. Familial presentation of occupational hypersensitivity pneumonitis caused by aspergillus-contaminated esparto dust. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003; 31 (5): 294-6.
  36. Ceviz N, Kaynar H, Olgun H, Onba O, Misirligil Z. Pigeon breeder's lung in childhood: is family screening necessary? *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41 (3): 279-82.
  37. Hirakata Y, Katoh T, Ishii Y, Kitamura S, Sugiyama Y. *Trichosporon asahii*-induced asthma in a family with Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 88 (3): 335-8.
  38. Shigematsu M, Nagai S, Nishimura K, Izumi T, Eklund AG, Grunewald J. Summer-type hypersensitivity pneumonitis. T-cell receptor V gene usage in BALF T-cells from 3 cases in one family. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1998; 15 (2): 173-7.
  39. American Thoracic Society, European Respiratory Society. 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.
  40. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2005; 60: 665-71.
  41. Silva CI, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188 (2): 334-44.
  42. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18 Suppl. 32: 81-92.
  43. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30 (2): 201-8.
  44. Bartorelli G, Bocchino V, Olivieri D. Hypersensitivity Pneumonitis. *Eur Respir Mon*. 2000; 14: 120-36.

45. Hinojosa M. Problemas diagnósticos en la neumonitis por hipersensibilidad. *Alergol Inmunol Clín.* 2000; 15: 1-15.
46. Mcsharry C, Anderson K, Bourke SJ, Boyd G. Takes your breath away-the immunology of allergic alveolitis. *Clin Exp Immunol.* 2002; 128: 3-9.
47. Wild LG, López M. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2001; 11: 3-15.
48. Glazer CS, Rose CS, Lynch DA. Clinical and radiologic manifestations of hypersensitivity pneumonitis. *J Thorac Imaging.* 2002; 17 (4): 261-72.
49. Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Maller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology.* 1996; 199: 123-8.
50. Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-de-Christenson ML, Maller NL, King TE Jr. Idiopathic interstitial pneumonitis and other diffuse parenchymal lung diseases. En: Atlas of nontumor pathology non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Washington, DC: American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology; 2002. p. 115-23.
51. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Müller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 165 (4): 807-11.
52. Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, Hale V, Cool CD, Vourlekis JS, Lynch DA. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology.* 2007; 244 (2): 591-8.
53. CT. Silva CI, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, Chung MP, Churg A. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology.* 2008; 246 (1): 288-97.
54. Cormier Y, Brown M, Worthy S, Racine G, Maller NL. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its followup. *Eur Respir J.* 2000; 16: 56-60.
55. Gibson G.J. Interstitial lung diseases: pathophysiology and respiratory function. *Eur Respir Mon.* 2000; 14: 15-28.
56. Shuyler, M. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 1997; 111 (3): 534-6.
57. Ramírez-Venegas A, Sansores R, et al. Utility of a Provocation Test for Diagnosis of Chronic Pigeon Breeder's Disease. *Am J Respir Crit Care Med* Vol. 1998; 158: 862-69.
58. Lacasse Y, Fraser RS, et al. Diagnostic Accuracy of Transbronchial Biopsy in Acute Farmer's Lung Disease. *Chest.* 1997; 112: 1459-65.
59. Almonacid C. Alveolitis Alérgica Extrínseca. Manual de Neumología y Cirugía torácica. Segunda edición. Madrid: Editores Médicos SA; 2006. p. 971-80.
60. Venkatesh P, Wild L. Hypersensitivity pneumonitis in children: clinical features, diagnosis, and treatment. 2005; 7 (4): 235-44.
61. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 3-9.
62. Tanaka H, Tsunematsu K, Nakamura N, Suzuki K, Tanaka N, Takeya I, et al. Successful treatment of hypersensitivity pneumonitis caused by *Grifola frondosa* (Maitake) mushroom using a HFA-BDP extra-fine aerosol. 2004; 43 (8): 737-40.
63. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168 (8): 952-8.
64. Martínez FJ, Keane MP. Update in diffuse parenchymal lung diseases 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173 (10): 1066-71.
65. King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172 (3): 268-79.
66. Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, Hubbard R. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. *QJM.* 2007; 100 (4): 233-7.
67. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, Curran-Everett D, Cool CD, Tuder RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med.* 2004; 116 (10): 662-8.
68. Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, Hale V, Cool CD, Vourlekis JS, Lynch DA. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology.* 2007; 244 (2): 591-8.



# SARCOIDOSIS PULMONAR

*M<sup>a</sup> Jesús Chillón Martín, Javier de Miguel Díez, Jesús de la Torre Fernández*

## RESUMEN

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida, que afecta predominantemente a adultos jóvenes y se caracteriza por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes. Aunque la causa de esta enfermedad es desconocida, se postula que ocurre como consecuencia de la interrelación entre la predisposición genética del huésped con uno o más agentes ambientales específicos. A pesar de que la sarcoidosis puede afectar a múltiples órganos, el pulmón suele verse afectado en la mayoría de los casos. Existen alteraciones radiológicas en el 85-95 % de los casos, siendo la más frecuente la presencia de adenopatías intratorácicas. También pueden darse alteraciones en las pruebas de función pulmonar y manifestaciones clínicas como tos, disnea o dolor torácico. Sin embargo, del 30 al 60 % de los casos de sarcoidosis cursan de forma asintomática. La evolución de la enfermedad es variable, pudiendo ocurrir remisión espontánea en casi dos tercios de los pacientes, mientras en un 10-30 % puede adoptar un curso crónico con deterioro progresivo de la función pulmonar. La mortalidad de la sarcoidosis es del 1 al 5 %. Aunque en la actualidad el tratamiento de la sarcoidosis continúa siendo controvertido, los corticoesteroides son la terapia de primera elección. Los fármacos inmunosupresores, citotóxicos o inmunomoduladores, se utilizan en los pacientes que no responden o que presentan efectos secundarios a los corticoesteroides. El trasplante pulmonar es una opción para aquellos casos de sarcoidosis pulmonar avanzada que no responden al tratamiento médico.

## SARCOIDOSIS PULMONAR. DEFINICIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida, que afec-

ta predominantemente a adultos jóvenes y se caracteriza por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes en uno o más órganos<sup>(1,2)</sup>. Afecta fundamentalmente a los pulmones y a los ganglios linfáticos del tórax y, con menor frecuencia, a los ojos y a la piel, si bien puede afectarse cualquier órgano<sup>(3)</sup>. Su curso es variable, desde asintomático con resolución espontánea hasta la progresión de la enfermedad con fallo orgánico e incluso muerte<sup>(4)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia y la incidencia anual de la sarcoidosis son muy variables en distintas zonas geográficas. En ello influye, además de razones ambientales y genéticas, el nivel de sospecha de la enfermedad, ya que a menudo cursa de forma asintomática. En los diferentes estudios presentados, la prevalencia varía entre 0,03 y 640 casos por 100.000 habitantes<sup>(5)</sup>. En Europa y en Estados Unidos, se han descrito cifras de prevalencia entre 10 y 40 casos por 100.000 habitantes. En España, datos epidemiológicos retrospectivos señalan una incidencia de 1,36 casos por 100.000 habitantes y año<sup>(6)</sup>.

La mayor parte de los casos se encuentran en personas de 20 a 40 años, pero el proceso también puede afectar a niños y ancianos. En los países escandinavos y en Japón existe un segundo pico de incidencia en mujeres mayores de 50 años. Las formas de comienzo insidioso-crónico inciden en general en edades más avanzadas. La sarcoidosis que cursa con eritema nudoso es claramente más frecuente en mujeres, con una relación 3:1, pero en el conjunto de casos la frecuencia entre sexos es parecida<sup>(4)</sup>. Mientras que en Europa la enfermedad afecta sobre todo a individuos

de raza blanca, en Estados Unidos, la mayoría de los pacientes son de raza negra, con una proporción entre éstos y los de raza blanca que oscila entre 10:1 y 17:1<sup>(7)</sup>. Además, se ha sugerido que la sarcoidosis resulta más grave en la raza negra, mientras que en los caucásicos es más frecuente que se presente de forma asintomática<sup>(5)</sup>.

Se han identificado agrupaciones espaciales curiosas de la enfermedad, tanto en parejas conyugales como en personas no emparentadas que mantienen una convivencia muy estrecha dentro de una comunidad, lo que sugiere la existencia de una transmisión persona a persona o la participación de un agente ambiental en la patogenia de la enfermedad. En algunos estudios se ha observado también una agregación estacional de los casos de sarcoidosis en el invierno y a principios de la primavera<sup>(6,8)</sup>. Por otra parte, existen numerosas observaciones de aglomeración familiar significativa, con un máximo de un 10% de casos entre los familiares, prevalencia que sería absolutamente superior a la de la población general. El análisis del antígeno leucocitario humano (HLA) en las familias afectadas sugiere que la herencia es, posiblemente, poligénica. Por último, y a diferencia de muchas enfermedades que afectan al pulmón, la sarcoidosis es más frecuente en los no fumadores, hecho que está poco explicado<sup>(7)</sup>.

## ETIOLOGÍA

A pesar de los avances que se han producido en el conocimiento de la sarcoidosis desde su descripción inicial, la causa de esta enfermedad continúa siendo desconocida. No obstante, en la actualidad se postula que esta enfermedad ocurre como consecuencia de la interrelación entre una predisposición genética del huésped con uno o más agentes ambientales específicos<sup>(9)</sup>.

La predisposición genética se basa en la existencia de agregaciones familiares de sarcoidosis, así como en variaciones raciales en la incidencia, forma clínica y pronóstico. En diferentes estudios se ha tratado de identificar

el gen o los genes implicados en el desarrollo de esta enfermedad. Shürmann et al.<sup>(10)</sup> encontraron una relación con una sección en el seno del complejo mayor de histocompatibilidad en el brazo corto del cromosoma 6. Varios alelos conferirían susceptibilidad (HLA DR11, 12, 13, 14, 15, 17) y otros por el contrario parecían ser protectores (HLA DR, DR4, y tal vez HLA DQ\* 0202). Por otra parte, los polimorfismos del TNF- $\alpha$  podrían determinar la forma clínica o la severidad de la enfermedad. Otros polimorfismos, como la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), se han vinculado también con la susceptibilidad y la cronicidad de las lesiones<sup>(6)</sup>.

La identificación de brotes de sarcoidosis en determinados grupos sociales y zonas geográficas sugiere la posibilidad de exposición o transmisión de algún agente ambiental. En este sentido, se ha sugerido que la sarcoidosis podría asociarse con la exposición a determinados agentes ambientales y ocupacionales. Sin embargo, sólo el berilio y sus sales han demostrado producir granulomas similares a los encontrados en la sarcoidosis. No obstante, a pesar de haberse realizado una búsqueda intensiva, no se ha podido identificar un agente externo responsable de esta enfermedad<sup>(11)</sup>.

Numerosos microorganismos, sobre todo las micobacterias, han sido implicados como posibles agentes etiológicos de sarcoidosis<sup>(12-22)</sup>. Además, la aparente transmisión de esta enfermedad después de un trasplante cardíaco y de médula ósea, también ha proporcionado soporte para sugerir la existencia de un agente etiológico infeccioso<sup>(23-25)</sup>.

Las similitudes histológicas de la sarcoidosis con la infección por *Mycobacterium tuberculosis* han llevado a la valoración de este microorganismo como un posible factor etiológico<sup>(12)</sup>. Algunos estudios han demostrado la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras de tejidos sarcoideos<sup>(13,14)</sup>, aunque en otros no se han podido confirmar estos hallazgos, a pesar de emplear técnicas similares<sup>(15-19)</sup>. En otro trabajo se demostró el crecimiento de bacilos ácido-alcohol resistentes des-

provistos de pared (formas L) en 19 de 20 pacientes con sarcoidosis pero en ninguno de los controles<sup>(20)</sup>. Sin embargo, se desconoce si estos microorganismos son etiológicamente importantes en la sarcoidosis. Así, en un gran estudio de casos y controles no se detectaron diferencias en el número de formas L de micobacterias en hemocultivos de pacientes con y sin sarcoidosis<sup>(21)</sup>.

Por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa se ha intentado establecer también una relación causal de la sarcoidosis con *Propionibacterium acnei* y *Propionibacterium granulosis*<sup>(19)</sup>. Sin embargo, no se ha conseguido establecer el papel de este microorganismo en el desarrollo de la enfermedad.

Por último, en un estudio se detectaron secuencias de DNA del virus herpes humano (VHH)-8 en todas las biopsias pulmonares de los pacientes con sarcoidosis, en comparación con 3 de 56 controles<sup>(26)</sup>. Sin embargo, en estudios posteriores no se han confirmado estos hallazgos<sup>(27,28)</sup>.

## PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los granulomas se forman en respuesta a uno o varios antígenos que, al actuar de forma persistente, son capaces de inducir una respuesta inmunitaria exagerada en individuos genéticamente predispuestos. La estimulación antigénica da lugar a la activación de macrófagos y a la liberación de diversas linfocinas. Debido a ello, en los órganos afectados se acumulan linfocitos CD4 positivos y macrófagos activados, que segregan interleucina 2 (IL-2) e interferón  $\gamma$  (respuesta inmunológica de tipo Th1). Esto condiciona el desarrollo de una disminución de la inmunidad celular en sangre periférica y anergia cutánea. De forma concomitante se produce una hiperactividad de la inmunidad humoral por activación de los linfocitos T, que puede causar hipergammaglobulinemia. En los tejidos afectados, los linfocitos CD4 positivos y los macrófagos activados se transforman en células epitelioides y gigantes multinucleadas, dando lugar a la formación de granulomas<sup>(6,8)</sup>.

El granuloma sarcoideo típico, no necrotizante, está constituido por un agregado de células epitelioides de origen histiocitario, salpicadas por algunas células multinucleadas gigantes tipo Langhans, algunos linfocitos y otras células inflamatorias. Sus bordes son generalmente bien delimitados y a menudo están rodeados por una zona de fibroblastos. En algunas ocasiones pueden existir pequeños focos de necrosis central. Puede haber una serie de inclusiones en el seno de los granulomas y de los histiocitos, como los cuerpos asteroides, los de Schaumann y los conoides, aunque ninguno de ellos puede considerarse como patognomónico de sarcoidosis. También pueden observarse partículas birrefringentes de oxalato cálcico en el seno de los granulomas, correspondientes a las mencionadas inclusiones<sup>(6)</sup>. En los casos en los que la enfermedad progresa puede aparecer fibrosis con proliferación de células mesenquimales y depósito de productos de tejido conectivo<sup>(29)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque en la sarcoidosis prácticamente cualquier órgano puede verse afectado, por lo general suele predominar la afectación pulmonar<sup>(30)</sup>. Tos, disnea, hiperreactividad bronquial o dolor torácico son los síntomas más frecuentes y especialmente en los pacientes con alteración del parénquima pulmonar o a nivel endobronquial<sup>(31)</sup>. Pueden aparecer también síntomas inespecíficos como fiebre (generalmente no muy alta, aunque en ocasiones puede llegar hasta los 40° C), anorexia, pérdida de peso, astenia y malestar general<sup>(32)</sup>. La sarcoidosis puede presentarse de dos formas: una aguda, que puede manifestarse como el síndrome de Löfgren, caracterizado por adenopatías hiliares bilaterales, artritis, eritema nudoso y síndrome constitucional, y otra crónica de comienzo insidioso donde predominan los síntomas de afectación pulmonar y el síndrome general es menos frecuente<sup>(33)</sup>. Sin embargo, del 30 al 60% de los casos de sarcoidosis cursan de forma asintomática.

**TABLA 1.** Estadios radiológicos de la sarcoidosis pulmonar

- Estadio 0: radiografía de tórax normal
- Estadio I: adenopatías
- Estadio II: adenopatías y afectación parenquimatosa
- Estadio III: afectación parenquimatosa sin adenopatías
- Estadio IV: fibrosis pulmonar

La evolución de la enfermedad es heterogénea, pudiendo ocurrir remisión espontánea en casi dos tercios de los pacientes, mientras en un 10-30 % puede adoptar un curso crónico<sup>(51)</sup>. Por lo general los casos de enfermedad aguda tienen una mayor probabilidad de resolución espontánea y un mejor pronóstico que los de inicio insidioso, en los que la evolución hacia la cronicidad es más probable<sup>(54)</sup>, pudiendo ocurrir pérdida de la función pulmonar y desestructuración de la arquitectura pulmonar<sup>(51)</sup>. La mortalidad de la sarcoidosis es del 1 al 5 %<sup>(55)</sup>, atribuyéndose en Estados Unidos el 87 % de las muertes a complicaciones pulmonares<sup>(56)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Los criterios para el diagnóstico de sarcoidosis incluyen: 1) la presencia de un cuadro clínico y radiológico compatible; 2) la demostración de granulomas no caseificantes en la biopsia; y 3) exclusión de otras situaciones que puedan dar un cuadro similar, como infecciones, enfermedades autoinmunes o trastornos por inhalación. El pulmón es el órgano que con mayor frecuencia se ve afectado en la sarcoidosis, dando manifestaciones clínicas, radiológicas o ambas en más del 90 % de los casos<sup>(50)</sup>. Por lo general los síntomas y la exploración física no son específicos. Los pacientes pueden presentar tos, disnea, dolor torácico o respiración sibilante. La auscultación pulmonar puede mostrar crepitantes, sibilancias o ser normal<sup>(54)</sup>.

## Técnicas radiológicas

En más del 90 % de pacientes con sarcoidosis hay afectación torácica. Hay cinco estadios radiológicos de cambios intratorácicos<sup>(57,58)</sup> (Tabla 1): radiografía de tórax normal (estadio 0), presencia de adenopatías (estadio I), adenopatías y afectación parenquimatosa (estadio II), afectación parenquimatosa sin adenopatías (estadio III) y fibrosis pulmonar (estadio IV).

En la presentación la distribución por estadios es<sup>(57)</sup>: estadio 0 (5-10 %), estadio I (50 %), estadio II (25-30 %), estadio III (15 %).

## Radiología convencional

Las adenopatías intratorácicas es el hallazgo más común y se da en el 85 % de los casos. El patrón más típico son adenopatías hiliares bilaterales y paratraqueales derechas (Fig. 1). También se suelen afectar las paratraqueales izquierdas y subaórticas pero son más difíciles de detectar en la radiografía convencional<sup>(57,58)</sup>.

Puede haber patrones atípicos como adenopatías mediastínicas sin afectación hilar o adenopatías hiliares unilaterales que se dan en menos del 3 % de pacientes. Estos patrones son más frecuentes en los pacientes en los que se presenta después de los 50 años<sup>(57)</sup>.

La afectación parenquimatosa típica es intersticial y puede ser nodular, reticulonodular (Fig. 2), "acinar", con nódulos mal definidos pero intersticiales y, en casos raros, una masa o nódulo único<sup>(57)</sup>. La afectación parenquimatosa puede ser confluyente y producir masas o conglomerados similares a los de la fibrosis masiva progresiva.

## Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) es mucho más sensible y permite, no sólo detectar adenopatías no visibles en la radiología convencional, sino que permite valorar la distribución de la afectación parenquimatosa de la sarcoidosis, lo que nos permite un diagnóstico preciso.

Si el estudio no se realiza con TC tipo multidetector se debe hacer con técnica de alta resolución. En el caso de multidetectores se



**FIGURA 1.** Las radiografías posteroanterior y lateral de tórax muestran voluminosas adenopatías hiliares bilaterales (flechas) y adenopatías de menor tamaño en la región paratraqueal derecha.

puede hacer un estudio con técnica espiral sin perder resolución en el eje longitudinal.

Los granulomas sarcoidesos tienen una distribución típica a lo largo de los haces broncovasculares y subpleurales, lo que se conoce como distribución perilinfática. Ésta es una de las características más útiles para el diagnóstico diferencial patológico<sup>(59,40)</sup>. La afectación tiene un predominio zonal en campos medios y superiores.

Los hallazgos que podemos encontrar se pueden resumir en<sup>(58-40)</sup>:

- La afectación más característica son los nódulos de distribución perilinfática: peribroncovasculares, tanto centrales como centrilobulillares y subpleurales (cisuras, región costal subpleural y septos interlobulillares) dando un engrosamiento nodular e irregular (Fig. 3).
- Nódulos grandes (> 1 cm) o áreas de consolidación.
- Áreas de opacidades en “vidrio deslustrado” (Fig. 4 A).
- Afectación de vía aérea. En ocasiones es difícil distinguir una verdadera afectación de la pared bronquial del engrosamiento del intersticio peribroncovascular.



**FIGURA 2.** La radiografía posteroanterior de tórax muestra un infiltrado pulmonar bilateral retículo-nodular con predominio en los campos medios y superiores, y con voluminosas adenopatías hiliares bilaterales.

- Masas o conglomerados de predominio superior que contienen broncograma aéreo.
- Conglomerados superiores con bronquiectasias por “tracción” en el estadio IV.



**FIGURA 3.** El corte de tomografía computarizada (TC) con ventana de pulmón muestra engrosamiento peibroncovascular nodular bilateral y nódulos subpleurales en las cisuras y en la periferia pulmonar (flechas).

- Hallazgos de fibrosis: engrosamiento irregular de septos, bronquiectasias por “tracción” y/o panalización.
- Afectación ganglionar con mayor sensibilidad que la radiología convencional y aun más si el estudio se realiza con contraste intravenoso (Fig. 4 B).

La TC de alta resolución nos permite estimar la severidad de la afectación pulmonar por la sarcoidosis.

### **Diagnóstico diferencial radiológico**

Las enfermedades con las que hay que hacer el diagnóstico diferencial radiológico son<sup>(40)</sup>:

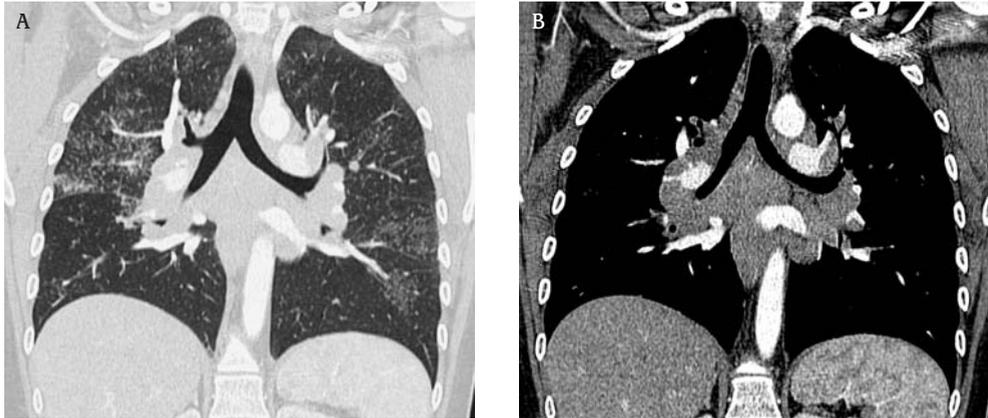
- Linfangitis carcinomatosa: los nódulos son también de distribución perilinfática pero predominantemente son septales y peribroncovasculares y en la sarcoidosis son subpleurales y peribroncovasculares. Además, en la linfangitis el predominio zonal es inferior y tampoco hay distorsión de la arquitectura pulmonar.
- Silicosis y pneumoconiosis del minero de carbón: los nódulos son centrilobulillares y subpleurales. La afectación suele ser simétrica y con predominancia posterior y en campos medios y superiores. Además el

antecedente de exposición profesional es crucial para el diagnóstico.

### **Pruebas de función pulmonar**

Los pacientes con sarcoidosis pueden tener una función pulmonar normal, incluso con alteraciones radiológicas, o pueden mostrar restricción, obstrucción, alteración del intercambio gaseoso o una combinación de estas alteraciones<sup>(54)</sup>. Existe alguna anomalía en las pruebas de función pulmonar en un 20% aproximadamente de los pacientes con sarcoidosis estadio I y en el 40-80% de los pacientes con afectación parenquimatosa (estadios II, III y IV). La alteración más característica es un defecto restrictivo con disminución de los volúmenes pulmonares, como son la capacidad vital (VC) y la capacidad pulmonar total (TLC). La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) es el más sensible de los parámetros de función respiratoria<sup>(41)</sup>. Incluso cuando la radiografía de tórax es normal, la capacidad vital forzada (FVC) se encuentra reducida en un 15 a 25% de los casos y la DLCO en un 25 a 50%<sup>(42)</sup>. La presencia en la TC de patrón en panel se asocia con mayor frecuencia a restricción y disminución de la DLCO<sup>(43)</sup>. Por otro lado, la oxigenación se encuentra preservada hasta fases avanzadas de la enfermedad<sup>(51)</sup>.

Puede haber obstrucción al flujo aéreo, demostrada por la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y de los flujos espiratorios, en el 30-50% de los pacientes con sarcoidosis pulmonar<sup>(41)</sup>. Dicha obstrucción puede deberse a varios mecanismos que incluyen afectación de la pared bronquial por lesiones granulomatosas o fibróticas, fibrosis peribronquiolar, distorsión de la vía aérea por fibrosis, compresión extrínseca por adenopatías, enfermedad de la pequeña vía aérea e hiperreactividad bronquial<sup>(51,41,44)</sup>. Aunque varios autores describen la disminución de la CV y de la DLCO como las alteraciones más frecuentes, en un estudio de 107 pacientes con diagnóstico reciente de sarcoidosis se detectó una disminución de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC en 61



**FIGURA 4.** La tomografía computarizada (TC) con ventana de pulmón en reconstrucción coronal (A) muestra infiltrados pulmonares bilaterales en “vidrio deslustrado” en el seno de los cuales se demuestran además nódulos de escasos milímetros. La ventana del mediastino (B) muestra la extensa y voluminosa afectación ganglionar hilar y mediastínica bilateral.

de ellos (57%), un descenso de la DLCO en 29 (27%) y únicamente 7 (6%) mostraban restricción. También se objetivó que la obstrucción era más frecuente en los casos de mayor afectación radiológica<sup>(45)</sup>. Existen alteraciones en la TC que pueden hacer sospechar la presencia de obstrucción, como son engrosamiento de la pared bronquial, estrechamiento de la pequeña vía aérea, distorsión bronquial o patrón en mosaico de atrapamiento aéreo<sup>(46)</sup>. Viskum y Vestbo detectaron un mayor riesgo de mortalidad (OR: 1,9) en los pacientes con sarcoidosis que tenían una relación FEV<sub>1</sub>/FVC inferior al 70% del valor de referencia, en comparación con los pacientes con FEV<sub>1</sub>/FVC superior al 70%<sup>(47)</sup>.

En la sarcoidosis pulmonar puede haber también hiperreactividad bronquial con prueba de metacolina positiva, cuyo mecanismo no está del todo aclarado, pero parece reflejar la presencia de inflamación granulomatosa en la mucosa bronquial<sup>(48)</sup>. Estudios recientes<sup>(49)</sup> han detectado hiperreactividad bronquial en 46 de 80 pacientes con sarcoidosis (58%).

Otra de las alteraciones que puede aparecer en los pacientes con sarcoidosis, y contribuir a la disnea y a la limitación al ejercicio,

es la afectación funcional de los músculos respiratorios, con disminución de la resistencia de los músculos inspiratorios<sup>(41)</sup>.

Del 28 al 47% de los pacientes con sarcoidosis pulmonar presentan alteraciones en las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar, incluso cuando las pruebas de función pulmonar estáticas son normales. Los hallazgos típicos incluyen limitación ventilatoria o aumento de la relación volumen del espacio muerto/volumen corriente ( $V_D/V_T$ ) o incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno ( $A-a O_2$ ) durante el ejercicio<sup>(44)</sup>.

La presencia de desaturación durante el ejercicio se correlaciona con la reducción de la DLCO y es poco frecuente en pacientes con estadio I radiológico o con DLCO conservada<sup>(44,50)</sup>. En una serie de 32 pacientes con sarcoidosis pulmonar la DLCO < 55% mostró una alta sensibilidad (85%) y especificidad (91%) en predecir desaturación durante el ejercicio<sup>(51)</sup>. Sin embargo, ni los volúmenes pulmonares ni los flujos espiratorios guardan relación con los parámetros de intercambio gaseoso durante el ejercicio<sup>(52)</sup>. Por otra parte, algunos estudios han demostrado que la desaturación arterial y la DLCO se correlacionan con la extensión

y severidad de la afectación pulmonar en la TC<sup>(53)</sup>.

Aunque las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar son más sensibles que las de función pulmonar estáticas en la predicción de la capacidad al ejercicio, su valor práctico es limitado. Dada la variabilidad de la DLCO<sup>(42)</sup>, generalmente para el seguimiento de la enfermedad se utilizan la espirometría y la oximetría. En casos seleccionados se pueden realizar estudios adicionales como DLCO, TLC o parámetros de intercambio gaseoso. En los casos más severos, el test de marcha de 6 minutos es útil para proporcionar datos cuantitativos adicionales<sup>(54)</sup>. Hoy en día no existen criterios validados de respuesta al tratamiento o mejoría. La mayoría de los autores definen como significativo un incremento de la FVC superior al 10-15 % o de la DLCO superior al 20 %<sup>(55)</sup>. La respuesta al tratamiento suele ser evidente tras 6 a 12 meses de iniciado el mismo<sup>(42)</sup>.

### Parámetros de laboratorio

Se recomienda realizar una analítica de sangre y orina rutinaria para excluir hipercalcemia y afectación hepática, renal o hematológica<sup>(53)</sup>. Los niveles séricos de ECA se encuentran elevados en el 30-80 % de los pacientes con sarcoidosis y puede ser un marcador de la carga total de granulomas<sup>(51)</sup>. Se han descrito falsos positivos en menos del 20 % de pacientes con otras enfermedades pulmonares. Sin embargo, los valores de ECA pueden ser normales en pacientes con sarcoidosis activa. Para algunos autores la ECA proporciona información adicional cuando, basándose en datos clínicos, no se puede confirmar la actividad de la enfermedad. Sin embargo, la ECA no debe utilizarse como único dato para tomar decisiones terapéuticas<sup>(54)</sup>. Los niveles séricos del receptor soluble de la IL-2 parece ser un marcador útil en la valoración de la severidad y actividad de la sarcoidosis<sup>(56,57)</sup>.

### Medicina nuclear

Se han empleado distintas técnicas de Medicina Nuclear en el diagnóstico y la detec-

ción de actividad de la sarcoidosis, como la gammagrafía con <sup>67</sup>galio, con análogos de la somatostatina o con <sup>99</sup>tecnecio o, más recientemente, la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluorodeoxiglucosa (18-FDG). Éstas son unas técnicas caras y de aplicación hoy en día limitada en la sarcoidosis<sup>(54)</sup>. La TC ha demostrado ser superior en determinar la afectación intratorácica en la sarcoidosis<sup>(58)</sup>. Sin embargo, la gammagrafía con <sup>67</sup>galio puede ser útil en pacientes seleccionados de difícil diagnóstico, como en caso de radiografía de tórax normal y sospecha de sarcoidosis extratorácica<sup>(59)</sup>.

La PET puede detectar aumento de la actividad metabólica en pacientes con sarcoidosis pulmonar, pero el valor clínico de esta técnica es aún incierto<sup>(59)</sup>, aunque podría jugar un papel en la identificación de actividad sarcoidea a nivel extrapulmonar, en concreto a nivel cardíaco<sup>(60)</sup>. Brudin et al.<sup>(61)</sup> han comparado el metabolismo de la 18-FDG con las pruebas de función pulmonar, la radiografía de tórax y la ECA sérica antes y después del tratamiento con corticoesteroides en siete pacientes con sarcoidosis. El grado de fijación de la 18-FDG mostró una buena correlación con los niveles de ECA y la extensión de la enfermedad y se normalizó durante el tratamiento.

Actualmente el valor de las técnicas de Medicina Nuclear en la sarcoidosis intratorácica no está del todo establecido, aunque pueden ser de ayuda en el seguimiento para diferenciar la inflamación activa de la fibrosis<sup>(59)</sup>.

### Fibrobroncoscopia

El diagnóstico histológico de la sarcoidosis se basa en la detección de los granulomas sarcoideos no caseificantes característicos. La fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial es el método de elección en pacientes con sospecha de sarcoidosis pulmonar, con una sensibilidad del 60-90 %, siendo menor en los casos de estadio 0 radiológico<sup>(31)</sup>. Se recomienda tomar biopsias de mucosa bronquial,

ya que se consigue la demostración de granulomas en un 40-60% de los casos aunque la mucosa sea de aspecto normal. Cuando existen alteraciones endoscópicas de la mucosa, como nodularidad, edema o hipervascularidad, la sensibilidad puede alcanzar el 90%<sup>(62)</sup>. Si existen adenopatías mediastínicas, la punción-aspiración es diagnóstica en el 63-90% de los pacientes<sup>(54)</sup>. La ecobroncoscopia puede ser de ayuda en la detección de adenopatías mediastínicas para la punción, aunque la experiencia es limitada en pacientes con sarcoidosis<sup>(63)</sup>.

El lavado broncoalveolar (LBA) ha aportado importantes datos en el estudio de la patogenia de la sarcoidosis y puede ser de ayuda en el diagnóstico. En la sarcoidosis el LBA posee un incremento del número de linfocitos activados (linfocitos T CD4+), macrófagos alveolares, citocinas y mediadores proinflamatorios. Se detecta linfocitosis en el LBA en más del 85% de los pacientes con sarcoidosis pulmonar, mientras que el número de granulocitos suele ser normal o estar disminuido. En el 50-60% de los casos la relación CD4/CD8 se encuentra elevada. En fases avanzadas de la enfermedad puede haber un aumento de los neutrófilos, de los mastocitos o de ambos. En la sarcoidosis los hallazgos del LBA no son específicos, pero pueden ser de utilidad para el diagnóstico diferencial. Por otro lado, el perfil citológico del LBA no ha demostrado ser útil para el pronóstico ni para valorar la respuesta terapéutica<sup>(64)</sup>.

### Otros métodos de toma de biopsias

Pueden obtenerse muestras de biopsia y citológicas mediante punción transtorácica guiada con TC de lesiones pulmonares o de adenopatías mediastínicas. En aquellos casos en que con distintos métodos no se haya conseguido el diagnóstico, estaría indicada la biopsia abierta pulmonar o de las adenopatías mediastínicas. Para ello generalmente se aplican técnicas mínimamente invasoras como la mediastinoscopia, la minitoracotomía o la videotoracoscopia<sup>(54)</sup>.

## COMPLICACIONES DE LA SARCOIDOSIS INTRATORÁCICA

### Afectación vascular pulmonar

En la sarcoidosis la afectación vascular pulmonar clínicamente significativa es poco frecuente. Sin embargo, se han detectado lesiones granulomatosas sarcoideas y afectación histológica de los vasos pulmonares en el 42-89% de biopsias pulmonares abiertas de pacientes con sarcoidosis<sup>(54)</sup>. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) puede ocurrir en el 1-5% de los pacientes con sarcoidosis<sup>(65)</sup>. Los mecanismos responsables de la HAP en la sarcoidosis incluyen la vasoconstricción hipóxica, la infiltración u obliteración de los vasos pulmonares por granulomas, la presencia de fibrosis y la compresión extrínseca de las arterias pulmonares por adenopatías. En un estudio retrospectivo sobre 22 pacientes con sarcoidosis y HAP, la presión arterial pulmonar media no se correlacionaba con los parámetros de la espirometría (como FVC y FEV<sub>1</sub>) pero sí lo hacía, de forma inversa, con la DLCO<sup>(66)</sup>. Los pacientes con HAP severa tienen una probabilidad siete veces mayor de necesitar oxígeno suplementario<sup>(67)</sup>. Además, la presencia de HAP disminuye la supervivencia, como ha demostrado un estudio reciente en el cual la supervivencia a los 2 y 5 años de los pacientes con sarcoidosis y HAP fue del 74 y 59%, respectivamente, mientras que la de los pacientes sin HAP fue del 96,4%. Los datos de que se dispone sobre el tratamiento de la HAP en la sarcoidosis son limitados. Se han descrito algunos casos de mejoría con corticoides, siempre que no existiera además evidencia de fibrosis pulmonar<sup>(66)</sup>. El papel de los vasodilatadores no está del todo establecido, aunque se ha conseguido respuesta en algunos casos<sup>(65)</sup>. Sin embargo, algunos autores recomiendan precaución a la hora de plantear el tratamiento vasodilatador a causa de la posibilidad de provocar edema pulmonar en pacientes con enfermedad veno-oclusiva<sup>(66)</sup>.

Otras complicaciones vasculares poco frecuentes incluyen la estenosis arterial pulmo-

nar como consecuencia de la afectación granulomatosa de los vasos, la compresión extrínseca de las arterias pulmonares por adenopatías hiliares o mediastinitis fibrosante y la enfermedad veno-oclusiva debida a la obstrucción de las venas de los septos interlobares por granulomas o fibrosis perivascular<sup>(54)</sup>. Por último, se han descrito algunos casos aislados de síndrome de vena cava superior debido al estrechamiento y obstrucción de dicha vena por fibrosis vascular o del mediastino<sup>(68)</sup>.

### **Angeítis necrotizante sarcoidea**

La angeítis necrotizante sarcoidea y granulomatosis, descrita inicialmente por Liebow en 1973<sup>(69)</sup> y considerada como una variante de sarcoidosis, es una entidad poco frecuente caracterizada por vasculitis pulmonar, granulomas y nódulos pulmonares en la radiografía de tórax. Además se han descrito adenopatías hiliares en el 10-60% de los pacientes. La biopsia pulmonar demuestra vasculitis granulomatosa que afecta a arterias y venas, granulomas no necrotizantes confluentes en los bronquios, bronquiolos y parénquima pulmonar, diversos grados de fibrosis, así como focos de necrosis parenquimatosa. La afectación vascular (angeítis) consiste de forma característica en granulomas intraluminales o infiltrados de linfocitos y células plasmáticas en la pared vascular. El pronóstico es por lo general excelente, con resolución en la mayoría de los casos de forma espontánea o tras el tratamiento con corticoesteroides<sup>(70)</sup>.

### **Estenosis bronquial**

Puede existir estenosis o compresión de los bronquios como consecuencia de varios factores que incluyen inflamación granulomatosa de la pared bronquial, compresión extrínseca por adenopatías hiliares o distorsión bronquial por fibrosis parenquimatosa. La estenosis bronquial proximal puede provocar disnea, tos, respiración sibilante o estridor. También puede ocurrir atelectasia, siendo el lóbulo medio el más afectado. La incidencia de broncoestenosis en pacientes con sarcoi-

dosis detectada con fibrobroncoscopia varía del 2 al 26%, siendo poco frecuente la broncoestenosis severa. Los hallazgos endoscópicos incluyen estenosis focal única o múltiple y estenosis difusa del árbol bronquial con signos de edema e inflamación mucosa en las zonas de estenosis. La TC también puede ser de utilidad para la detección de las lesiones estenóticas<sup>(54,71)</sup>. El tratamiento precoz con corticoesteroides puede ser eficaz en la resolución de la estenosis, mientras que el retraso en el inicio del tratamiento puede traer como consecuencia una estenosis fija y un defecto ventilatorio persistente. En los casos de falta de respuesta al tratamiento se deberá considerar la posibilidad de métodos endoscópicos de dilatación<sup>(72)</sup>.

### **Afectación pleural**

La afectación pleural clínicamente significativa aparece en el 2 al 4% de los pacientes con sarcoidosis<sup>(73)</sup>. Puede existir engrosamiento pleural sobre todo en los casos de fibrosis parenquimatosa (estadio IV)<sup>(74)</sup>. Se han detectado mediante TC nódulos pleurales o subpleurales en el 22 al 76% de los casos de sarcoidosis, pero generalmente no causan síntomas<sup>(75)</sup>. Puede aparecer derrame pleural como complicación de la sarcoidosis en menos del 3% de los pacientes y por lo general cursa de forma asintomática. El derrame pleural sarcoideo puede ser trasudado o exudado, con linfocitosis en dos tercios de los casos con predominio de CD4. Únicamente se han descrito algunos casos de derrame eosinofílico o de quilotórax<sup>(73,76)</sup>. Puede aparecer neumotórax como consecuencia de rotura de bullas o necrosis de granulomas subpleurales<sup>(73)</sup>.

### **Micetomas**

En pacientes con estadios III o IV de sarcoidosis pueden desarrollarse micetomas en las lesiones quísticas, especialmente de los lóbulos superiores. Estos micetomas de forma característica se deben a especies de *Aspergillus*. Aunque a menudo son asintomáticos, puede ocurrir hemorragia masiva debido a inva-

sión de la pared vascular. Tienen un mal pronóstico, con una mortalidad superior al 50% que en muchos casos es por progresión de la enfermedad subyacente más que por una complicación directa del micetoma. Puede plantearse la resección quirúrgica en el caso de lesiones localizadas en pacientes en condiciones de tolerar la cirugía<sup>(77,78)</sup>. En algunos casos la hemorragia puede controlarse con embolización vascular bronquial. Por otro lado, no se ha comprobado la eficacia del tratamiento antifúngico sistémico<sup>(77)</sup>.

### Otras complicaciones

#### ***Sarcoidosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)***

Tanto a nivel pulmonar como extrapulmonar puede darse una respuesta granulomatosa tipo sarcoidea como complicación rara de la infección por el VIH. Aunque la mayoría de los casos aparecen tras el inicio del tratamiento antirretroviral, algunos lo hacen antes de iniciar el mismo. Los hallazgos radiológicos e histológicos son similares a los de la sarcoidosis en pacientes no infectados por el VIH<sup>(79)</sup>. La administración de IL-2 exógena, que provoca un incremento en los linfocitos T CD4, puede precipitar una reacción granulomatosa tipo sarcoidea en pacientes infectados por el VIH y los síntomas suelen remitir al interrumpir el tratamiento con IL-2. El tratamiento de este cuadro es controvertido, pero se han descrito casos de respuesta favorable a los corticoides<sup>(80)</sup>.

#### ***Sarcoidosis como complicación del tratamiento con interferón tipo 1***

Los interferones tipo 1, como el interferón alfa o el beta, utilizados en el tratamiento de la hepatitis vírica, la esclerosis múltiple y diversas enfermedades autoinmunes o malignas, pueden provocar un incremento de interferón gamma y de IL-2, provocando una reacción tipo Th1 y una respuesta granulomatosa. Sin embargo la sarcoidosis es una complicación rara del

tratamiento con interferón alfa o beta y en la mayoría de los casos el cuadro se resuelve al interrumpir el tratamiento o al disminuir la dosis, aunque en ocasiones es preciso añadir corticoesteroides. Sin embargo, en pacientes con hepatitis vírica los corticoesteroides o los fármacos inmunosupresores pueden aumentar la carga viral, por lo que estos tratamientos deben reservarse para casos seleccionados<sup>(81)</sup>.

### TRATAMIENTO

Se desconoce la causa por la cual unos pacientes presentan remisión de la enfermedad mientras que en otros progresa. Incluso tras una aparente mejoría inicial, un cierto número de pacientes presenta recidiva. Los factores que se asocian con mal pronóstico son la edad avanzada en el momento del diagnóstico, la raza afroamericana, evolución de la enfermedad superior a 6 meses, infiltrados pulmonares, esplenomegalia, lupus pernio y el número de órganos afectados. Es importante tener en cuenta que la enfermedad puede regresar espontáneamente sin tratamiento. Por esta razón la mayoría de los protocolos incluyen un periodo inicial de observación sin tratamiento, siempre que sea posible<sup>(54)</sup>.

### Corticosteroides

En la actualidad el tratamiento de la sarcoidosis continúa siendo controvertido. Los corticoesteroides orales son el tratamiento de primera elección en la mayoría de los casos de enfermedad severa o progresiva. Sin embargo, el beneficio a largo plazo de los corticoesteroides no está del todo establecido, ya que pueden ocurrir recidivas tras la suspensión del tratamiento. Uno de los puntos clave es la decisión de tratar la enfermedad y cuándo comenzar el tratamiento. Para ello es necesario realizar una valoración cuidadosa de la actividad, extensión y severidad del proceso, de los posibles efectos secundarios así como del riesgo/beneficio<sup>(54)</sup>. Se han estudiado una serie de marcadores biológicos como posibles indicadores de actividad de la sarcoidosis, tanto en suero como en LBA. Sin embargo, no se reco-

mienda el empleo de ninguno de ellos de forma rutinaria, quizá con excepción de la ECA sérica, que refleja la carga de granulomas, y el receptor soluble de la IL-2, que refleja la actividad de las células T. La ECA sérica puede ser útil en el seguimiento del curso de la enfermedad. Sin embargo, parece que actualmente la mejor forma de valorar la actividad continúa siendo mediante los datos clínicos, como son la forma de comienzo de la enfermedad, la persistencia o el empeoramiento de los síntomas, los cambios en la radiografía de tórax, el empeoramiento de las pruebas de función pulmonar o la progresión de la afectación extrapulmonar, si existe<sup>(53)</sup>.

Hoy en día no existe consenso en cuanto a la pauta de tratamiento en la sarcoidosis. Por lo general se acepta que los corticoesteroides son efectivos en pacientes con enfermedad activa y sintomática<sup>(54)</sup>. En una revisión de varios estudios sobre el efecto de los corticoesteroides orales en la sarcoidosis pulmonar, se concluye que este tratamiento produce una mejoría de los síntomas, una disminución de los marcadores biológicos y una mejoría de la función pulmonar y de la alteración radiológica tras 3-6 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con afectación parenquimatosa<sup>(82)</sup>. Sin embargo, casi no existen datos sobre los efectos a largo plazo de los corticoesteroides en la sarcoidosis. Por lo tanto, la pregunta clave sobre si los corticoesteroides son capaces de prevenir el desarrollo a largo plazo de daño pulmonar irreversible, como fibrosis, y por lo tanto disminuir la mortalidad, permanece sin respuesta<sup>(83)</sup>.

No existe un protocolo estandarizado de tratamiento con corticoesteroides en la sarcoidosis pulmonar, sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en que por lo general los pacientes en estadio I no precisan tratamiento a no ser que tengan síntomas evidentes extrapulmonares. En pacientes sintomáticos en estadio II o III algunos autores recomiendan valorar la necesidad de tratamiento con corticoesteroides orales tras un periodo de observación de 3 a 6 meses<sup>(54)</sup> o de

6 a 12 meses<sup>(54)</sup>, según otros. Si durante o tras este período se aprecia persistencia o progresión del cuadro, se planteará iniciar un ciclo de tratamiento<sup>(54)</sup>. Sin embargo, se recomienda iniciar inmediatamente el tratamiento tras el diagnóstico en caso de síntomas severos, importante afectación funcional pulmonar o sospecha de alveolitis activa. También se debe comenzar el tratamiento de inmediato en caso de afectación de órganos vitales como el corazón o el sistema nervioso central, insuficiencia renal, fallo hepático, afectación ósea o muscular incapacitante o enfermedad ocular que no responde a tratamiento tópico<sup>(30)</sup>. Por otro lado, el tratamiento rara vez es eficaz en pacientes con estadio radiológico IV<sup>(54)</sup>. Uno de los puntos más controvertidos es la indicación o no de tratamiento en los pacientes asintomáticos con infiltrados pulmonares persistentes. Algunos trabajos han demostrado una mejoría en los parámetros de función pulmonar en este grupo de pacientes tras la terapia con corticoesteroides, mientras que otros no han demostrado una mejoría clínicamente significativa. Por ello algunos autores no recomiendan el tratamiento en estos casos<sup>(84)</sup>.

Las dosis y la duración del tratamiento varían de un centro a otro. Generalmente se utiliza una dosis inicial entre 20 y 40 mg al día de prednisona, o su equivalente, durante 1-2 meses, que posteriormente se disminuye de forma progresiva. Algunos autores emplean la pauta de días alternos. Por lo general se recomienda mantener el tratamiento durante al menos 12 meses<sup>(54,54,84)</sup>. En algunos casos seleccionados es preciso mantener el tratamiento a largo plazo, incluso durante años, con dosis bajas de prednisona en días alternos para evitar las recidivas<sup>(54)</sup>.

Existen pocos estudios sobre la eficacia de los corticoesteroides inhalados en el tratamiento de la sarcoidosis pulmonar. Sin embargo, no se ha demostrado que modifiquen las alteraciones radiológicas ni que tengan un efecto significativo sobre la función pulmonar. Únicamente se ha observado en algún estudio una ligera mejoría de los síntomas<sup>(82)</sup>. Sin

embargo, estos fármacos pueden ser útiles para controlar la tos y la hiperreactividad bronquial<sup>(54)</sup>.

### Tratamiento no esteroideo

En los pacientes con sarcoidosis pulmonar que no responden a los corticoesteroides o que presentan efectos adversos a dichos fármacos se han empleado agentes inmunosupresores, citotóxicos e inmunomoduladores. Se han obtenido respuestas favorables con metotrexato, azatioprina, leflunamida, ciclofosfamida, antimaláricos (cloroquina, hidroxiclороquina) y moduladores de las citocinas (pentoxifilina, talidomida, infliximab)<sup>(54,85)</sup>. Algunos autores emplean la talidomida y la pentoxifilina únicamente para estudios clínicos. En pacientes con enfermedad progresiva refractaria a corticoesteroides puede indicarse tratamiento con azatioprina vía oral a dosis de 100-150 mg/día o con metotrexato a dosis de 15-25 mg una vez por semana vía oral. Estos fármacos pueden utilizarse en lugar de los corticoesteroides o asociados a ellos. La hidroxiclороquina (200 mg dos veces al día) tiene una mínima toxicidad y puede tener cierto efecto como terapia adyuvante. El infliximab es un agente anti-TNF- $\alpha$  que se utiliza en casos severos refractarios a los corticoesteroides y otros fármacos alternativos<sup>(54)</sup>.

### Trasplante pulmonar

Los pacientes con sarcoidosis pulmonar severa y progresiva que no responde al tratamiento médico pueden ser candidatos a trasplante pulmonar. La decisión de cuándo indicar el trasplante es difícil ya que no existen modelos predictores de mortalidad validados<sup>(86)</sup>. Se han descrito como factores relacionados con una mayor mortalidad la HAP, la necesidad de oxigenoterapia y la raza afroamericana<sup>(67)</sup>. Baughman et al., en un estudio realizado durante 7 años sobre la evolución clínica de 479 pacientes con sarcoidosis, han detectado que la mayoría de los pacientes que murieron por fallo respiratorio tenían una FVC menor de 1,5 l<sup>(87)</sup>. Sin embargo,

muchos otros estudios no han demostrado relación entre las pruebas funcionales pulmonares y la mortalidad en pacientes con sarcoidosis pulmonar<sup>(67)</sup>. En la tabla 2 se expone una guía para la selección de pacientes candidatos para el trasplante pulmonar, incluyendo las indicaciones y contraindicaciones<sup>(88)</sup>. Recientemente se ha propuesto un sistema de puntuación que se aplica a cada paciente basado en diversas variables que incluyen pruebas de función pulmonar, datos hemodinámicos pulmonares, situación funcional y requerimiento de oxigenoterapia. Este sistema intenta valorar la urgencia del paciente para el trasplante<sup>(86)</sup>.

Para algunos autores, en pacientes con sarcoidosis la presencia de afectación severa extrapulmonar, especialmente neurológica y cardíaca, excluye la posibilidad de trasplante pulmonar<sup>(54)</sup>. La existencia de micetomas (generalmente aspergilomas), que puede ocurrir en pacientes con afectación fibroquística, se considera una contraindicación relativa para el trasplante pulmonar. Si existen aspergilomas puede darse diseminación de la infección durante el procedimiento quirúrgico. La persistencia de infección subclínica residual conlleva un alto riesgo de desarrollar infección severa e incluso letal durante el tratamiento inmunosupresor tras el trasplante. Aunque el tratamiento antifúngico previo al trasplante no elimina los micetomas, sí disminuye la población de microorganismos y por lo tanto de riesgo de infección tras el trasplante. También se recomienda el tratamiento antifúngico específico post-trasplante en pacientes con presencia o sospecha de micetomas<sup>(54,86)</sup>.

La decisión de realizar trasplante de uno o ambos pulmones o cardiopulmonar dependerá de varias circunstancias y se hará de forma individualizada. Por lo general los pacientes con afectación pulmonar y cardíaca son candidatos a trasplante cardiopulmonar. En los pacientes con micetomas en que se decida el trasplante, éste será bipulmonar siempre que existan micetomas bilaterales. El trasplante

**TABLA 2.** Guía para la selección de candidatos para trasplante pulmonar en la sarcoidosis\***Indicaciones**

- Enfermedad pulmonar en fase avanzada o enfermedad vascular pulmonar con empeoramiento funcional a pesar de tratamiento óptimo y con limitación de las expectativas de supervivencia
- Limitación funcional severa, disminución significativa de la calidad de vida
- Edad  $\leq 55$  años para trasplante pulmón-corazón,  $\leq 60$  años para trasplante bipulmonar,  $\leq 65$  años para trasplante unipulmonar

**Contraindicaciones absolutas**

- Insuficiencia renal (ClCr  $< 50$  mg/ml/min) o fallo hepático
- Enfermedad coronaria importante o insuficiencia ventricular izquierda
- Importante afectación orgánica por hipertensión, diabetes mellitus u otras enfermedades sistémicas
- Enfermedad maligna en los últimos 2-5 años, según el tipo
- Enfermedad aguda o crítica
- Trastorno psiquiátrico importante y activo
- Consumo de tabaco u otras drogas dentro de los 6 últimos meses
- Mala situación funcional con incapacidad para realizar rehabilitación pulmonar
- Peso corporal inferior al 70 % o superior al 150 % del peso ideal
- Enfermedad neuromuscular progresiva
- Positividad para VIH, HbsAg o hepatitis C con biopsia que demuestre enfermedad hepática significativa

**Contraindicaciones relativas**

- Pobre control de enfermedades como hipertensión arterial, diabetes mellitus o úlcera péptica
- Necesidad de ventilación mecánica invasora
- Presencia de aspergiloma de gran tamaño o periférico con reacción pleural significativa
- Lobectomía, pleurodesis u otro procedimiento torácico previo
- Enfermedad del colágeno activa subyacente con evidencia de afectación orgánica extrapulmonar
- Osteoporosis sintomática con fracturas previas
- Historia de falta de cumplimiento de revisiones médicas y de medicación

\* Adaptado de la cita bibliográfica 88. ClCr: aclaración de creatinina. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. HbsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B.

bipulmonar se valorará de forma individualizada en caso de micetomas unilaterales, dada la posibilidad de que existan micetomas no detectados radiológicamente en el pulmón preservado y el riesgo de desarrollar micetomas en el pulmón trasplantado. La presencia de bronquiectasias bilaterales se considera indicación de trasplante bipulmonar. Sin embargo, en la mayoría de pacientes con sarcoido-

sis pulmonar avanzada está indicado el trasplante unipulmonar<sup>(34,86)</sup>.

Se han publicado múltiples casos de recurrencia de sarcoidosis en los pulmones trasplantados. Mientras que en algunos casos este hecho se asocia a deterioro clínico, en otros no conlleva significación clínica y por lo general parece que no contribuye a incrementar la morbimortalidad<sup>(86)</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Baughman RP, Lower EE, Du Bois RM. *Lancet*. 2005; 361: 1111-8.
2. Thomas P, Hunninghake G. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135: 747-60.
3. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J*. 2001; 18: 56S-68S.
4. Morera Prat J. Sarcoidosis y otras granulomatosis. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchis Aldás J, eds. Madrid: Grupo Aula Médica SL; 2005. p. 1165-79.
5. Thomeer M, Demedts M, Wuyts W. Epidemiology of sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005; 32: 13-22.
6. Mañá Rey J. Sarcoidosis. En: Farreras Valentí P, ed. Medicina interna. Madrid: Elsevier; 2006. p. 1133-6.
7. Cristal RG. Sarcoidosis. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. Harrison. Principios de medicina interna. p. 2219-26.
8. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1999; 14: 735-7.
9. Newman LS. Aetiologies of sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005; 32: 23-48.
10. Schürman M, Lympany PA, Reichel P, Müller-Myhsok B, Wurm K, Schlaak M, et al. Familiar sarcoidosis is linked to the major histocompatibility complex region. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 861-4.
11. Moller DR, Chen ES. What causes sarcoidosis? *Curr Opin Pulm Med*. 2004; 8: 429-34.
12. Mangiapan G, Hance AJ. Mycobacteria and sarcoidosis: an overview and summary of recent molecular biological data. *Sarcoidosis*. 1995; 12: 20-37.
13. Mitchell IC, Turk JL, Mitchell DN. Detection of mycobacterial mRNA in sarcoidosis with liquid-phase hybridisation. *Lancet*. 1992; 339: 1015-7.
14. Saboor SA, Johnson NM, McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet*. 1992; 339: 1012-5.
15. Bocart D, Lecossier D, De Lassence A, Valeyre D, Batasté JP, Hance AJ. A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 1142-8.
16. Richter E, Greinert U, Kirsten D, Rüscher-Gerdes S, Schlüter C, Duchrow M, Galle J, et al. Assessment of mycobacterial DNA in cells and tissues of mycobacterial and sarcoid lesions. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153: 375-80.
17. Vokurka M, Lecossier D, du Bois RM, Wallaert B, Kambouchner M, Tazi A, Hance AJ. Absence of DNA from mycobacteria of the M. tuberculosis complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 1000-3.
18. Wilsher ML, Menzies RE, Croxson MC. Mycobacterium tuberculosis DNA in tissues affected by sarcoidosis. *Thorax*. 1998; 53: 871-4.
19. Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet*. 1999; 354: 120-3.
20. Almenoff PL, Johnson A, Lesser M, Mattman LH. Growth of acid-fast L forms from the blood of patients with sarcoidosis. *Thorax*. 1996; 51: 530-3.
21. Brown ST, Brett I, Almenoff P, Lesser M, Terrin M, Teirstein AS, et al. Recovery of cell-wall deficient organisms from blood does not distinguish between patients with sarcoidosis and control subjects. *Chest*. 2003; 123: 413-7.
22. Planck A, Eklund A, Grunewald J, Vene S. No serological evidence of Rickettsia Helvetica infection in Scandinavian sarcoidosis patients. *Eur Respir J*. 2004; 24: 811-3.
23. Burke WM, Keoh A, Maloney P, Delprado W, Bryant DH, Spratt P. Transmission of sarcoidosis via cardiac transplantation. *Lancet*. 1990; 336: 1579.
24. Heyll A, Meckenstock G, Aul C, Söhngen D, Borchard F, Hadding U, et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1994; 14: 161-4.
25. Bhagat R, Rizzieri DA, Vredenburgh JJ, Chao NJ, Folz RJ. Pulmonary sarcoidosis following stem cell transplantation: is it more than a chance occurrence? *Chest*. 2004; 126: 642-4.
26. Di Alberti L, Piattelli A, Artese L, Favia G, Patel S, Saunders N, et al. Human herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues. *Lancet*. 1997; 350: 1655-61.
27. Belec L, Mohamed AS, Lechapt-Zalcman E, Authier FJ, Lange F, Gherardi RK. Lack of HHV-8 DNA sequences in sarcoid tissues of French patients. *Chest*. 1998; 114: 948-9.
28. Maeda H, Niimi T, Sato S, Kawaguchi H, Sugiyama Y, Mori S, et al. Human herpesvirus 8 is not

- associated with sarcoidosis in Japanese patients. *Chest*. 2000; 118: 923-7.
29. Segado Soriano A, Sánchez Osuna L, Bioque Rivera JC. Enfermedad pulmonar difusa II: sarcoidosis. Alveolitis alérgica extrínseca. Neumonía organizada criptogenética. En: Soto Campos JG, ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología*. Madrid: Ergon; 2005. p. 373-85.
  30. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 736-55.
  31. Lynch JP III, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 1997; 18: 755-85.
  32. Drent M, Wirnsberger RM, De Vries J. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1999; 13: 718-22.
  33. Costabel U, Guzmán J, Drent M. Diagnostic approach to sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005; 32: 259-64.
  34. Wasfi Y, Newman LS. Sarcoidosis. En: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, eds. *Murray and Nadel's textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1634-55.
  35. Reich JM. Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. *Chest*. 2002; 121: 32-9.
  36. Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis mortality in the United States 1979-1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Med*. 1996; 100: 423-7.
  37. Miller BH, Rosado de Christenson ML, Page McAdams H, Fishback NF. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 1995; 15: 421-37.
  38. Koyama T, Ueda H, Togashi K, et al. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *RadioGraphics*. 2004; 24: 87-104.
  39. Heitzman ER. Sarcoidosis. En: *The lung: radiologic-pathologic correlations*. St Louis: CV Mosby; 1984. p. 294-310.
  40. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. Enfermedades caracterizadas primariamente por opacidades nodulares o reticulonodulares. En: *Alta resolución del pulmón*. Madrid: Marbán libros SL; 2003. p. 259-354.
  41. Subramanian I, Flaherty K, Martínez F. Pulmonary function testing in sarcoidosis. En: Baughman RP, ed. *Sarcoidosis*. Nueva York: Taylor and Francis Group; 2006. p. 415-33.
  42. Alhamad EH, Lynch JP III, Martínez FJ. Pulmonary function tests in interstitial lung disease: what role do they have? *Clin Chest Med*. 2001; 22: 715-50.
  43. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, Jailet H, Battești JP, Brauner MW. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 174: 1751-7.
  44. Miller A, Brown LK, Sloane MF, Bhuptani A, Teirstein AS. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest*. 1995; 107: 323-9.
  45. Harrison BD, Shaylor JM, Stokes TC, Wilkes AR. Airflow limitation in sarcoidosis: a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med*. 1991; 85: 59-64.
  46. Gleeson FV, Trail ZC, Hansell DM. Evidence of expiratory CT scans of small-airway obstruction in sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1996; 166: 1052-4.
  47. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J*. 1993; 6: 349-53.
  48. Benatar SR, Clark TJ. Pulmonary function in a case of endobronchial sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1974; 110: 490-6.
  49. Mihailovic-Vucinic V, Zugic V, Videnovic-Ivanov J. New observations on pulmonary function changes in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2003; 9: 436-41.
  50. Barros WG, Neder JA, Pereira CA, Nery LE. Clinical, radiographic and functional predictors of pulmonary gas exchange impairment at moderate exercise in patients with sarcoidosis. *Respiration*. 2004; 71: 367-73.
  51. Karetzky M, McDonough M. Exercise and resting pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1996; 13: 43-9.
  52. Lamberto C, Nunes H, Le Toumelin P, Duperron F, Valeyre D, Clerici C. Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis: relation to exercise gas exchange. *Chest*. 2004; 125: 2061-8.

53. Medinger AE, Khouri S, Rohatgi PK. Sarcoidosis: the value of exercise testing. *Chest*. 2001; 120: 93-101.
54. Lynch JP III, Ling Ma Y, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007; 28: 53-74.
55. Winterbauer RH, Hutchinson JF. Use of pulmonary function tests in the management of sarcoidosis. *Chest*. 1980; 78: 640-7.
56. Rothkrantz-Kos S, Van Diejjen-Visser MP, Mulder PG, Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clin Chem*. 2003; 49: 1510-7.
57. Grutters JC, Fellrath JM, Mulder L, Janssen R, Van den Bosch JM, Van Velzen-Blad H. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis: a clinical evaluation. *Chest*. 2003; 124: 186-95.
58. Drent M, De Vries J, Lenters M, et al. Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRTC. *Eur Radiol*. 2003; 13: 2462-71.
59. Mañá J, Van Kroonenburgh M. Clinical usefulness of nuclear imaging techniques in sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005; 32: 284-300.
60. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, et al. Focal uptake of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1538-43.
61. Brudin LH, Valind SO, Rhodes CG, et al. Fluorine-18 deoxyglucose uptake in sarcoidosis measured with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1994; 21: 297-305.
62. Armstrong JR, Radke JR, Kvale PA, et al. Endoscopic findings in sarcoidosis. *Am Otol*. 1981; 90: 339-434.
63. Khoo KL, Ho KY, Nilsson B, Lim TK. EUS-guided FNA immediately after unrevealing transbronchial needle aspiration in the evaluation of mediastinal lymphadenopathy: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63: 215-20.
64. Costabel U, Guzman J, Albera A, Baughman RP. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. En: Baughman RP, ed. *Sarcoidosis*. New York: Taylor and Francis Group; 2006. p. 399-414.
65. Barst RJ, Ratner SJ. Sarcoidosis and reactive pulmonary hypertension. *Arch Intern Med*. 1985; 145: 2112-4.
66. Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax*. 2006; 61: 68-74.
67. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest*. 2003; 124: 922-8.
68. Narayan D, Brown L, Thayer JO. Surgical management of superior vena caval syndrome in sarcoidosis. *Ann Thorac Surg*. 1998; 66: 946-8.
69. Liebow AA. The J. Burns Amberson lecture: pulmonary angitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis*. 1973; 108: 1-18.
70. Quaden C, Tillie-Leblond I, Delobbe A, et al. Necrotising sarcoid granulomatosis: clinical, functional, endoscopic and radiographical evaluations. *Eur Respir J*. 2005; 26: 778-85.
71. Udawadia ZF, Pilling JR, Jenkins PF, Harrison BD. Bronchoscopic and bronchographic findings in 12 patients with sarcoidosis and severe or progressive airways obstruction. *Thorax*. 1990; 45: 272-5.
72. Fouty BW, Pomeranz M, Thigpen TP, Martin RJ. Dilatation of bronchial stenoses due to sarcoidosis using a flexible fiberoptic bronchoscope. *Chest*. 1994; 106: 677-80.
73. Soskel NT, Sharma OP. Pleural involvement in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6: 455-68.
74. Szwarcberg JB, Glajchen N, Teirstein AS. Pleural involvement in chronic sarcoidosis detected by thoracic CT scanning. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2005; 22: 58-62.
75. Loughney E, Higgins BG. Pleural sarcoidosis: a rare presentation. *Thorax*. 1997; 52: 200-1.
76. Jarman PR, Whyte MK, Sabroe I, Hughes JM. Sarcoidosis presenting with chylothorax. *Thorax*. 1995; 50: 1324-5.
77. Tomlinson JR, Sahn SA. Aspergilloma in sarcoid and tuberculosis. *Chest*. 1987; 92: 505-8.
78. Wollschlager C, Khan F. Aspergillomas complicating sarcoidosis: a prospective study in 100 patients. *Chest*. 1984; 86: 585-8.
79. Haramati LB, Lee G, Singh A, Molina PL, White CS. Newly diagnosed pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients. *Radiology*. 2001; 218: 242-6.
80. Trevenzoli M, Cattelan AM, Marino F, Marchioro U, Cadrobbi P. Sarcoidosis and HIV infection: a case report and a review of the literature. *Postgrad Med J*. 2003; 79: 535-8.
81. Goldberg HJ, Fiedler D, Webb A, Jagirdar J, Hoyumpa AM, Peters J. Sarcoidosis after treatment with interferon-alpha: a case series

- and review of the literature. *Respir Med.* 2006; 100 (11): 2063-8. Epub 2006 May 3. Review.
82. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA.* 2002; 287: 1301-7.
  83. Grutters JC, Van den Bosch JMM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2006; 28: 627-36.
  84. Baughman RP, Lower EE. Therapy for sarcoidosis. *Eur Respir Mon.* 2005; 32: 301-15.
  85. Baughman RP, Lower EE. Novel therapies for sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28: 128-33.
  86. Shah L. Lung transplantation in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28: 134-40.
  87. Baughman RP, Winger DB, Bowen EH, Lower EE. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1997; 14: 154-8.
  88. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 335-9.

# EOSINOFILIAS PULMONARES

*María Jesús Linares Asensio, Mercedes García-Salmones Martín,  
José María Oliver Goldaracena*

## RESUMEN

La eosinofilia pulmonar (EP) agrupa a distintas enfermedades que comparten la presencia de infiltrados pulmonares y eosinofilia sanguínea o pulmonar en algún momento de su evolución. Debido a que son un grupo heterogéneo y que la función del eosinófilo es diferente en las distintas entidades, se han hecho múltiples clasificaciones, pero no existe una clasificación óptima aceptada de forma universal. Allen y Davis, en 1994, las dividió en aquellas en las que se piensa que el eosinófilo es parte consistente y fundamental de la inflamación pulmonar y tiene importancia patogénica, y las que asocian eosinofilia de forma más infrecuente y variable. La eosinofilia es anormal si supera los 350 eosinófilos/ $\mu$ l en sangre periférica o el 5% del porcentaje en el lavado broncoalveolar (LBA). La eosinofilia sanguínea no asegura una afectación pulmonar y la afectación pulmonar eosinofílica no siempre se acompaña de una eosinofilia sanguínea. El diagnóstico de las EP se basará en un cuadro clínico-radiológico compatible siendo el LBA una de las pruebas más útiles sin necesidad de confirmación histológica en la mayoría de los casos. Un cuadro clínico-radiológico típico con eosinofilia en el LBA y eosinofilia sanguínea (más frecuente) o no, y una respuesta precoz al tratamiento corticoesteroide, excluyendo otras causas de eosinofilia, es suficiente para el diagnóstico de la neumonía eosinófila crónica (NEC) sin necesidad de confirmación histopatológica. En los casos dudosos o atípicos será necesaria la biopsia pulmonar. En un fracaso respiratorio agudo acompañado de infiltrados pulmonares no explicados, y dado que los esteroides pueden salvar la vida del paciente, debe considerarse

siempre la neumonía eosinófila aguda (NEA) en el diagnóstico diferencial y realizarse un LBA lo antes posible si se sospecha el diagnóstico, debido a la presentación clínica tan poco específica y la ausencia de eosinofilia en sangre periférica. La asociación de asma, rinitis o sinusitis y eosinofilia periférica acompañada de lesiones cutáneas o neuropatía debe sugerir un síndrome de Churg-Strauss (SCS). Se requiere la presencia de vasculitis pero, en ausencia de ella, la positividad de c-ANCA ayuda a apoyar el diagnóstico. El diagnóstico de las eosinofilias pulmonares idiopáticas más frecuentes (NEC, NEA y síndrome de Löeffler) no es definitivo hasta la exclusión del resto de posibles causas conocidas de eosinofilia pulmonar. La historia clínica y las determinaciones analíticas deberán excluir intencionadamente que la eosinofilia sea secundaria a fármacos, parásitos o enfermedades sistémicas como las vasculitis, colagenosis o enfermedad maligna. Los corticoides permanecen como el principal tratamiento de muchas de las EP; en las EP secundarias a fármacos la retirada del mismo será el tratamiento fundamental, y en las EP por parásitos el tratamiento es el específico para cada uno no siendo necesarios generalmente los corticoides.

## INTRODUCCIÓN

La eosinofilia pulmonar (EP) es un grupo heterogéneo de entidades clínicas poco relacionadas entre sí (1-2% de los pacientes neumológicos), que comparten la presencia de infiltrados pulmonares y un aumento del número de eosinófilos en sangre periférica y/o tejido pulmonar en algún momento de su evolución<sup>(1-3)</sup>. Algunas afectan sobre todo a las vías aéreas, mientras que otras son parenquima-

**TABLA 1.** Clasificación de las EP (Schatz, 1981). IPE: infiltrados pulmonares con eosinofilia

**1. Enfermedades en las que el IPE es un componente mayor**

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
- Neumonía eosinófila crónica
- Fármacos
- Síndrome hipereosinofílico idiopático
- Parásitos
- Vasculitis (Churg-Strauss)

**2. Enfermedades con el IPE infrecuente y menor**

- Infecciones: tuberculosis, brucela y bacterias
- Hongos
- Neoplasias
- Inmunológicas: sarcoidosis, artritis reumatoide

**3. IPE sin las características de los grupos previos mencionados**

*EP: eosinofiliias pulmonares.*

tosas o mixtas<sup>(4)</sup>. En estas entidades la presencia de eosinófilos es fundamental y puede ser un marcador muy útil para el diagnóstico, aunque pueden caracterizarse por la presencia de otras células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos y linfocitos) que también serán las responsables de la lesión pulmonar<sup>(4,5)</sup>. La presencia de eosinófilos no establece una relación causa-efecto. En algunos casos el eosinófilo es meramente parte del proceso inflamatorio y puede incluso estar presente para proteger el tejido huésped mientras que en otros casos el eosinófilo parece estar directamente relacionado con el daño tisular<sup>(6)</sup>.

Los corticoesteroides permanecen como el principal tratamiento de muchas de las EP. El mecanismo en estas enfermedades es complejo. Los corticoides conducen a un secues-

tro de eosinófilos rápido y reversible dentro del compartimento vascular y pueden bloquear también la producción de eosinófilos por la médula ósea. La adherencia de los eosinófilos, como la quimiotaxis puede también ser inhibida por los corticoides<sup>(7)</sup>. La supervivencia de los eosinófilos puede prolongarse por un número de citoquinas producidas por los linfocitos T por la vía de la inhibición de la apoptosis (muerte celular programada). Los corticoides pueden alterar los efectos de estas citoquinas y por tanto reducir la supervivencia del eosinófilo<sup>(4,8)</sup>.

**CLASIFICACIÓN**

Se han hecho muchos intentos para crear una clasificación clínica útil. Crofton et al., en 1952, propusieron la primera de todas basada en 5 síndromes que asociaban infiltrados pulmonares con eosinofilia periférica<sup>(9)</sup>: 1) EP simple (síndrome de Löeffler); 2) EP prolongada, posteriormente denominada neumonía eosinófila crónica (NEC) por Carrington et al. en 1969<sup>(10)</sup>; 3) EP asociada a asma; 4) EP tropical; y 5) EP con panarteritis nudosa. Éstos son los denominados síndromes de infiltrados pulmonares con eosinofilia o *síndrome IPE*, término que fue acuñado por Reeder y Goodrich<sup>(11)</sup>. Schatz et al, en 1981, propusieron una nueva clasificación basada también en el *síndrome IPE*, según éste fuera un componente mayor o menor<sup>(12)</sup> (Tabla 1). Aunque en la actualidad no hay una clasificación universalmente aceptada u óptima, nosotros nos basaremos en la que propusieron Allen y Davis en 1994<sup>(4)</sup> distinguiendo dos grupos; uno de 10 enfermedades en las cuales se cree que el eosinófilo es parte consistente y fundamental de la inflamación pulmonar y tiene importancia patogénica, además de ser parte de la definición en la mayoría de ellas, y un segundo grupo que asocia eosinofilia de forma más infrecuente y variable (Tabla 2). Una mejor comprensión del papel de las citoquinas y de otros factores que controlan el tráfico eosinófilo en el pulmón podrá permitir en el futuro una clasificación definitiva de estas enfermedades<sup>(4)</sup>.

**TABLA 2.** Clasificación de las EP (Allen, 1994)**Principales enfermedades pulmonares con eosinofilia**

- Eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Löffler)
- Neumonía eosinófila crónica
- Neumonía eosinófila aguda
- Asma
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Síndrome hipereosinófilo idiopático
- Infecciones por parásitos
- Reacción a fármacos
- Granulomatosis broncocéntrica

**Otras enfermedades pulmonares asociadas con eosinofilia**

- Fibrosis pulmonar idiopática
- Granuloma eosinófilo
- Sarcoidosis
- Neumonitis por hipersensibilidad
- BONO
- Colagenosis
- Vasculitis (PAN, Wegener)
- Enfermedades malignas
- Enfermedades por hongos o protozoos
- Colitis ulcerosa
- Tuberculosis

EP: eosinofiliias pulmonares.

**APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA**

Las tres definiciones posibles de EP son:

1. Infiltrados pulmonares y eosinofilia en sangre periférica, o el llamado síndrome IPE<sup>(9,12)</sup>. La cifra de eosinófilos en sangre periférica normal se encuentra entre 50 y 250 eosinófilos/ $\mu$ l, considerándose que un paciente presenta eosinofilia a partir de 350/ $\mu$ l<sup>(4,15)</sup>. Es preferible el valor absoluto al porcentaje de eosinófilos.
2. Eosinofilia en el LBA<sup>(4)</sup>. Esta técnica es segura, mínimamente invasiva y puede ser rea-

lizada en varios momentos del curso de una enfermedad para valorar la respuesta al tratamiento. La eosinofilia en el LBA se define como un incremento en su porcentaje más que un aumento en el número absoluto. Este hallazgo se correlaciona con la presencia de eosinofilia en el tejido pulmonar<sup>(14)</sup>. El LBA contiene pocos eosinófilos y el porcentaje normal no supera normalmente el 5%. En pacientes sanos es menor del 1%<sup>(15,16)</sup>. Un porcentaje de eosinófilos  $\geq$  5% en el LBA se observó en aproximadamente el 5% de los pacientes y fue más frecuentemente asociado a enfermedades pulmonares intersticiales, neumonía por *P. carinii* asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neumonías eosinofílicas idiopáticas y enfermedad pulmonar por fármacos<sup>(17)</sup>. En el síndrome de distrés respiratorio y en la neumonía bacteriana los eosinófilos están virtualmente ausentes en el LBA<sup>(17)</sup>.

3. Presencia de eosinofilia en el tejido pulmonar obtenido por biopsia transbronquial (BTB) o biopsia pulmonar (BP)<sup>(4)</sup>. Aunque la biopsia pulmonar abierta permanece siendo la "prueba oro", ésta no es necesaria en la mayoría de los casos, en los que el diagnóstico y el tratamiento se basan en los criterios clínicos, sin la necesidad de un procedimiento diagnóstico quirúrgico, a no ser que sean casos dudosos o atípicos<sup>(4)</sup>. La BTB evita la necesidad de la BP aunque representa sólo una muy pequeña cantidad de tejido alveolar y poca o ninguna cantidad de tejido vascular. Sin embargo el aumento de eosinófilos puede demostrarse en la BTB de los pacientes con algunos tipos de EP.

La mejor información clínica se deriva de una buena historia clínica dirigida y de la exploración física. Se valorará la ingestión o inhalación de fármacos previos a la enfermedad, consumo de drogas ilegales y la existencia de viajes recientes o pasados a zonas con parasitosis endémicas; el contacto con animales como gatos o perros puede sugerir infección

por *Ancylostoma* y *Toxocara*. También se investigarán los antecedentes de asma o atopia (frecuentes en NEC, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), granulomatosis broncocéntrica y SCS), los riesgos para el VIH y los síntomas o signos sistémicos que sugieran vasculitis, colagenosis o enfermedad maligna. La presentación de los síntomas de forma aguda o crónica y la duración y severidad de los mismos, son muy importantes también para orientar el diagnóstico. Aunque la eosinofilia sanguínea no asegura una afectación pulmonar, y la afectación pulmonar eosinofílica no siempre se acompaña de eosinofilia sanguínea, la determinación de eosinófilos en sangre es fundamental, orientando a EP simple, NEC, ABPA, SCS, EP por parásitos, por algunas drogas, infecciones fúngicas y el SHE. Por otra parte, enfermedades como la granulomatosis de células de Langerhans, la NEA, la neumonía por *P. carinii* y algunas enfermedades pulmonares inducidas por drogas, pueden tener eosinofilia pulmonar aumentada sin eosinofilia en sangre periférica<sup>(4)</sup>. Las determinaciones séricas dependerán de la sospecha diagnóstica e incluyen IgE, precipitinas a *Aspergillus* u otros, perfil inmunológico para colagenosis y vasculitis, y determinación de parásitos en heces (en varias muestras y en varias ocasiones). La negatividad de estos últimos no excluye su diagnóstico, ya que parásitos como el *Ascaris* y el *Strongyloides* pueden causar eosinofilia pulmonar semanas antes de que puedan determinarse los huevos en heces y otros no pueden ser diagnosticados por examen de las mismas, como son el caso de *Toxocara canis* y las filarias *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*, siendo el diagnóstico por serología. También la serología será útil si se sospecha *Strongyloides* y no puede hallarse en las heces. Las pruebas de función respiratoria, además de confirmar alteración ventilatoria obstructiva (asma, ABPA, síndrome de Churg-Strauss) o restrictiva (NEA, NEC, EP tropical, broquiolitis obliterante con neumonía organizada [BONO] y enfermedades intersticiales), serán útiles para el seguimiento. El LBA mediante

broncoscopia es la prueba de gran utilidad para confirmar la afectación eosinofílica, sobre todo en los que presenten eosinofilia en sangre periférica; en aquellos sin ella, el LBA puede ser la primera o única pista de una enfermedad pulmonar eosinofílica. La eosinofilia en LBA es anormal a partir del 5%. Un porcentaje muy elevado, especialmente superior al 20%, sugiere el diagnóstico de las neumonías eosinofílicas idiopáticas (NEA, NEC, y síndrome de Löffler) el SCS, el SHE y las secundarias a fármacos o parásitos. El examen microbiológico del LBA puede establecer el diagnóstico de infección por *Strongyloides*, *Ascaris*, coccidioidomicosis, neumonía por *P. carinii* y neumonía por *Aspergillus*, identificando estos organismos en el LBA; asimismo, el examen citológico puede establecer malignidad, y puede ser diagnóstico en varias enfermedades intersticiales<sup>(18)</sup>. Por último, la biopsia pulmonar abierta no será necesaria la mayoría de las veces, aunque se deberá realizar en casos atípicos o dudosos y puede ser imprescindible para confirmar enfermedades como la granulomatosis broncocéntrica, el síndrome de Churg-Strauss y algunas enfermedades pulmonares intersticiales difusas, y debe evitarse si existe una afectación extrapulmonar más accesible<sup>(4,17)</sup>. El diagnóstico de NEC se realizará si existe un cuadro clínico-radiológico compatible y la respuesta a los corticoides es rápida y completa y en general no requiere biopsia. Asimismo, la NEA normalmente tampoco precisa biopsia para su confirmación a menos que la historia clínica sugiera una infección fúngica y exista contraindicación para un ensayo con corticoesteroides<sup>(4)</sup>. La figura 1 representa un esquema de aproximación diagnóstica.

## PRINCIPALES ENFERMEDADES PULMONARES CON EOSINOFILIA

### Eosinofilia pulmonar simple

La EP simple fue originalmente descrita en 1932 por Löffler (síndrome de Löffler). Se caracteriza por la presencia de infiltrados pulmonares migratorios acompañados de eosinofilia

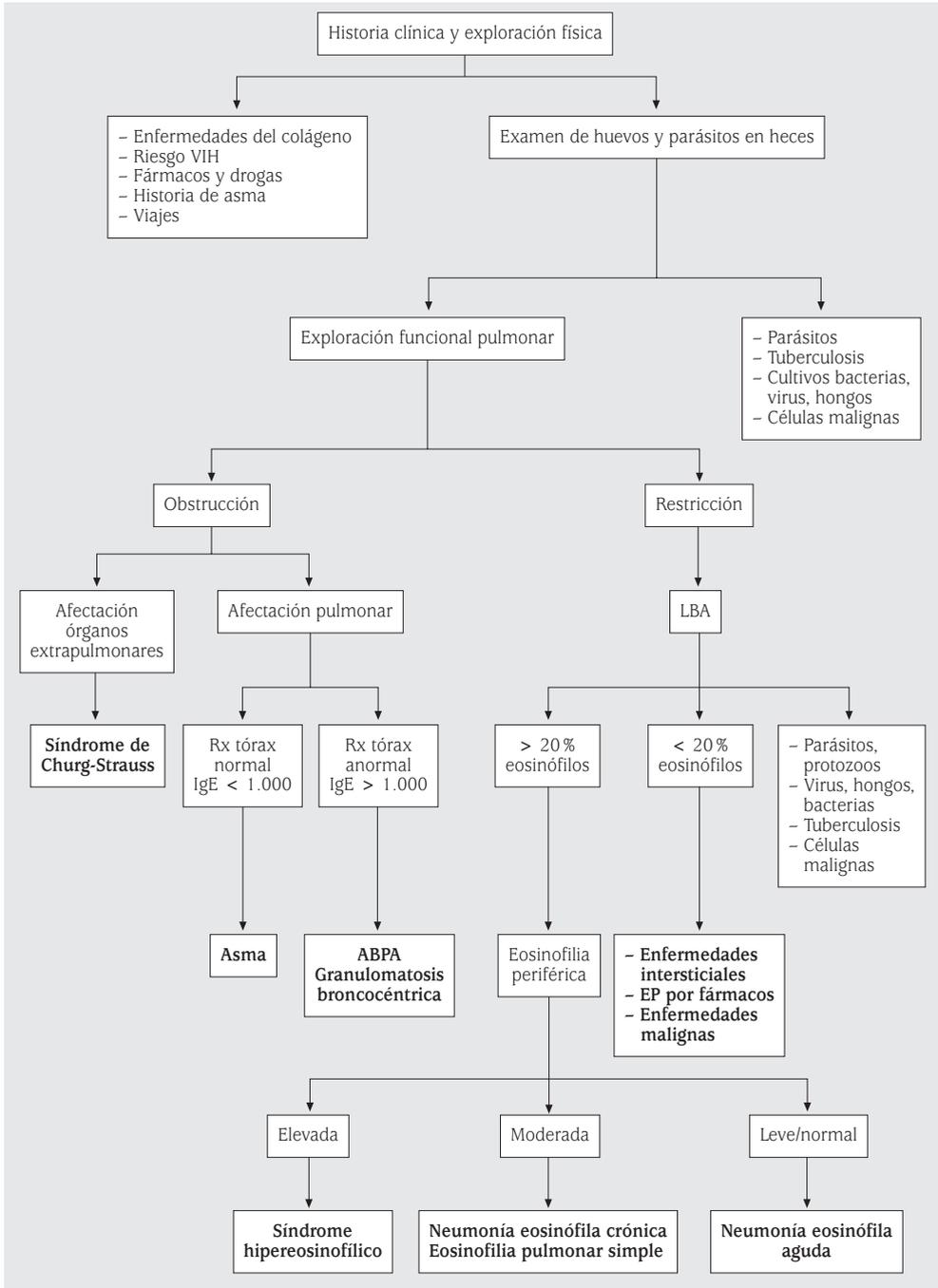


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico.

en sangre periférica y síntomas respiratorios mínimos (malestar, fiebre y tos) o ausentes. La

radiografía simple de tórax muestra infiltrados, unilaterales o bilaterales, transitorios, migra-

torios, no segmentarios, normalmente con un patrón mixto alveolo-intersticial, de tamaño variable y de distribución periférica con una base pleural.

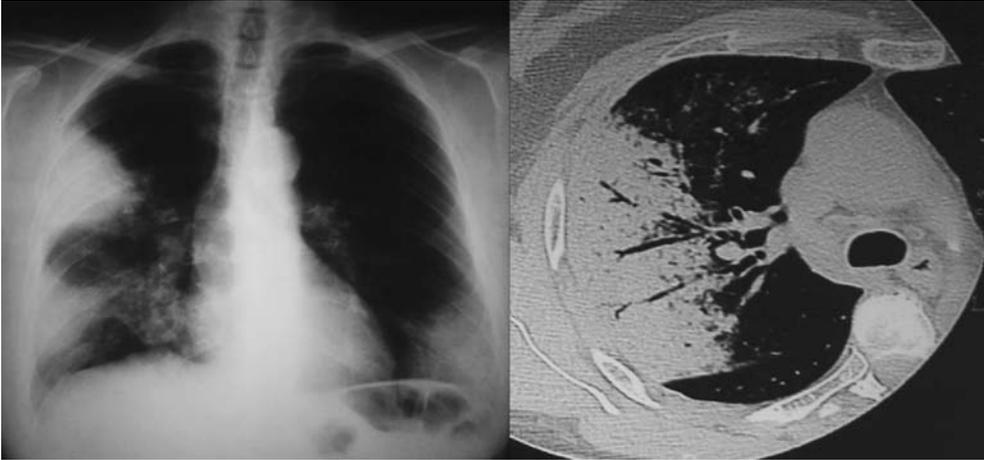
En un tercio de los casos no existe una causa evidente y el resto se ha atribuido a fármacos o parásitos, por lo que es precisa una búsqueda cuidadosa de estas posibles etiologías, ya que EP simple debería interpretarse como un signo de posible enfermedad subyacente<sup>(4)</sup>. Su pronóstico es excelente y la norma es que tanto la eosinofilia como los infiltrados suelen resolverse completamente de forma espontánea, en aproximadamente un mes; en raras ocasiones precisa tratamiento con corticoesteroides por su gravedad<sup>(1,2,4,19)</sup>.

### Neumonía eosinófila crónica

Aunque infrecuente, es la mejor caracterizada de los "síndromes de neumonía eosinófila idiopática". Christoforidis la describió por primera vez en 1960<sup>(20)</sup>, pero fue Carrington et al. quienes la definieron de forma detallada como una entidad distinta por primera vez en 1969<sup>(10)</sup>. Es una enfermedad rara, de etiología desconocida y, al contrario que la EP simple, potencialmente grave y que requiere un tratamiento específico, aunque el pronóstico en general es bueno. Es una enfermedad sin claro componente hereditario<sup>(4)</sup> que afecta predominantemente a mujeres atópicas (relación 2:1) de mediana edad, con un pico en la 5ª década de la vida<sup>(4,10,21-23)</sup> y, aunque puede darse en individuos de cualquier edad y sexo, es raro en niños y adolescentes<sup>(21,24)</sup>. Debido a que la mayoría de casos publicados de NEC no eran fumadores<sup>(21-23)</sup> y, aunque la explicación a la baja proporción de fumadores no está clara, algunos han sugerido que fumar podría tener un efecto inmunomodulador que pudiera prevenir la aparición de la NEC<sup>(23)</sup>.

El inicio de los síntomas suele ser subagudo o crónico con un tiempo medio antes del diagnóstico entre 4 y 7 meses<sup>(10,21,23)</sup>, aunque también puede ser de presentación aguda (inferior a 2 semanas)<sup>(14)</sup>. Los síntomas más comunes son los respiratorios inespecíficos

(tos seca, disnea), la fiebre y el síndrome constitucional, con pérdida de peso a veces muy marcada; menos frecuentes son la expectoración, la sudoración nocturna y el malestar general. La hemoptisis y el dolor torácico son raros. En la exploración física pueden existir crepitantes o sibilancias (sobre todo en pacientes con asma)<sup>(10,21,23)</sup>. Los síntomas extrapulmonares como artralgias, hipertransaminasemia, pericarditis y púrpura cutánea, entre otros, han sido ocasionalmente publicados<sup>(23,25)</sup> y se deben considerar "una rareza en una enfermedad rara", lo que debe hacer reconsiderar el diagnóstico<sup>(23)</sup>. El fracaso respiratorio que requiere ventilación mecánica sólo ha sido publicado en ocasiones, normalmente en casos rápidamente progresivos y con retraso en el diagnóstico<sup>(26-28)</sup>. Existe una historia de atopía en aproximadamente 2/3 de los casos; el asma y la rinitis alérgica se encuentran presentes en más del 50% de los casos. El asma puede preceder, con un tiempo variable de varios años, coexistir, o iniciarse después del diagnóstico de la NEC<sup>(10,21-23)</sup>. La eosinofilia en sangre periférica se observa en más del 85%<sup>(21,23)</sup> de los casos y en esputo en el 50%. La IgE está elevada en sangre en el 50-66% de los pacientes, con niveles inferiores a 1.000 kU/l en la mayoría de los pacientes<sup>(21,23)</sup>. Se puede ver la presencia de inmunocomplejos circulantes y factor reumatoide positivo, lo que sugiere un mecanismo inmunopatogénico<sup>(22,23)</sup>. También pueden existir trombocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación. Las pruebas funcionales respiratorias de los pacientes con NEC pueden ser normales en las formas leves pero la mayoría de los pacientes presentan al diagnóstico alteración ventilatoria restrictiva con disminución de difusión, hipoxemia y aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno<sup>(4,21,23,29)</sup>, aunque también pueden mostrar un patrón obstructivo, incluso hasta el 50% de los casos<sup>(23)</sup>, especialmente los pacientes con historia previa de asma, los fumadores o con bronquiolitis asociada. En el curso de la enfermedad, la pruebas de función respiratoria pueden normalizarse mientras que



**FIGURA 2.** Neumonía eosinófila crónica. Rx tórax muestra infiltrados bilaterales y periféricos. Una TAC tórax confirma la afectación periférica.

el desarrollo de un patrón obstructivo también es común e incluso en ausencia de signos de recaída clínica o radiológica, teniendo mayor riesgo de presentarla los pacientes con mayor eosinofilia en el LBA al inicio de la enfermedad<sup>(29)</sup>. Algunos autores concluyen que el patrón obstructivo, en el momento del diagnóstico y durante el curso de la enfermedad, presentes incluso en pacientes sin historia de asma previa, demuestra que la NEC no es una enfermedad meramente alveolo-intersticial sino también de las vías aéreas, idea que concuerda con el hallazgo de infiltración eosinofílica en la submucosa bronquial de pacientes con NEC<sup>(23)</sup>.

La radiografía de tórax muestra en la mayoría de los casos<sup>(21,30)</sup> infiltrados pulmonares periféricos (Fig. 2) en los dos tercios superiores de los campos pulmonares y a menudo son bilaterales<sup>(21,23)</sup>, aunque pueden ser unilaterales hasta en el 50%<sup>(22)</sup> de los casos. Los infiltrados densos, bilaterales, progresivos, no segmentarios, homogéneos y extensos, de predominio axilar (“bolsillos axilares”), más frecuentes en lóbulos superiores y que han sido comparados con el negativo fotográfico del edema pulmonar, virtualmente diagnóstico en la NEC para algunos autores<sup>(31)</sup>, sólo se observan en un 25% de los casos<sup>(21)</sup> y

no es patognomónico, pues ha sido descrito también en la BONO<sup>(32)</sup>, sarcoidosis<sup>(33)</sup> o reacción a fármacos<sup>(34)</sup>. Los nódulos cavitados, atelectasias o derrame pleural son infrecuentes; en algún caso la radiografía de tórax puede ser normal. La tomografía axial computarizada (TAC) es de gran utilidad en estos casos atípicos, y casi siempre identifica el predominio periférico de los infiltrados y muestra un patrón en vidrio deslustrado sin clara consolidación, que puede pasar desapercibido en la radiografía de tórax<sup>(21)</sup>. Puede haber adenopatías mediastínicas de forma variable en el 17 al 50% de los casos<sup>(22,35)</sup>. Sheehan et al. publicaron un caso inusual cuya radiografía mostraba consolidaciones bilaterales y simétricas en los segmentos basales de los lóbulos inferiores con migración simétrica ascendente en el curso de la enfermedad, característica observada en la BONO<sup>(36)</sup>.

Tanto los estudios histológicos como los del LBA implican a los eosinófilos en la patogénesis de esta enfermedad. El análisis del LBA en los segmentos afectados muestra un porcentaje de eosinófilos elevados en la fase aguda superiores al 25%, que se normalizan tras el tratamiento con corticosteroides<sup>(21,23)</sup>. Los porcentajes de linfocitos y neutrófilos pueden ser normales o mínimamente elevados. Hallar un

**TABLA 3.** Criterios diagnósticos de la neumonía eosinófila aguda

- Enfermedad febril y aguda < 1 mes (especialmente duración < 5-7 días)
- Insuficiencia respiratoria hipoxémica
- Infiltrados difusos alveolares o mixtos
- Eosinofilia en el LBA\* > 25 %
- Exclusión de infecciones acompañantes (hongos, parásitos y otras)
- Respuesta rápida y completa a los corticoesteroides
- Ausencia de recaídas al finalizar los corticoesteroides.

\*LBA: lavado broncoalveolar.

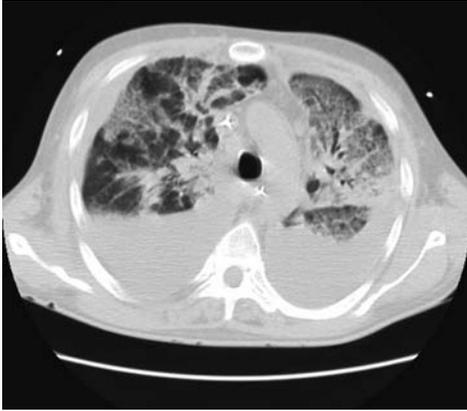
porcentaje de eosinófilos en el LBA puede ser la primera pista para el diagnóstico de NEC en pacientes que se presentan como una enfermedad intersticial difusa pulmonar. Asimismo se han encontrado niveles elevados de mastocitos, interferón alfa, IgE o IgG, de IL-5, IL-6 y IL-10, prostaglandina E2 y factor de necrosis tumoral en el LBA de segmentos afectados<sup>(4,23)</sup>.

El diagnóstico diferencial incluye los otros síndromes IPE y la BONO, cuyo cuadro clínico-radiológico es muy similar al de la NEC y puede también tener eosinofilia en el LBA aunque lo característico es la linfocitosis con un porcentaje de eosinófilos siempre inferior al de linfocitos<sup>(16)</sup>. El hallazgo de un cuadro clínico-radiológico típico con eosinofilia en el LBA con o sin eosinofilia periférica y una respuesta precoz a los corticoesteroides, excluyendo el resto de las etiologías de EP, es suficiente para el diagnóstico de NEC sin necesidad de confirmación histopatológica, que se reservará en los casos atípicos o dudosos donde la BP y, en ocasiones la BTB, mostrará un acúmulo alveolo-intersticial de eosinófilos y linfocitos, engrosamiento de las paredes alveolares y fibrosis intersticial; también puede encontrarse bronquiolititis obliterate en el 25 % de los casos y, más raramente, abscesos eosinofílicos, granulomas no caseificantes o vasculitis de bajo grado<sup>(4,10,21,23)</sup>.

Su curso es benigno y requiere tratamiento corticoesteroide ya que en menos del 10 % de los casos se resuelve espontáneamente<sup>(4,21,23)</sup>. El uso de prednisona a dosis de 40-60 mg/día se caracteriza por una respuesta espectacular con resolución de los síntomas en 24-48 h y de la radiografía de tórax en unos 10 días. La mayoría de los pacientes sufren recaídas al disminuir o suspender el tratamiento, sobre todo si la duración es inferior a los 6 meses por lo que se recomienda mantener el tratamiento al menos durante este tiempo<sup>(21,23)</sup>. Las recaídas suelen aparecer con los mismos síntomas e infiltrados en la misma o distinta localización a la del cuadro inicial, y responden igual de bien a los corticoesteroides. La resolución completa es lo más frecuente, y la mayoría de los pacientes pueden discontinuar los esteroides sin más recaídas, después de un periodo más o menos largo de tratamiento (1 año o más), con dosis bajas de esteroides entre 5-20 mg/día de prednisona vo<sup>(4,21,22)</sup> aunque algunos pueden precisar tratamiento indefinidamente<sup>(22)</sup>. Se ha sugerido que las recaídas de la NEC pueden ser menos frecuentes en pacientes que reciben tratamiento con corticoides inhalados después de suspender los esteroides sistémicos<sup>(23)</sup>, aunque esto está en controversia<sup>(57)</sup>. Son raras las anomalías residuales como las descritas a nivel de la pequeña vía aérea, con ligera fibrosis peribronquial y, de forma ocasional, fibrosis pulmonar o casos mortales con insuficiencia respiratoria<sup>(10,21,23)</sup>.

### Neumonía eosinófila aguda

La NEA fue originalmente descrita en 1989<sup>(38,39)</sup>, y representa una entidad distinta clínicamente. Los criterios diagnósticos<sup>(4,40)</sup> se muestran en la tabla 3. La sensibilidad y la especificidad de estos "criterios clásicos" son cuestionadas en el estudio de Philit et al.<sup>(41)</sup> por encontrar una mayor duración entre los síntomas y el diagnóstico (7 a 31 días) y resolución espontánea sin corticoesteroides en varios pacientes. Normalmente los afectados son jóvenes sanos con un ligero predominio en varones sin historia de asma ni atopía, aunque pue-



**FIGURA 3.** TAC de tórax. Neumonía eosinófila aguda con infiltrados bilaterales y derrame pleural bilateral.

de darse a cualquier edad<sup>(59,41)</sup>. Se presenta como una enfermedad febril de instauración aguda (1-5 días) acompañada de mialgias, dolor torácico pleurítico e insuficiencia respiratoria hipoxémica que a menudo requiere ventilación mecánica<sup>(59,41)</sup>. Clínicamente es indistinguible de un proceso infeccioso agudo o del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Es el LBA el que da la clave diagnóstica. En la exploración física existen crepitantes difusos bilaterales, y son raras las sibilancias. En la mayoría no se objetiva eosinofilia sanguínea, y sólo en algunos casos es muy ligera<sup>(4,39,40)</sup> a diferencia de la del LBA, que es muy marcada, en ocasiones mayor del 40%. La IgE está elevada sólo en algunos pacientes. Inicialmente, la radiografía de tórax muestra un infiltrado intersticial fino acompañado a menudo de líneas B de Kerley. En pocas horas o días progresa hacia la formación de infiltrados difusos bilaterales, alveolares, intersticiales o mixtos, y que raramente son periféricos. El derrame pleural de pequeño a moderado y bilateral es frecuente (Fig. 3) y en general con pH y eosinofilia elevada. La TAC confirma estos hallazgos, unos septos interlobulillares muy marcados y la ausencia de adenopatías<sup>(40)</sup>. Las pruebas funcionales respiratorias reflejan una alteración restrictiva y disminución de la difu-

sión que se normaliza con el tratamiento en la mayoría de los casos, con obstrucción en algún caso en que era fumador importante<sup>(40)</sup>.

El diagnóstico de la NEA es un diagnóstico de exclusión habiendo descartado infecciones, parásitos y fármacos como posibles causas. La gran eosinofilia en el LBA da la clave, obviando en casi todos los casos la necesidad de una biopsia pulmonar que muestra mayor infiltración alveolar y bronquial y menor afectación intersticial de eosinófilos y ausencia de vasculitis. Sólo en una minoría de casos la biopsia será necesaria y para algunos autores estaría indicada en pacientes inmunodeprimidos o en inmunocompetentes si hay sospecha de aspergilosis invasiva ya que el LBA puede mostrar elevado porcentaje de eosinófilos<sup>(4,40,41)</sup>.

Aunque la resolución espontánea es posible, el tratamiento de elección son los corticoesteroides con una respuesta completa y rápida (24-48 h); se administran inicialmente dosis elevadas (60-125 mg de metilprednisolona/6 h iv) hasta la resolución de la insuficiencia respiratoria, con posterior paso a vo y disminución de forma progresiva en 2-4 semanas. La mayoría de los pacientes sobreviven y recuperan una función pulmonar normal con ausencia de recaídas tras la suspensión del tratamiento, aunque se ha publicado un caso sin respuesta al tratamiento con fallecimiento a los 3 días<sup>(42)</sup>.

La causa es desconocida aunque puede ser debida a una reacción de hipersensibilidad aguda a antígenos inhalados no identificados en individuos, por otra parte, sanos<sup>(58)</sup>. Los pacientes con NEA que han sido publicados realizaban distintas actividades en los pocos días previos al inicio de la enfermedad por lo que la NEA pudiera estar en relación con una gran variedad de agentes potencialmente causales<sup>(40,41,43)</sup>. Por otra parte, los fumadores fueron más frecuentes en pacientes con NEA<sup>(40,41)</sup> que con NEC<sup>(23)</sup>, habiéndose publicado casos que desarrollaron NEA tras el inicio del hábito tabáquico, postulándose una relación con el mismo<sup>(44,45)</sup>. Se desconoce si la inhalación del

**TABLA 4.** Criterios diagnósticos de aspergilosis broncopulmonar alérgica**Criterios mayores**

- Asma
- Eosinofilia sanguínea
- Reactividad cutánea inmediata a *Aspergillus*
- Precipitinas frente a *Aspergillus*
- IgE total elevada (> 1.000 mg/ml)
- IgE e IgG específicas para *Aspergillus*
- Infiltrados pulmonares transitorios
- Bronquiectasias centrales

**Criterios menores**

- *Aspergillus* en esputo
- Expectoración de moldes o tapones mucosos
- Reactividad cutánea retardada a *Aspergillus*

humo del tabaco o la exposición a otros agentes ambientales son la causa de la NEA (y es improbable que fumar sea la única causa dada la elevada incidencia de fumadores en una enfermedad tan rara como la NEA), pero fumar y otros agentes podrían facilitar o contribuir al desarrollo de una NEA, debida a otra causa no identificada, o en pacientes con una predisposición inexplicada<sup>(41)</sup>.

**Asma**

El eosinófilo es la célula inflamatoria más característica del asma y es frecuente su elevación en la sangre, esputo e incluso en el LBA o biopsias, observando una correlación con el grado de obstrucción. La radiografía no suele objetivar infiltrados pulmonares, aunque algunos pacientes pueden presentar atelectasias e infiltrados segmentarios o lobares en relación a tapones mucosos bronquiales o impactación mucoide<sup>(4)</sup>. La discusión del asma sobrepasa el objetivo de este capítulo pero es imprescindible considerarla en el diagnóstico diferencial de la EP.

**Aspergilosis broncopulmonar alérgica**

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una reacción compleja inmunoalér-

gica en el bronquio y en el parénquima pulmonar adyacente, causada por hipersensibilidad a los los antígenos del hongo *Aspergillus*, especialmente el *A. fumigatus*, que coloniza las vías aéreas de los pacientes asmáticos. Esta respuesta de hipersensibilidad que combina el tipo I y el tipo III (mediada por inmunoglobulinas E y G, respectivamente) produce un daño en el tejido bronquial y pulmonar. Puede ser producida por otros hongos además de *Aspergillus*, como *Candida albicans*, *Pseudallescheria boydii* y *Cladiosporium herbarium*<sup>(46)</sup>. Fue descrita por primera vez por Hinson en 1952<sup>(47)</sup>. Ocurre principalmente en adultos con asma, a menudo mal controlada y que requieren frecuentemente corticoesteroides orales y con eosinofilia periférica, en el 1-8%, y hasta el 7,8% de los pacientes con fibrosis quística<sup>(48)</sup>. Los síntomas incluyen tos, normalmente productiva, con tapones mucosos marrónáceos, fiebre, disnea, sibilancias y malestar general aunque, sin embargo, los pacientes frecuentemente están asintomáticos. Los criterios diagnósticos se reflejan en la tabla 4<sup>(49)</sup>. Los tapones mucosos que contienen *Aspergillus* obstruyen las vías aéreas, produciéndose atelectasias, daño en la pared bronquial y bronquiectasias proximales. Las radiografías de tórax y la TAC muestran infiltrados transitorios o fijos, típicamente en campos pulmonares superiores y medios; las bronquiectasias, presentes en el 85% de los casos<sup>(4,50)</sup>, son centrales y se localizan también en los dos tercios superiores de los campos pulmonares<sup>(50)</sup>. Se reconoce que hay un grupo de pacientes en un estadio temprano de la enfermedad o con una enfermedad leve, que no tienen bronquiectasias centrales aunque satisfacen los otros criterios diagnósticos de ABPA denominados ABPA-S o seropositivos, mientras que se denominan ABPA-CB cuando presentan bronquiectasias centrales<sup>(51)</sup>.

En asmáticos se recomienda realizar como *screening* inicial para ABPA un *prick* a *Aspergillus* ya que quedará excluida si es negativo; sin embargo, un resultado positivo no es específico, dado que alrededor del 25%<sup>(52)</sup> de los

asmáticos y el 29 % con fibrosis quística están sensibilizados a *A. fumigatus* lo que no significa necesariamente, que desarrollarán ABPA. Por tanto, un test cutáneo positivo inmediato debe ser seguido de otras pruebas serológicas y radiológicas para determinar si se cumplen un mínimo de criterios diagnósticos.

El tratamiento de las exacerbaciones sigue siendo con corticoesteroides<sup>(53)</sup>. En el estadio I o agudo, los pacientes cumplen los criterios de ABPA y, generalmente, responden al tratamiento con corticoesteroides orales presentando resolución de los síntomas, y de las alteraciones radiológicas, normalización o disminución con estabilización de los niveles de IgE y, en la mayoría de los casos, el aclaramiento del esputo; si los niveles de IgE no disminuyen más del 35 % en los dos meses siguientes, se debe considerar la no cumplimiento del tratamiento u otro diagnóstico alternativo<sup>(54)</sup>. Si esta resolución persiste durante al menos 6 meses, se considera que los pacientes están en el estadio II o de remisión. El estadio II puede persistir indefinidamente o la enfermedad puede recurrir, con nuevos infiltrados radiológicos, elevación de los niveles de IgE, o recurrencia de cualquier criterio diagnóstico, incluso en pacientes asintomáticos, o pueden desarrollar fiebre, mialgias, aumento de producción de esputo o reagudización del asma, lo que constituye la progresión al estadio III o de exacerbación o recaída. El nivel de IgE total, por tanto, sirve para la monitorización de la evolución y para detectar exacerbaciones recomendando realizar una radiografía de tórax, cuando los niveles se doblan, incluso en pacientes asintomáticos. Este estadio también se trata con corticoesteroides. El estadio IV o de asma corticodependiente ocurre cuando los corticoesteroides orales no pueden ser retirados sin empeoramiento del asma y los niveles de IgE se mantiene elevados. El estadio V o fibrótico es el más severo con bronquiectasias difusas llegando a desarrollarse fibrosis y cavitación pulmonar, y alteración obstructiva irreversible o restricción, requiriendo cortico-

esteroides de forma crónica diaria. Normalmente estos pacientes, aunque no todos, tienen una historia de tratamiento recurrente con corticoesteroides orales sin reconocer ABPA. El aspergiloma puede desarrollarse<sup>(2,4)</sup> aunque la coexistencia de ABPA y aspergiloma es bastante raro. El papel exacto de los agentes antifúngicos aún no está bien determinado, habiendo además mayor riesgo de supresión suprarrenal cuando se dan con los corticoesteroides, por lo que sólo deberían utilizarse en pacientes donde los corticoesteroides estén absolutamente contraindicados. El tratamiento con itraconazol permite una reducción de la dosis de corticoesteroides orales, mejora la clínica y reduce la tasa de exacerbaciones comparado con placebo, pero sus efectos a largo plazo en la función pulmonar se desconoce<sup>(55,56)</sup>.

### Granulomatosis broncocéntrica

Fue descrita por primera vez por Liebow en 1973<sup>(57)</sup>. Esta entidad no es un síndrome clínico definido claramente sino que depende de criterios morfológicos y es un diagnóstico de exclusión que requiere biopsia, caracterizada por granulomas necrotizantes en las paredes bronquiales<sup>(2,4)</sup>. El diagnóstico diferencial incluirá la granulomatosis de Wegener, tuberculosis, infecciones por hongos y enfermedad pulmonar reumatoide que, a diferencia de éstos, no presenta granulomas extrabronquiales.

Alrededor del 50 % de los pacientes tienen asma, normalmente de evolución rápida, tos, fiebre, eosinofilia periférica y cultivo de esputo positivo para *Aspergillus*; la mayoría de estos pacientes cumplen los criterios de ABPA y responden bien al tratamiento con corticoesteroides, a pesar de frecuentes recurrencias, por lo que algunos autores identifican esta entidad como un ABPA evolucionada. Existe una pobre correlación entre el patrón clínico y el radiológico<sup>(58)</sup>. La radiografía de tórax muestra lesiones nodulares o masas (60 %), o infiltrados pulmonares tipo alveolares o consolidaciones (20 %), únicos (47 %), predominantemente uni-

laterales y en los lóbulos superiores<sup>(58,59)</sup>. El tratamiento de elección son los corticoesteroides<sup>(4)</sup>.

### Síndrome de Churg-Strauss

Este síndrome, descrito en 1951 por Churg y Strauss en autopsias<sup>(60)</sup> y llamado también “angeítis granulomatosa alérgica”, ha sido incluido en el grupo de vasculitis de pequeño vaso en la conferencia de consenso de Chapel Hill en 1994 y se definió como “inflamación granulomatosa y rica en eosinófilos que compromete el tracto respiratorio y vasculitis necrotizante que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre en asociación con asma y eosinofilia”<sup>(61)</sup>. En 1984, Lanham et al.<sup>(62)</sup> propusieron unos criterios diagnósticos que fueron modificados y ampliados en 1990 por la *American College of Rheumatology*<sup>(63)</sup> que son: 1) asma; 2) eosinofilia mayor del 10 % en sangre periférica; 3) mononeuropatía o polineuropatía (atribuible a vasculitis sistémica); 4) infiltrados pulmonares no fijos, migratorios o transitorios (atribuibles a vasculitis sistémica); 5) anomalías de senos paranasales; y 6) biopsia con presencia de eosinófilos extravasculares. La presencia de 4 o más de estos 6 criterios diagnósticos este síndrome con una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 99,7 %.

El síndrome de Churg-Strauss (SCS) es una enfermedad rara<sup>(62,64-66)</sup> que afecta a ambos sexos por igual y a individuos especialmente en la 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> décadas de la vida<sup>(62,67)</sup>. La evolución típica sigue tres etapas<sup>(44)</sup>: 1) rinitis alérgica de unos 8-10 años de evolución, sinusitis o poliposis nasal y asma normalmente severa y corticodependiente; 2) infiltración eosinofílica (especialmente en pulmón, miocardio y tracto gastrointestinal); y 3) manifestaciones extrapulmonares con vasculitis, varios años después del inicio del asma con atenuación de su severidad en esta última fase<sup>(67,68)</sup>. Esto hace que en las primeras fases pueda ser difícil distinguir el SCS de otras eosinofilias pulmonares como la ABPA o la NEC, siendo la evidencia de vasculitis extrapulmonar la que las diferencia. Dado que los pacientes con asma

reciben corticoesteroides en la primera fase, el diagnóstico de SCS puede retrasarse en pacientes con una presentación moderada de la enfermedad poco florida, dando lugar a las llamadas “formas frustradas de SCS” y desarrollar la enfermedad posteriormente, cuando los corticoesteroides se disminuyen<sup>(69)</sup>. Las manifestaciones extrapulmonares incluyen astenia, pérdida de peso, fiebre, artralgias o mialgias. La afectación neurológica principalmente consiste en mononeuritis múltiple en un 77 % de los casos<sup>(68)</sup> o polineuropatía asimétrica, mientras que la afectación del sistema nervioso central (SNC) es menos común. La afectación cardiaca es frecuente (60 %) y la causa principal de muerte hasta en el 50 % de los casos<sup>(62)</sup> por miocarditis eosinofílica y/o arteritis coronaria<sup>(62,66,68,70)</sup>; también es frecuente el derrame pericárdico. La afectación digestiva ocurre en el 31 % de los casos<sup>(68)</sup>, y la cutánea está presente en cerca del 50 % de los pacientes<sup>(68)</sup>, principalmente en forma de púrpura palpable en miembros inferiores, nódulos subcutáneos, erupción eritematosa y urticaria. La afectación renal es menos común (25 % de los casos), siendo la típica lesión renal la glomerulonefritis necrotizante focal y la segmentaria<sup>(62,68)</sup>.

La radiografía de tórax puede permanecer normal en el curso de la enfermedad; los infiltrados pulmonares, presentes en el 37-72 % de los casos<sup>(62,68)</sup> son bien definidos, a menudo migratorios y transitorios de densidad variable. Puede observarse derrame pleural moderado. Al contrario que en la granulomatosis de Wegener, los nódulos cavitados son excepcionales. La TAC de alta resolución muestra áreas de vidrio deslustrado o consolidaciones alveolares de predominio periférico y menos común nódulos centrilobulares, engrosamiento de paredes bronquiales, adenopatías hiliares o mediastínicas y derrame pleural o pericárdico.

Los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilo (ANCAS) son frecuentes entre el 48 y el 73 %, contribuyen al diagnóstico y son principalmente perinucleares (p-ANCA) con especi-

ficidad anti-mieloperoxidasa (MPO)<sup>(68,51)</sup>. Dos estudios recientes han publicado que los pacientes con SCS con ANCA positivos (38 % de los casos en ambos, la mayoría con anti-MPO) difieren clínicamente de los que son ANCA negativos<sup>(71,72)</sup>. Los pacientes con ANCA positivos en ambos estudios<sup>(71,72)</sup> tenían una mayor frecuencia de afectación renal (especialmente glomérulonefritis necrotizante), síndrome constitucional, púrpura, hemorragia alveolar y/o mononeuritis múltiple, mientras que los que eran ANCA negativos tenían más frecuentemente cardiomiopatía e infiltrados pulmonares; la vasculitis fue documentada menos frecuentemente en las muestras histológicas de los pacientes con ANCA negativos pero con igual<sup>(72)</sup> o mayor<sup>(71)</sup> infiltración histológica por eosinófilos. La IgE en el SCS está marcadamente elevada. Asimismo están elevados en sangre IL-10, IL-4, IL-5, IL-13.

Histológicamente se caracteriza por vasculitis necrotizante de vasos pulmonares y sistémicos de pequeño y mediano tamaño, granulomas vasculares y extravasculares, y eosinofilia sanguínea con infiltración eosinofílica tisular. Sin embargo, todas estas características raramente coexisten en el tiempo, encontrándose en una biopsia única, solamente en una minoría de pacientes. El diagnóstico histológico puede obtenerse de biopsias de nervio, músculo o lesiones cutáneas siendo esta última el procedimiento más simple y común para obtener la evidencia patológica de vasculitis.

Los corticoesteroides son el principal tratamiento de SCS<sup>(62,73)</sup> con bolos de metilprednisolona inicialmente en los casos más severos, pasando después a tratamiento oral a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona durante varios meses, con posterior reducción. Cerca del 50 % de los pacientes sin factores de mal pronóstico presentan remisión completa sólo con corticoesteroides sin recidivas<sup>(74)</sup>, aunque las recaídas de vasculitis son comunes. Los inmunosupresores (azatioprina y pulsos de ciclofosfamida) se reservan a los pacientes con gran morbilidad o afectación que pueda resul-

tar mortal, y con factores de mal pronóstico al inicio de la enfermedad (proteinuria 1 g/día, insuficiencia renal con creatinina sérica > 140 µmol/L o 1,58 mg/dl, afectación del tracto gastrointestinal, cardiomiopatía y afectación del SNC) y aquellos con recaídas moderadas-severas<sup>(73)</sup>; el tratamiento con ellos no previenen eficientemente las recaídas. El pronóstico ha ido mejorando con los años, con una supervivencia del 79 % a los 5 años<sup>(70)</sup>.

El SCS está considerado un proceso autoinmune donde están involucradas las células T, las células endoteliales y los eosinófilos. Se ha sospechado un posible papel de la alergia, especialmente en casos con rinitis alérgica e historia familiar de atopia, así como otros muchos factores<sup>(75)</sup>. La posible causa del receptor de los antagonistas de los leucotrienos en el desarrollo del SCS está aún en debate, aunque se deberían evitar en pacientes con asma, eosinofilia periférica y manifestaciones compatibles con SCS<sup>(69)</sup>.

### Síndrome hipereosinofílico

El síndrome hipereosinofílico (HES) es una rara enfermedad de causa desconocida caracterizada por: 1) persistente eosinofilia 1.500 u/L durante más de 6 meses; 2) exclusión de otras causas de eosinofilia como parasitosis o alergia; y 3) signos y síntomas de múltiples órganos afectados tras su infiltración por eosinófilos maduros<sup>(76)</sup>. La causa del HES es desconocida pero parece que representa en realidad un grupo heterogéneo de enfermedades que resultan especialmente de la proliferación clonal anormal de linfocitos o eosinófilos<sup>(75)</sup>. Afecta normalmente a varones (9:1) de entre 20 y 50 años<sup>(4,76)</sup>, con un inicio insidioso de debilidad, fatiga, sudoración, tos que frecuentemente empeora por la noche y disnea<sup>(76)</sup>. La afectación pulmonar se presenta en el 40 % de los casos<sup>(76)</sup> en forma de derrame pleural e infiltrados pulmonares focales o difusos. Puede evolucionar a fibrosis pulmonar<sup>(76)</sup>. Existe eosinofilia elevada en el LBA<sup>(77)</sup>. La mayor causa de morbimortalidad es la afectación cardíaca (58 %)<sup>(76)</sup> en forma de fibrosis endomiocárdi-

**TABLA 5.** Principales parásitos causantes de EP

- *Ancylostoma* sp
- *Ascaris* sp
- *Brugia malayi*
- *Clonorchis sinensis*
- *Distomum hepaticum*
- *Dirolilaria immitis*
- *Echinococcus* sp
- *Entamoeba histolytica*
- *Fasciola hepática*
- *Necator americans*
- *Opisthorchiasis* sp
- *Paragonimus westermani*
- *Schistosoma* sp
- *Strongyloides stercoralis*
- *Taenia saginata*
- *Toxocara* sp
- *Trichinella spirallis*
- *Trichuris trichiura*
- *Wurchereria bancrofti*

ca, miocardiopatía restrictiva, formación de trombos murales y lesiones valvulares. Otras manifestaciones extrapulmonares principales son las de la piel con pápulas o placas urticariales, y las del sistema nervioso (central y periférico), siendo junto con la cardíaca la afectación clínico-patológica más severa; la neuropatía periférica normalmente aparece en casos avanzados<sup>(76)</sup>. También se afectan el hígado y el tracto gastrointestinal, los riñones y las articulaciones<sup>(4,76)</sup>.

Los pacientes son tratados con corticoesteroides pero sólo en el 50 % presentan una buena respuesta clínica<sup>(4)</sup>. Otros tratamientos incluyen agentes quimioterápicos (hidroxiurea, vincristina, etopóxido), ciclosporina e interferón alfa, particularmente en la variante mioloproliferativa<sup>(75)</sup>. Recientemente se han publicado varios casos con buena respuesta con imatinib, un inhibidor de la tirosina-kina-

sa que hace también sugerir un posible mecanismo patogénico<sup>(78)</sup>. El pronóstico del SHE ha mejorado de forma marcada con una supervivencia cerca del 70 % a los 10 años en las series recientes<sup>(76)</sup>.

### Eosinofilias por drogas y radioterapia

La reacción a fármacos es una de las causas más frecuentes de EP. Debe realizarse una historia clínica cuidadosa y exhaustiva, e investigarse todos los fármacos que se hayan tomado en las semanas o meses previos a un síndrome clínico de EP. Aunque han sido publicadas más de 80 drogas o fármacos asociadas a EP, muchos como casos aislados únicos, no ha sido establecida la causalidad para muchas de ellas. La única prueba absoluta de que una droga es responsable de EP es su reintroducción con recaída de la neumonía, pero esta práctica supone un peligro. La regresión de la EP tras el cese del fármaco es una buena pista de su causa yatrógena, pero como a menudo los corticoesteroides son administrados de forma concomitante con la retirada de la droga para acelerar la mejoría clínica, la responsabilidad del fármaco no puede ser establecida de forma definitiva. Gran parte son antiinflamatorios no esteroideos o antibióticos; en la tabla 5 se han listado las más frecuentes y documentadas<sup>(4)</sup>. La presencia de rash cutáneo o derrame pleural incrementa la probabilidad diagnóstica. La presentación clínica es variada desde cuadros a menudo leves en forma de eosinofilia pulmonar simple hasta cuadros severos de neumonía eosinófila aguda<sup>(4)</sup>. La mayoría de los casos con EP inducidas por drogas mejoran clínicamente con la simple suspensión de la medicación, utilizando con éxito en casos severos o persistentes los corticoesteroides.

Existen dos síndromes de interés: 1) el *síndrome de mialgias con eosinofilia* es secundario al consumo de productos manufacturados que contenían L-triptófano<sup>(79)</sup>. Tiene un inicio relativamente agudo (semanas) con mialgias severas generalizadas, fatiga y eosinofilia periférica con IgE normal; en el 50 %

de los casos hay síntomas respiratorios<sup>(4)</sup> de tos y disnea, y debilidad muscular respiratoria, pudiéndose observar infiltrados pulmonares, derrame pleural y signos de hipertensión pulmonar en la radiografía de tórax. Las pruebas respiratorias revelan una alteración restrictiva con disminución de la difusión. 2) *El síndrome del aceite tóxico*<sup>(80)</sup> es una enfermedad multisistémica epidémica que apareció en España en 1981 secundario a un aceite de colza adulterado que afectó a unas 20.000 personas con algo más de 450 muertes. Los pacientes presentan fiebre, náuseas, cefalea y, principalmente, síntomas respiratorios con tos y disnea, pudiendo desarrollar fracaso y distrés respiratorio, neumonitis, fibrosis e hipertensión pulmonar. Existe eosinofilia en sangre periférica con elevación o no de la IgE en fases iniciales. En la exploración física se encuentran crepitantes, rash, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía generalizada. Los corticoesteroides son efectivos en la fase aguda pero no en las tardías.

Aunque la BONO tras radioterapia en pacientes con carcinoma de mama es bien conocida, se ha publicado recientemente un cuadro de EP similar a una NEC en varias mujeres tras tratamiento con radioterapia para el cáncer de mama, todas con historia de asma y/o alergia<sup>(81)</sup>.

### Infecciones por parásitos

Representa la causa principal de EP en el mundo. La mayoría son nematodos; los más frecuentes se encuentran en la tabla 6. Aunque prevalentes en regiones tropicales y subtropicales, se han publicado casos en otras partes del mundo debido a la globalización y al turismo transcontinental cada vez más frecuente. La afectación pulmonar se observa normalmente en la fase de larva en su migración y paso por el pulmón. La familiaridad y el grado de sospecha de estas enfermedades, debido a la diferente prevalencia según las áreas geográficas, es crítica para el diagnóstico, que puede pasar desapercibido, dada la rareza en algunas zonas y la similitud de las mismas con

otras enfermedades<sup>(4)</sup>. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y si se sospecha deben realizarse las pruebas adecuadas para su diagnóstico. En Estados Unidos las infecciones más comunes son las causadas por especies de *Strongyloides*, *Ascaris*, *Toxocara* y *Ancylostoma*<sup>(4)</sup>. En general los síntomas digestivos normalmente dominan el cuadro y los síntomas respiratorios de tos y sibilancias normalmente son leves. El tratamiento es el específico para cada parásito y los corticoides no se necesitan generalmente.

La infección por *Ascaris lumbricoides* es la más frecuente en humanos, especialmente en niños en áreas tropicales y subtropicales y que afecta hasta al 25% de la población<sup>(4)</sup>. Es el parásito que con más frecuencia causa EP y la etiología de la mayoría de los pacientes con síndrome de Löffler<sup>(4)</sup>. Los síntomas se limitan normalmente a tos, sibilancias, fiebre transitoria y a veces erupción pruriginosa que se resuelve en pocos días, mientras que la eosinofilia periférica permanece durante varias semanas. Los síntomas respiratorios se resuelven espontáneamente y no requieren tratamiento, aunque la infección intestinal requiere terapia con mebendazol<sup>(4)</sup>.

La EP por parásitos más grave y mejor caracterizada es la EP tropical<sup>(82)</sup>. Es el resultado de una reacción de hipersensibilidad a los componentes antigénicos de las microfilarias *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*, que son comunes en el sudeste de Asia, India, Sudamérica y ciertas partes de África y China. Los seres humanos son infectados por larvas depositadas en la piel por la picadura de un mosquito. Hay evidencia de que los individuos no inmunizados, como los turistas que viajan a las zonas endémicas, tienen más posibilidad de desarrollar la enfermedad que los de la población endémica por haber desarrollado éstos inmunización a la infección<sup>(82)</sup>. Las características clínicas incluyen tos, sibilancias y disnea así como manifestaciones sistémicas como fiebre, anorexia y pérdida de peso, eosinofilia marcada en sangre periférica (> 3.000/cc) y en LBA, títulos elevados de anticuerpos anti-

**TABLA 6.** Principales fármacos causantes de EP

Ac. acetilsalicílico	Clofibrato	Imipramina	Pirimetamina
Aceite de colza adulterado	Clorpromazina	Interleuquina 2 y 3	Procainamida
	Clorpropamida I	soniacida	Quinidina
Amiodarona	Coaina inhalada	L-Triptófano	Salazopirina
Ampicilina	Contraste iodados	Mefenesina	Sales de oro
Anticonceptivos orales	Cromoglicato o desipramina	Metifenidato	Sulfadimetoxina
		Metotrexate	Sulfadoxina
Antidepresivos tricíclicos	Diclofenaco	Minociclina	Sulfasalazina
	Estreptomicina	Naproxeno	Sulindac
Azatioprina	Febarbamato	Níquel	Tamoxifeno
Beclometasona inhalada	Fenbufeno	Nitrofurantóina	Tetraciclina
	Feinotoína	PAS	Tiacidas
Bleomicina	Glafenina	Penicilina	Tiopramina
Captopril	Hidralazina	Penicilamina	Tolazamida
Carbamazepina	Ibuprofeno	Pentamidina	Tolbutamida

filarias e IgE total y ausencia de microfilarias en sangre. Ha habido varios casos de EP tropical que se presentan como asma aguda o refractaria. A menos que haya un alto grado de sospecha y una historia de exposición en áreas endémicas el diagnóstico puede fácilmente pasar desapercibido dada su rareza y la no especificidad de sus síntomas. El tratamiento es con dietilcarbamacina, con una respuesta favorable<sup>(4,82)</sup> y debe instaurarse lo antes posible para prevenir las complicaciones a largo plazo como la fibrosis pulmonar y el fracaso respiratorio. También los esteroides asociados pueden ser beneficiosos.

#### OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON EOSINOFILIA

##### Enfermedades pulmonares intersticiales

Las enfermedades pulmonares intersticiales pueden presentar un aumento de los eosinófilos en el LBA en el 10-20% de los casos<sup>(2,4,17)</sup>. En la fibrosis pulmonar frecuentemente se observa un aumento de los eosinófilos en sangre periférica y en el LBA aunque en éste es inferior al 20% en la mayoría de los

casos, y su presencia por encima del 5% se ha asociado a un peor pronóstico, una afectación más grave y una respuesta pobre al tratamiento pareciendo que los eosinófilos contribuyen a la fibrosis<sup>(4,17)</sup>. Otras enfermedades que presentan niveles bajos de eosinófilos en el LBA son las fibrosis pulmonares asociadas a colagenosis, la neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, fibrosis postradiación o síndrome de Sjögren<sup>(4)</sup>. En el granuloma eosinófilo, se encuentra eosinofilia en el 81% de las biopsias pulmonares, aunque en el LBA sólo en el 15% de los casos y la eosinofilia sanguínea es rara. Por otra parte en la BONO se ha observado una eosinofilia inferior al 20%<sup>(4)</sup>, dificultando en ocasiones el diagnóstico diferencial con formas atípicas de la NEC, al poder hallarse una histología similar a esta última<sup>(2,4,23)</sup>.

##### Enfermedades malignas

La eosinofilia en asociación a patología tumoral no es rara y puede ser la responsable de hasta el 10% de las eosinofilias sanguíneas, la mayor parte asociadas a tumores sólidos como carcinomas, sarcomas y algunas neo-

plasias hematológicas<sup>(2,4,83)</sup>. Ha sido atribuida a una necrosis tumoral con hipersensibilidad a los productos de degradación, diseminación metastásica o como una reacción a una invasión medular, y siempre debe descartarse la posibilidad de que sea secundaria a un tratamiento quimioterápico<sup>(83)</sup>. La eosinofilia puede aparecer antes de reconocer el tumor y es un signo de mal pronóstico, especialmente en los tumores de origen pulmonar, ya que suele indicar metástasis o gran masa tumoral. Suele descender si el tumor responde al tratamiento y reaparece en las recaídas. Hasta el 50% de las piezas quirúrgicas de los carcinomas broncogénicos muestran una eosinofilia del tumor y/o parénquima, que también ha sido observada en el 20% de casos con enfermedad de Hodgking<sup>(4,9)</sup>. El linfoma no Hodgking y la leucemia linfocítica pueden asociarse a infiltrados pulmonares y eosinofilia, simulando una NEC.

### Infecciones

Varias infecciones producidas por hongos y protozoos, como la infección por *Pneumocystis carinii* en pacientes con VIH, pueden asociarse a eosinofilia en el LBA. La coccidiodomicosis primaria presenta eosinofilia sanguínea, en el LBA y en las biopsias realizadas en la mayoría de los casos<sup>(4)</sup>. También ha sido descrita en la tuberculosis hasta en el 10% de los casos, aunque es rara o atípica, en otras micobacteriosis, en infecciones bacterianas o víricas, como en el virus sincitial respiratorio, *Corynebacterium* y tosferina infantil<sup>(2,4)</sup>.

### Miscelánea

La eosinofilia pulmonar puede aparecer tanto en la colitis ulcerosa, como en la gastroenteritis eosinofílica, debiendo descartar en estos casos la EP inducida por sulfasalazina y los parásitos intestinales<sup>(4)</sup>. Otras entidades no infecciosas con eosinofilia en el LBA son el síndrome de ataxia-telangiectasia hereditaria y el trasplante de médula ósea<sup>(2,4)</sup>, y algunas vasculitis como la enfermedad de Wegener (28,6%) y en la panarteritis nudosa (12%).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Morell F. Arch bronconeumol. 1985; 21: 49-50.
2. Waters LC. Chronic alveolar filling diseases. En: Schwarz MI, King TE, eds. Interstitial lung diseases. St. Louis: Mosby Year Book; 1993. p. 309-66.
3. Weller PF. Eosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 1984; 73: 1-10.
4. Allen JN, Davis Wb. Eosinophilic lung diseases. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150: 1423-38.
5. Lopez M. Eosinophilic pneumonia. Ann Allergy. 1993; 71: 338-9.
6. Alberts WM. Eosinophilic interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med. 2004; 10: 419-24.
7. Altman LC, Hill JS, Hairfield WM, Mullarkey MF. Effects of corticosteroids on eosinophil chemotaxis and adherence. J Clin Invest. 1981; 67: 28-36.
8. Wallen N, Kita H, Wiler D, Gleich GJ. Glucocorticoides inhibit cytokine-mediated eosinophil survival. J Immunol. 1991; 147: 3490-5.
9. Crofton JW, Livingstone JL, Oswald NC, and Roberts TM. Pulmonary eosinophilia. Thorax. 1952; 7: 1-35.
10. Carrington CB, Addington WW, Golf AM, Madoff IM, Marks A, Schwaber JR, et al. Chronic eosinophilia pneumonia. N Eng J Med. 1969; 280: 787-98.
11. Reeder WH, Goodrich BE. Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE syndrome). Ann Intern Med. 1952; 36: 1217-40.
12. Schatz M, Wasserman F, Patterson R. Eosinophils and immunologic lung disease. Med Clin North Am. 1981; 65: 1055-71.
13. Rud F. The eosinophil count in health and in mental disease. A biometrical study. Acta Psychiatr Neurol. 1947; 1 (supl. 40): 443.
14. Umeki S. Reevaluation of eosinophilic pneumonia and its diagnostic significance. Arch Intern Med. 1992; 152: 1913-9.
15. The BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. Am Rev Respir Dis. 1990; 141: S169-202.
16. Castella J, Ancochea J, Llorente L, Puzo C, Sanchis J, Sueiro A, et al. Normativa SEPAR: Lavado broncoalveolar. Arch Bronconeumol. 1997; 33: 515-26.
17. Allen JN, Davis WB, Pacht ER. Diagnostic significance of increased bronchoalveolar lavage

- fluid eosinophils. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 642-67.
18. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Grupo de trabajo de la SEPAR. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Barcelona: Ed. Doyma, S.L.; 2002.
  19. Ford M. Transient pulmonary eosinophilia and asthma: a review of 20 cases occurring in 5.702 asthma sufferers. *Am rev Respir Dis.* 1966; 93: 797-803.
  20. Christoforidis AJ, Molnar W. Eosinophilic pneumonia: report of two cases with pulmonary biopsy. *JAMA.* 1960; 173: 157-61.
  21. Jaderlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA: Chronic eosinophilic pneumonia: a report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine.* 1988; 67: 154-68.
  22. Naughton M, Fahy J, Fitzgerald MX. Chronic eosinophilic pneumonia. A long term follow-up of 12 patients. *Chest.* 1993; 103: 162-5.
  23. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durier J, Tonnel AB, Cordier JF. Chronic eosinophilic pneumonia: A clinical and follow-up study of 62 cases. *Medicine.* 1998; 77: 299-314.
  24. Wubbel C, Fulmer D, Sherman J. Chronic eosinophilic pneumonia: A case report and National survey. *Chest.* 2003; 123: 1763-6.
  25. Blanco P, Viillard JF, Roudaut R, Mercié P, Pellegrin JL. Chronic eosinophilic pneumonia presenting with pericarditis and ventricular wall hypertrophy. *Int J Cardiol.* 2003; 87: 279-82.
  26. Ivanick M, Donohue J. Chronic eosinophilic pneumonia. A cause of adult respiratory distress syndrome. *South Med.* 1986; 79: 686-90.
  27. Libby DM, Murphy TF, Edwards, Gray G, King TK. Chronic eosinophilic pneumonia: An unusual cause of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1980; 122: 497-500.
  28. Samman YS, Wali SO, Abdelaal MA, Gangi MT, Kravem AB. Chronic eosinophilic pneumonia presenting with recurrent massive bilateral pleural effusion. *Chest.* 2001; 119: 968-70.
  29. Durier J, Wallaert B, Tonel AB, the group de'Etude en pathologie interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J.* 1997; 10: 286-91.
  30. Bain GA, Flower CDR. *Eur J Radiol.* 1996; 23: 3-8.
  31. Gaensler EA, Carrington CB. Peripheral opacities in chronic eosinophilic pneumonia: the photographic negative of pulmonary edema. *AJR.* 1977; 128: 1-13.
  32. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonitis. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin Chest Med.* 1993; 14: 677-92.
  33. Glazer HS, Levitt RG, Shackelford GD. Peripheral pulmonary infiltrates in sarcoidosis. *Chest.* 1984; 86: 741-4.
  34. Sherpenisse J, Van der Valk PD, Van den Bosch JM, Van Hees PA, Nadorp JH Olsalazine as an alternative therapy in a patient with sulfasalazine-induced eosinophilic pneumonia. *J Clin Gastroenterol.* 1988; 10: 218-20.
  35. Mayo JR, Müller NL, Road J, Sisler J, Lillington G. Chronic eosinophilic pneumonia: CT findings in six cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1989; 153: 727-30.
  36. Sheehan RE, English J, Wittmann R, Müller NL. Levitating consolidation in eosinophilic lung disease. *J Thorac Imaging.* 2003; 18: 45-7.
  37. Minakuchi M, Niimi A, Mtsumoto H, Amitani R, Mishima M. Chronic eosinophilic pneumonia: treatment with inhaled corticosteroids. *Respiration.* 2003; 70: 362-6.
  38. Badesch DB, Kign TE, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139: 249-52
  39. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of non-infectious respiratory failure. *N Engl J Med.* 1989; 321: 569-74.
  40. Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, Christoforidis AJ, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia: a summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine.* 1996; 75: 334-42.
  41. Philit F, Étienne-Mastroianni B, Parrot A, Guérin C, Robert D, Cordier JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 1235-9.
  42. Kawayama T, Fujiki R, Morimitsu Y, Rikimaru T, Aizawa H. Fatal idiopathic acute eosinophilic pneumonia with acute lung injury. *Respirology.* 2002; 7: 373-5.
  43. Rom WN, Weiden M, García R, Yie TA, Vathesatogkit P, Tse DB, et al. Acute eosinophilic pneumonia in a New York City firefighter exposed to World trade Center dust. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 797-800.
  44. Watanabe K, Fujimura M, Kasahara K, Yasui M, Myou S, Kita T, et al. Acute eosinophilic

- pneumonia following cigarette smoking. A case report. *Intern Med*. 2002; 41: 1016-20.
45. Kitahara Y, Matsumoto K, Taooka Y, Moritani C, Nakamura K, Ohashi N, et al. Cigarette smoking-induced acute eosinophilic pneumonia showing tolerance in broncho-alveolar lavage findings. *Intern Med* 2003; 42: 1016-21.
  46. Cordier JF, Cottin V. Eosinophilic lung diseases. En: Murray BW, Nadel JA, editors. *Textbook of respiratory medicine*. 4<sup>a</sup> edición. Philadelphia: Saunders; 2005.
  47. Hinson KFW, Moon AJ, Plumer NS. Bronchopulmonary aspergillosis: a review and report of eight new cases. *Thorax*. 1952; 7: 317-33.
  48. Mastella G, Rainisio M, Harmas HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis*. *Eur Respir J*. 2001; 16: 464-71.
  49. Rosenborg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Robert M, Harris KE. Clinical and immunological criteria for the diagnosis of ABPA. *Ann Intern Med*. 1977; 86: 405-14.
  50. Panchal N, Bhagat R, Pant C, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: the spectrum of computed tomography appearances. *Respir Med*. 1997; 91: 213-9.
  51. Greenberg PA, Miller TP, Roberts M, Smith LL. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann Allergy*. 1993; 70: 333-8.
  52. Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU, Madan T, Shah A. Sensitization to *Aspergillus* antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest*. 2005; 127: 1252-9.
  53. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 685-92.
  54. Ricketti AJ, Greenberger PA, Patterson R. Serum IgE as an important aid in management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 74: 68-71.
  55. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 756-62.
  56. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Tonerguzzi RC, Epid GD, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 952-7.
  57. Liebow AA. Pulmonary angitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis*. 1973; 108: 1-18.
  58. Robinson RG, Wehunt WD, Tsou E, Koss MN, Hochholzer L. Bronchocentric granulomatosis. Roentgenographic manifestations. *Am Rev Respir Dis*. 1982; 125: 751-6.
  59. Ward S, Heyneman LE, Flint JD, Leung AN, Kazerooni EA, Muller NL. Bronchocentric granulomatosis: computed tomographic findings in five patients. *Clin Radiol*. 2000; 55: 296-300.
  60. Churg J, Strauss J. Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951; 27: 277-301.
  61. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 187-92.
  62. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia. A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984; 63: 65-81.
  63. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend Wp et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angitis). *Arthritis Rheum*. 1990; 33: 1094-100.
  64. Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vsaculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19: 191-207.
  65. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000. A capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*. 2004; 51: 92-9.
  66. Harold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol*. 2005; 32: 1076-80.
  67. Chumbley LC, Harrison EG, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angitis (Churg-Strauss syndrome): report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc*. 1977; 52: 477-84.
  68. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome

- me. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78: 26-37.
69. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest*. 1995; 108: 320.
  70. Keog KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med*. 2003; 115: 284-90.
  71. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 2926-35.
  72. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2005; 143: 632-8.
  73. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75: 17-28. *Posterior*.
  74. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Mouthon L, Le Guern V, Andre MH, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome (CSS) without poor prognosis factor at baseline with corticosteroids (CS) alone. Preliminary results of a prospective multicenter trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: S209.
  75. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy*. 2005; 60: 841-57.
  76. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Galnick HR, Bjornson BH. The idiopathic hypereosinophilic syndrome: clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med*. 1982; 97: 78-92.
  77. Winn RE, Kollef MH, Meyer JL. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest*. 1994; 105: 656-60.
  78. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1201-14.
  79. Hertzaman PA, Blevins WL, Mayer J, Greenfield B, Ting M, Gleich GJ. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with de ingestion of tryptophan. *N Engl J Med*. 1990; 322: 869-73.
  80. Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Pérez-Ruiz F, Mancebo L. Toxic oil syndrome: A long-term follow-up of a cohort of 332 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1993; 72: 285-95.
  81. Cottin V, Frogner R, Monnot H, Levy A, DeVuyst P, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" pulmonares. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *Eur Respir J*. 2004; 23: 9-13.
  82. Ong RK, Doyle RL. Tropical pulmonary eosinophilia. *Chest*. 1998; 113: 1673-9.
  83. Vereá H, Martín MT, Mas J, Domínguez L, Fontan J. Eosinofilia asociada a carcinoma pulmonar. Estudio de 6 casos. *Arch Bronconeumol*. 1985; 21: 26-8.

# **PROTEINOSIS ALVEOLAR. HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS PULMONAR. LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS. OTRAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES**

*Victoria Villena Garrido*

## **RESUMEN**

Entre las enfermedades intersticiales pulmonares poco frecuentes, se incluyen la proteinosis alveolar, la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, la linfangioleiomiomatosis, y otras enfermedades menos frecuentes, como la amiloidosis, la neurofibromatosis, la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann-Pick.

La proteinosis alveolar se produce como consecuencia de la ocupación de los espacios alveolares por un exudado lipoproteínico. El diagnóstico se sospecha por las manifestaciones clínico-radiológicas, y se puede confirmar por el lavado broncoalveolar, la biopsia transbronquial o la biopsia pulmonar quirúrgica. El principal tratamiento es el lavado broncoalveolar terapéutico, si bien existen otros tratamientos en experimentación.

La histiocitosis de células de Langerhans pulmonar es la consecuencia de la infiltración pulmonar por células de Langerhans y otras células inflamatorias. Con la sospecha clínica, y un patrón sugerente en la tomografía axial computarizada –nódulos de pequeño tamaño y quistes de paredes finas de distribución principalmente en lóbulos superiores– se puede establecer el diagnóstico, apoyados en los hallazgos del lavado broncoalveolar o la biopsia pulmonar. El principal tratamiento es el abandono del hábito tabáquico.

La linfangioleiomiomatosis se caracteriza por una proliferación de músculo liso, que puede obstruir las vías aéreas, los linfáticos y los vasos sanguíneos. Con unas manifestaciones radiológicas que demuestran la existencia de quistes de paredes finas en el parénquima pulmonar, el diagnóstico se establece con la demostración histológica de células que reaccionan con el anticuerpo HMB45. Teniendo en cuenta la relación de la enfermedad con los estrógenos, los tratamientos se han dirigido a antagonizar la acción de esta hormona.

En este capítulo se exponen algunas enfermedades pulmonares intersticiales de etiología desconocida y de baja prevalencia, como la proteinosis pulmonar, la histiocitosis de células de Langerhans, la linfangioleiomatosis, la amiloidosis o la neurofibromatosis.

## **PROTEINOSIS ALVEOLAR**

La proteinosis alveolar representa un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten la ocupación de los espacios alveolares por un exudado lipoproteínico. Se han descrito tres entidades que se producen por este mecanismo<sup>(1)</sup>, y que se describen a continuación. La primera de ellas es una enfermedad congénita, que incluye el 2 % de los casos, y que se manifiesta en el período neonatal por hipoxemia, y es el resultado de defectos genéticos en el gen de la proteína del surfactante-B, o en la molécula del factor estimulante de

**TABLA 1.** Condiciones asociadas a proteinosis alveolar

1. Exposiciones ambientales: aluminio, cemento, sílice, titanio
2. Enfermedades y neoplasias hematológicas:
  5. Anemia de Fanconi
  6. Enfermedad de Hodgkin
  7. Leucemia de células peludas
  8. Leucemia linfoide aguda
  9. Leucemia mieloide aguda
  10. Leucemia mieloide crónica
  11. Linfoma no Hodgkin
  12. Mieloma múltiple
  13. Policitemia vera
  14. Síndrome mielodisplásico
  15. Trombocitosis esencial
3. Otras neoplasias
  16. Melanoma
4. Enfermedades inmunológicas y miscelánea
  17. Amiloidosis
  18. Déficit de IgA
  19. Dermatomiositis
  20. Gammapatía monoclonal
  21. Trasplante pulmonar

colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). La segunda incluye el 5-10 % de los casos y es secundaria a otras enfermedades, que se muestran en la tabla 1. Sus manifestaciones clínicas, radiológicas y patológicas son muy similares a las de la forma idiopática. Por último, en el 90 % de las ocasiones, la enfermedad se produce en un sujeto previamente sano.

### Epidemiología

Es una entidad distribuida universalmente, pero afecta con mayor frecuencia a caucásicos y orientales. Es más frecuente en varones (2,4:1), y en adultos jóvenes.

### Etiopatogenia

Aunque se ha descrito la enfermedad asociada a múltiples agentes (Tabla 1), la mayoría de las veces se trata de una enfermedad de

etiología desconocida. La acumulación del material lipoproteínico podría ser la consecuencia de una mayor producción de surfactante por los neumocitos tipo II, o del menor aclaramiento del mismo por los macrófagos alveolares<sup>(2,3)</sup>. La patogenia no está aclarada, pero en ella se han implicado alteraciones de GM-CSF, y una disfunción de los macrófagos alveolares, que facilitaría una susceptibilidad para infecciones con determinados gérmenes oportunistas.

### Anatomía patológica

La proteinosis alveolar se caracteriza por la existencia de un material lipoproteínico eosinofílico PAS positivo y diastasa resistente que ocupa los alveolos y bronquiolos terminales de forma difusa, mientras que la arquitectura pulmonar está preservada<sup>(4)</sup>. Son fre-

cuentos los macrófagos alveolares espumosos y las células fantasmas (con membrana celular todavía visible, pero en las que el núcleo se ha disuelto). A microscopía electrónica se observan cuerpos lamelares en los neumocitos tipo II.

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas más frecuentes son la disnea progresiva y la tos. En el 50% de los pacientes la enfermedad se hace patente a raíz de un episodio de infección respiratoria. Menos frecuentemente puede haber expectoración purulenta, febrícula o molestias torácicas. La auscultación pulmonar puede ser normal o presentar crepitantes. El 25-30% de los pacientes tienen acropaquias. Los pacientes tienen una mayor susceptibilidad para infecciones producidas por *Nocardia asteroides*, tuberculosis, infecciones fúngicas o *P. jiroveci*.

### Función pulmonar

Desde el punto de vista funcional, se observa un patrón restrictivo, con disminución de los volúmenes y la difusión. Además, la hipoxemia es severa en los casos con afectación extensa, con aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno.

### Manifestaciones radiológicas

El patrón radiológico se corresponde con consolidación de los espacios aéreos bilateral y parcheado, sin otros datos específicos. En el 50% es perihiliar, siendo típico el aspecto en "alas de mariposa", similar al edema agudo pulmonar, pero también puede ser periférica, y en el 20% de los pacientes es asimétrica. En la figura 1 se puede observar la radiografía de tórax de una paciente con proteinosis alveolar.

En la tomografía axial computarizada (TACAR) se observa una consolidación alveolar parcheada, en ocasiones con distribución perihiliar. Las manifestaciones pueden incluir la consolidación de los espacios aéreos, opacidades en vidrio deslustrado, o un patrón reticular, con engrosamiento de los septos inter-



**FIGURA 1.** Radiografía posteroanterior de tórax de una paciente con proteinosis alveolar. Se puede observar un patrón intersticial de predominio reticular, con distribución hiliófuga y afectación pulmonar bilateral extensa.

lobulares, lo que puede producir un típico patrón en mosaico<sup>(4,5)</sup>.

### Diagnóstico

Con la sospecha clínico-radiológica, el diagnóstico se puede confirmar con los resultados de las pruebas de broncoscopia. En el lavado broncoalveolar, con la tinción de PAS típicamente se puede encontrar un exudado amorfo, granular y lipoproteínico. La sensibilidad de la biopsia transbronquial oscila entre el 37 y el 83%<sup>(6,7)</sup>, y en casos dudosos se puede realizar biopsia quirúrgica.

Además, se ha descrito la existencia en suero de un anticuerpo contra el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (anti-GM-CSF), presente en todos los pacientes con proteinosis alveolar y en el 5% de los controles, por lo que si el cuadro clínico-radiológico es muy sugestivo, esta prueba puede ser diagnóstica.

### Tratamiento

Durante años, el principal tratamiento de esta enfermedad ha sido el lavado broncoalveolar terapéutico, que se realiza con varios litros de suero salino<sup>(8,9)</sup>. Otra opción terapéutica para aquellos pacientes con enfermedad

crónica, todavía en experimentación, es la utilización de GM-CSF o de métodos para disminuir los anticuerpos contra el GM-CSF, como la plasmaféresis o la inmunosupresión<sup>(10)</sup>. Aunque con estos métodos se han encontrado respuestas algo más del 50 % de pacientes, se necesitarían estudios aleatorizados para excluir que en realidad la aparente respuesta no sea la consecuencia de la evolución natural de la enfermedad.

### Pronóstico

Previamente a los tratamientos disponibles en la actualidad, la proteinosis alveolar cursaba con una mortalidad del 30 %. Sin embargo, actualmente son muy pocos los pacientes que fallecen por esta enfermedad. En el 8 % de los casos se produce la remisión espontánea y, además, lo habitual es que la necesidad del tratamiento se distancie con el tiempo. Sin embargo, ocasionalmente es necesario realizar un trasplante pulmonar, habiéndose descrito la recidiva de la enfermedad<sup>(11)</sup>.

### HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS PULMONAR (HCLP)

El término histiocitosis hace referencia a varias enfermedades proliferativas de los histiocitos. Entre ellas se incluyen desde proliferaciones malignas por un lado, a proliferaciones reactivas en los ganglios linfáticos. En este espectro se incluyen las histiocitosis de células de Langerhans, en la que se produce disfunción orgánica por infiltración de los histiocitos.

### Epidemiología

La HCLP se presenta habitualmente en caucásicos entre 30 y 50 años y, aunque en las primeras series había un predominio de varones, en los últimos años ha aumentado el número de mujeres, en probable relación con las modificaciones en los hábitos de tabaquismo. La HCLP se produce casi exclusivamente en sujetos fumadores y, si bien es más frecuente en fumadores importantes, también afecta a fumadores leves<sup>(12-14)</sup>.

### Etiopatogenia

En su patogenia juegan un papel primordial las células de Langerhans, que derivan de las células mononucleares CD34 + , y son células del sistema inmunitario que actúan presentando el antígeno e induciendo la proliferación de los linfocitos. En el pulmón normal las células de Langerhans se encuentran casi exclusivamente en el epitelio traqueobronquial y actúan como defensa de primera línea contra los antígenos intraluminales. Se conoce que el humo del tabaco origina un aumento de células de Langerhans pulmonares. Además, en estos pacientes se han encontrado aumentados en el tejido pulmonar mediadores como el factor de necrosis tumoral-alfa, el GM-CSF o el factor transformante-beta (TGF-beta)<sup>(15)</sup>.

### Anatomía patológica

En los estadios más precoces hay nódulos bronquiocéntricos, de hasta 2 cm, que pueden estar cavitados. Estos nódulos están formados por células de Langerhans, eosinófilos, linfocitos, fibroblastos y macrófagos alveolares pigmentados. La identificación de las células de Langerhans se puede realizar por el hallazgo de los gránulos de Birbeck (estructuras pentalaminares intracelulares), con microscopía electrónica, o por la tinción del antígeno CD1a en la superficie celular, o de la proteína S100 con inmunohistoquímica. Además existen lesiones quísticas, por destrucción celular y del tejido conectivo perivascular. En el 70-80 % de los casos hay engrosamiento de la media vascular o inflamación mural vascular.

En estadios más avanzados existe hiperinsuflación, con un pulmón enfisematoso y fibrótico, de predominio en los lóbulos superiores, y patrón en panal<sup>(16)</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Entre el 15 y el 30 % de los pacientes están asintomáticos, y la enfermedad se descubre al realizar una radiografía de tórax por otros motivos. En dos tercios de los pacientes, la enfermedad se descubre por la aparición de sínto-



**FIGURA 2.** Tomografía axial computarizada en ventana parénquima. Se observa un patrón micronodular, con escasos quistes, correspondiente a un paciente con histiocitosis de células de Langerhans poco evolucionada.



**FIGURA 3.** Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con histiocitosis de células de Langerhans pulmonar. Se observan quistes pulmonares bilaterales. Los senos costofrénicos laterales están respetados.

mas. Principalmente en estos pacientes puede haber disnea y tos no productiva. Menos frecuentemente hay dolor torácico, síntomas constitucionales o hemoptisis, que obliga a descartar la infección fúngica o la asociación de un carcinoma broncogénico<sup>(14)</sup>. Cuando la enfermedad progresa, pueden aparecer acropaquias o datos de *cor pulmonale*. La exploración física es habitualmente normal.

El neumotórax es la forma de presentación en el 10-15% de los pacientes, pero se puede producir hasta en el 25% durante la evolución, y puede ser bilateral o recurrente<sup>(12,17)</sup>.

### **Función pulmonar**

La repercusión funcional depende de la extensión de la enfermedad. La función pulmonar puede ser normal hasta en el 10-15% de los pacientes, y no es infrecuente además que pacientes con afectación radiológica extensa presenten una alteración funcional leve o moderada<sup>(12)</sup>. La capacidad de difusión del CO es la alteración más frecuente, y se observa en el 70-90% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes se produce un patrón obstructivo, con disminución de la capacidad vital, leve disminución de la capacidad pulmonar total, y aumento del volumen residual. Con la pro-

gresión de la enfermedad se suma al cuadro la existencia de insuficiencia respiratoria.

### **Manifestaciones radiológicas**

La radiografía de tórax es patológica en la mayoría de los casos. En los estadios iniciales se puede apreciar un patrón intersticial micronodular o reticulonodular, de predominio en la los lóbulos superiores, y también puede haber quistes. La afectación pulmonar suele respetar los senos costofrénicos, mientras que su afectación se asocia a un peor pronóstico. Cuando la enfermedad progresa, disminuyen los nódulos y predominan los quistes. Los volúmenes pulmonares son normales o están aumentados.

En el TACAR se pueden observar nódulos cavitados que miden entre pocos milímetros y 2 cm, junto con quistes de paredes finas y forma irregular, de predominio en los lóbulos superiores (Fig. 2). Con la progresión aumenta el número de quistes y finalmente se observa un patrón en panal de abeja (Fig. 3).

### **Diagnóstico**

La sospecha clínica se establece en base a la sintomatología y las manifestaciones radio-

lógicas, principalmente en el TACAR. La identificación de células de Langerhans es necesaria para establecer el diagnóstico, pero su presencia no es suficiente, ya que también se encuentran en otras enfermedades. Esta identificación se puede realizar en la biopsia transbronquial, que presenta una sensibilidad entre el 10 y el 40%, por la naturaleza parcheada de la enfermedad, o en el lavado broncoalveolar. No está claro el porcentaje de estas células que se necesita para establecer el diagnóstico, y las recomendaciones oscilan entre más del 3 y del 5%; sin embargo, la sensibilidad con el valor superior es baja. En los pacientes con sospecha clínica pero con resultados negativos en las muestras de broncoscopia se puede considerar la realización de una biopsia pulmonar abierta.

### Tratamiento

Debido a la escasa incidencia de la enfermedad, no existen ensayos clínicos aleatorizados sobre su tratamiento, y las recomendaciones se basan en opiniones de expertos. La primera medida a realizar es el abandono del hábito tabáquico. Algunos pacientes mejoran tras este abandono, lo que no sería de extrañar, teniendo en cuenta la patogenia de la enfermedad. Además, esta medida tendría también importancia en la disminución de la incidencia de carcinoma broncogénico, que parece estar aumentada en estos pacientes.

En los pacientes que persistan con síntomas o en los que la enfermedad progrese a pesar de abandonar el tabaquismo, se ha propuesto el tratamiento con corticoides, a dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día, con dosis descendentes durante 6 meses a 1 año. Se han descrito mejorías en algunos pacientes con este tratamiento, pero no existe ningún estudio aleatorizado, por lo que no es posible asegurar que la mejoría sea la consecuencia del tratamiento. En algunos pacientes sin respuesta a dicho tratamiento, y principalmente en los que tienen afectación extrapulmonar, se ha propuesto la utilización de citostáticos.

En los pacientes con enfermedad grave y progresiva, se debe valorar la posibilidad de

realizar trasplante pulmonar, para lo que es imprescindible la abstinencia tabáquica. Se ha descrito algún caso de recidiva de la enfermedad a pesar de dicha abstinencia<sup>(18,19)</sup>.

### Pronóstico

Por la escasa prevalencia de la enfermedad, no existen estudios prospectivos que analicen la historia natural o los factores pronósticos. El escaso conocimiento de que se dispone sobre la evolución de la HCLP proviene de la descripción de casos clínicos. La mediana de supervivencia es de unos 12 años en algunas series<sup>(20)</sup>. Con la suspensión del tabaquismo un número importante de pacientes presenta mejoría o estabilización de la enfermedad. Sin embargo, en algunos continúa el deterioro progresivo. Se ha asociado con un peor pronóstico la existencia de edad avanzada, afectación multiorgánica, afectación extensa de quistes o patrón en panal de abeja en el TACAR, afectación radiológica de los senos costofrénicos, o mayor gravedad en la afectación funcional. Hasta en un 5% se puede asociar en la evolución una neoplasia hematológica<sup>(20)</sup>.

### LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad multisistémica, que se caracteriza por la existencia de una proliferación del músculo liso, que puede obstruir las vías aéreas, los linfáticos y los vasos. La enfermedad se puede asociar con angiomiolipomas renales y masas linfáticas axiales denominadas linfangioleiomiomas.

### Epidemiología

La enfermedad afecta principalmente a mujeres, y clásicamente se describe más frecuentemente en edad fértil, y principalmente en la tercera y cuarta décadas de la vida. Sin embargo, en los últimos años se han encontrado con mayor frecuencia casos con un rango de edad más amplio (entre los 18 y los 76 años), no siendo infrecuente el diagnóstico en pacientes con más de 40 años<sup>(21,22)</sup>. Excepcionalmente se ha descrito en varones. Existe una

forma esporádica, y otra asociada a la esclerosis tuberosa, en la que más del 40% de las mujeres con esta enfermedad también tienen LAM. Se ha descrito principalmente en América del Norte, Europa y Japón, pero puede que sea una consecuencia de la frecuencia con la que se establece el diagnóstico por la mayor disponibilidad de medios en dichas zonas geográficas, más que secundariamente a diferencias en la prevalencia de la enfermedad.

### Etiopatogenia

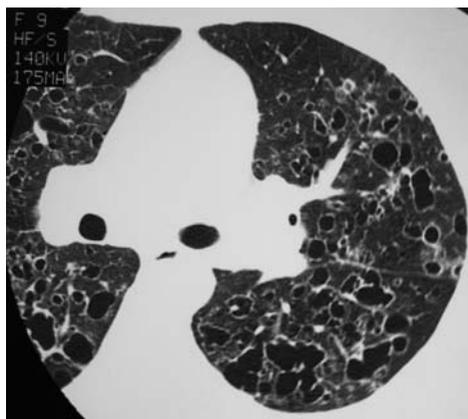
En los casos esporádicos se ha descrito la mutación del gen del complejo de la esclerosis tuberosa 2 (TSC2). Este gen codifica la tubarina, cuyas mutaciones producen una pérdida de la actividad antiproliferativa de esta proteína, favoreciendo la proliferación del músculo liso. En los pacientes con esclerosis tuberosa existe mutación de los genes TSC1 o TSC2. El TSC1 codifica la producción de hamartina. Parece que la TSC1 y TSC2 trabajan conjuntamente, con una señal única, y no se han observado diferencias fenotípicas entre ambas mutaciones<sup>(23)</sup>.

### Anatomía patológica

La afectación del parénquima pulmonar consiste en la aparición de múltiples quistes de paredes finas de 0,5 a 2 cm de diámetro, en cuyas paredes predominan los neumocitos tipo II, lo que les diferencia del enfisema, en el que predominan los neumocitos tipo I. Además, hay focos de células musculares lisas anormales. Estos focos, compuestos por células musculares pequeñas en el centro, y grandes células epitelioides de disposición periférica, pueden afectar a la pleura adyacente, las pequeñas vías aéreas y los vasos<sup>(24)</sup>. Los dos tipos celulares referidos reaccionan con antígenos musculares específicos, y las células epitelioides reaccionan con el anticuerpo monoclonal HMB45.

La afectación extrapulmonar puede consistir en:

- Masas de músculo liso dependientes de las estructuras linfáticas axiales. Las células mus-



**FIGURA 4.** Tomografía axial computarizada de un paciente con histiocitosis de células de Langerhans pulmonar evolucionada. Se observan múltiples quistes pulmonares bilaterales y escasos nódulos.

culares invaden la cápsula de los ganglios linfáticos y el tejido graso circundante, y se puede producir obstrucción linfática.

- Angiomiolipomas renales o de otros órganos abdominales. Son tumores que contienen células musculares lisas, así como vasos escasamente formados.

### Manifestaciones clínicas

Las formas más frecuentes de presentación de la enfermedad son la disnea o el dolor torácico, consecuencia en el primer caso de la destrucción parenquimatosa, y en el segundo de un neumotórax. Con el desarrollo de mejores métodos de imagen ha aumentado el porcentaje de pacientes que se encuentran asintomáticos cuando se realiza el diagnóstico<sup>(22)</sup>.

Durante la evolución, la principal manifestación respiratoria es la disnea de esfuerzo progresiva, consecuencia de la progresiva destrucción pulmonar por los quistes, y de la obstrucción al flujo aéreo. Dos tercios de los pacientes presentan neumotórax en algún momento de su evolución y, menos frecuentemente, derrame pleural quiloso. En ocasiones puede haber hemoptisis o quiloptisis, por obstrucción de los capilares y linfáticos pulmonares. Los síntomas secundarios a la afec-



**FIGURA 5.** Radiografía posteroanterior de tórax de una paciente diagnosticada de linfangioleiomatosis. Se observan aumento de tamaño de los campos pulmonares de forma bilateral, así como imágenes lineales correspondientes a las paredes de los quistes pulmonares, y un aumento de densidad en la base derecha, secundario a patología linfática.

tación abdominal son menos frecuentes, aunque a veces hay distensión abdominal por las masas, o por ascitis quilosa.

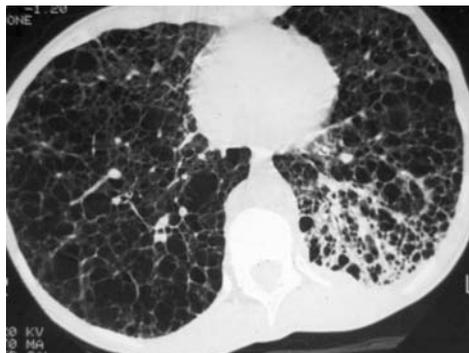
La exploración física suele ser normal, o en ocasiones puede haber escasos crepitantes. No suele haber acropaquias.

### **Función pulmonar**

La función pulmonar es normal en etapas tempranas, y posteriormente suele presentar un patrón obstructivo o mixto, con aumento de volúmenes pulmonares<sup>(21)</sup>. Se observa disminución de la difusión de CO en casi todas las pacientes, incluso de forma desproporcionada con la afectación de los flujos y volúmenes pulmonares, lo que sugiere alteraciones de la ventilación/perfusión. La tolerancia al ejercicio está disminuida, y se observa desaturación con ejercicio incluso con FEV<sub>1</sub> y DLco normales, lo que sugiere alteraciones en la vascularización pulmonar.

### **Manifestaciones radiológicas**

La radiografía de tórax de estas pacientes en los estadios precoces puede ser normal.



**FIGURA 6.** Tomografía axial computarizada de tórax en ventana de parénquima pulmonar, de una paciente con linfangioleiomatosis. Se observan múltiples quistes de paredes finas que ocupan la práctica totalidad del parénquima de forma bilateral. En la base izquierda se observa un aumento de densidad, correspondiente a una proliferación linfática local.

Con la evolución, presenta volúmenes pulmonares normales o aumentados, con quistes pulmonares (Fig. 5). En el TACAR se pueden observar quistes de paredes finas, de 2 mm a 4 cm (Fig. 6), que se diferencian del enfisema por la ausencia de paredes en este último<sup>(25)</sup>. Algunos autores recomiendan realizar también una resonancia magnética nuclear cerebral, ya que parece estar aumentada la incidencia de lesiones hamartomatosas y astrocitomas de bajo grado. La afectación pleural es frecuente. Puede haber neumotórax o derrame pleural, unilateral o bilateral, además de las secuelas de la realización de drenajes torácicos o de pleurodesis<sup>(26)</sup>.

Otras manifestaciones radiológicas de esta enfermedad son la dilatación del conducto torácico, linfadenopatías y linfangioleiomiomas, ascitis quilosa y angiomiolipomas renales.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se realiza mediante el análisis histológico, con reactividad de las células con el anticuerpo HMB45. Aunque se ha descrito que la citología del líquido pleural o de la ascitis puede sugerir el diagnóstico, con el hallazgo de células musculares lisas anorma-

les, y asimismo reactivas al HMB45, no hay series que determinen la rentabilidad diagnóstica de este análisis<sup>(27)</sup>.

Las características del TACAR, en un contexto clínico adecuado, son muy sugerentes del diagnóstico, o incluso pueden ser suficientes si hay manifestaciones extrapulmonares, como los angiomiolipomas renales<sup>(28)</sup>.

### Tratamiento

Dada la relación entre la LAM y los estrógenos, la mayoría de los tratamientos se han basado en contrarrestar la acción estrogénica. Así, se ha descrito la posible utilidad de hormonas androgénicas, como la medroxi-progesterona, o agonistas de la hormona luteinizante (LH-RH), con resultados controvertidos en distintos estudios, y sobre los que no existe un ensayo aleatorizado. Respecto a la progesterona, existen dos estudios retrospectivos, uno de los cuales encontró una reducción no significativa en la velocidad de descenso del FEV<sub>1</sub> y una reducción significativa del descenso de la capacidad de difusión pulmonar en los pacientes tratados con progesterona en comparación con los no tratados<sup>(29)</sup>. El otro, de diseño también retrospectivo, no encuentra diferencias en la evolución de la función pulmonar en ambos grupos de pacientes<sup>(30)</sup>. Otros procedimientos terapéuticos, como la utilización de danazol, tamoxifén, o la ooforectomía, no han demostrado mejorías en la enfermedad. Cuando la enfermedad progresa, se debe realizar tratamiento de la insuficiencia respiratoria con oxigenoterapia.

El neumotórax habitualmente precisa la instauración de tubos de drenaje torácico, y con frecuencia la realización de pleurodesis. El quilotórax también suele requerir el drenaje torácico mediante toracocentesis, o con tubo de drenaje y realización de pleurodesis.

En fases avanzadas debe considerarse la posibilidad de realizar un trasplante pulmonar, si bien se ha descrito algún caso esporádico de recurrencia de la enfermedad o de quilotórax persistente<sup>(31)</sup>.

### Pronóstico

La LAM es habitualmente una enfermedad progresiva. La supervivencia a 10 años en estos pacientes oscila entre el 40 y el 70% en diferentes series. Sin embargo, es posible que el mal pronóstico que se desprende de la descripción de las series iniciales pueda haber cambiado al mejorar los métodos diagnósticos e incluirse en las series de pacientes con una enfermedad menos evolucionada, ya que, en un estudio realizado en el Reino Unido, se encontró una supervivencia a los 10 años del 91%<sup>(32)</sup>. Se ha descrito una puntuación histológica asociada con el pronóstico<sup>(33)</sup>. Se han asociado con un peor pronóstico una DLCO más baja<sup>(34)</sup>, o la mayor desaturación con el ejercicio, así como un patrón de proliferación de células de la LAM en contraposición con el predominio de quistes pulmonares.

### OTRAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

Aunque son muchas las enfermedades pulmonares poco frecuentes que pueden producir afectación intersticial pulmonar, en este capítulo incluiremos sólo la amiloidosis, la neurofibromatosis, la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann-Pick.

#### Amiloidosis

La amiloidosis es una enfermedad producida como resultado del depósito extracelular de proteínas plasmáticas solubles en forma fibrilar. Existen varias formas de afectación del tracto respiratorio por la amiloidosis, de las que en este texto sólo se hará mención a la amiloidosis difusa pulmonar<sup>(35-37)</sup>.

La amiloidosis difusa pulmonar se produce en pacientes con amiloidosis primaria o mieloma múltiple. Frecuentemente se asocia con afectación cardíaca y vascular pulmonar. Los síntomas principales son disnea progresiva y tos. Radiológicamente se observan infiltrados retículo-nodulares bilaterales, en ocasiones con adenopatías hiliares y mediastínicas. En el TACAR en alguna ocasión se han des-

crito calcificaciones en el patrón intersticial, o presencia de quistes.

El diagnóstico se establece con la observación de amiloide-sustancia amorfa, eosinofílica, de color verde con la tinción de rojo congo, en las paredes alveolares y en los vasos en la biopsia pulmonar. El tratamiento principal es el de amiloidosis sistémica. Si presenta insuficiencia respiratoria, se debe añadir oxigenoterapia. El pronóstico es desfavorable.

### Neurofibromatosis

Es una enfermedad que se produce como consecuencia de la proliferación de células de la cresta neural, que pueden afectar a cualquier órgano. Se transmite con herencia autosómica dominante, pero el 50 % de los casos suponen mutaciones nuevas. La afectación pulmonar se produce sólo en el tipo I, que se caracteriza además por la presencia de manchas café con leche en la piel, neurofibromas cutáneos, y del sistema nervioso central. En el 20 % de estos pacientes se puede producir una enfermedad intersticial pulmonar. Se suele manifestar con disnea de esfuerzo progresiva, que comienza en sujetos de edad media. La radiografía de tórax presenta infiltrados reticulonodulares de predominio en los lóbulos inferiores, que pueden acompañarse de cambios bullosos de predominio en lóbulos superiores<sup>(38)</sup>. Funcionalmente se puede observar un patrón mixto restrictivo y obstructivo.

Histológicamente al principio existe una alveolitis con un infiltrado inflamatorio, y posteriormente se desarrolla fibrosis de los septos alveolares. Se ha descrito una mayor incidencia de carcinoma broncogénico, favorecido por las áreas cicatriciales.

### Enfermedad de Gaucher

En una enfermedad de herencia autosómica recesiva, que se produce secundariamente a deficiencias en la actividad de la glucocerebrosidasa. Como consecuencia, se acumulan macrófagos cargados de lípidos (células de Gaucher) en distintos órganos, principalmente el bazo, el hígado, la médula ósea,



**FIGURA 7.** Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con enfermedad de Nieman-Pick. Se observa un patrón reticular de predominio en las bases pulmonares.

los ganglios linfáticos y el sistema nervioso central.

Se han descrito tres cuadros clínicos. El tipo 1, o de adultos, es la más benigna, el tipo 2, de niños, es mortal por la afectación del sistema nervioso central, y el tipo 3 se denomina forma juvenil.

El pulmón se puede afectar en todos los subtipos, en algunas series necrópsicas incluso en un tercio de los pacientes<sup>(39)</sup>. Las manifestaciones radiológicas incluyen un patrón intersticial reticulonodular o miliar. La afectación pulmonar es difusa. En el TACAR se puede observar un engrosamiento interlobulillar intersticial difuso, y nódulos interlobulares<sup>(4,40)</sup>.

Funcionalmente, las alteraciones más frecuentes son la disminución de la capacidad de difusión del CO y del volumen residual pulmonar.

Histológicamente, es típica la presencia de células de Gaucher, que infiltran las paredes alveolares y rellenan los espacios aéreos. Estas células son PAS positivas, y se pueden observar también en el lavado broncoalveolar.

### Enfermedad de Niemann-Pick

Es una enfermedad que se caracteriza por el acúmulo intracelular de esfingomiélin en las células del sistema reticuloendotelial (histiocitos azul marino) y del sistema nervioso



**FIGURA 8.** Tomografía axial computarizada de alta resolución de un paciente con enfermedad de Niemann-Pick. Se observa un patrón en panal subpleural, así como en vidrio deslustrado de forma difusa en el parénquima pulmonar.

central, como consecuencia del déficit de esfingomielinasa. Se han descrito 6 tipos, que se denominan con las primeras letras del abecedario. En el tipo B, poco frecuente y sin afectación del sistema nervioso central, los pacientes pueden llegar a la edad adulta. En este tipo se ha descrito la afectación pulmonar intersticial.

En el pulmón, las células con esfingomielina se acumulan en los septos alveolares, las paredes bronquiales y la pleura. Las manifestaciones radiológicas consisten en un infiltrado intersticial lineal difuso, e infiltrados nodulares de predominio en las bases, así como patrón en panal. En el TACAR puede observarse un patrón en vidrio deslustrado en las regiones pulmonares superiores, y engrosamiento de los septos interlobulares en las zonas basales (Fig. 7).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Presneill JJ, Nakata K, Inoue Y, et al. Pulmonary proteinosis. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 593-613.
2. Laucirica R, Ostrowski ML. Cytology of non-neoplastic occupational and environmental diseases of the lung and pleura. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 1700-8.
3. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax.* 2000; 55: 67-77.
4. Chung MJ, Lee KS, Franquet T, et al. Metabolic lung disease: imaging and histopathologic findings. *Eur J Radiol.* 2005; 54: 233-45.
5. Pipavath S, Godwin JD. Imaging of interstitial lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 455-65.
6. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest.* 1998; 114: 1357-62.
7. Rubenstein I, Mullen BM, Hoffstein V. Morphologic diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar lipoproteinosis-revisited. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 813-6.
8. Udawadia ZF. Pulmonary alveolar proteinosis. *New Engl J Med.* 2007; 317: 19.
9. Chesnutt MS, Nuckton TJ, Golden J, et al. Rapid alveolar epithelial fluid clearance following lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2001; 120: 271-4.
10. Venkateshiah SB, Thomassen MJ, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. Clinical manifestations and optimal treatment strategies. *Treat Respir Med.* 2004; 3: 217-27.
11. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest.* 1997; 111: 1457-8.
12. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J.* 2006; 27: 1272-85.
13. Cosgrove GP, Frankel SK, Brown KK. Challenges in pulmonary fibrosis. *Cystic lung disease.* *Thorax.* 2007; 62: 820-9.
14. Sundar KM, Goselin MV, Chung HL, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest.* 2003; 123: 1673-83.
15. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *New Engl J Med.* 2000; 342: 1969-78.
16. Kambouchner M, Basset F, Marchal J, et al. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 1483-90.
17. Méndez JL, Nadrous HF, Vasallo R, et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest.* 2004; 125: 1028-32.
18. Gabbay E, Dark JH, Ashcroft T, et al. Recurrence of Langerhans' cell granulomatosis following lung transplantation. *Thorax.* 1998; 53: 326-7.

19. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, et al. Relapsing pulmonary langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 288-91.
20. Vasallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *New Engl J Med.* 2002; 346: 484-90.
21. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangioliomyomatosis registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 105-11.
22. Cohen MM, Pollock-BarZiv S, Johnson SR. Emerging clinical picture of lymphangioliomyomatosis. *Thorax.* 2005; 60: 875-9.
23. Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ, et al. Molecular pathogenesis of lymphangioliomyomatosis: lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Moll Biol.* 2007; 36: 298-408.
24. Johnson SJ. Lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J.* 2006; 27: 1056-65.
25. Niku S, Stark P, Levin DL, et al. Lymphangioliomyomatosis. Clinical, radiologic and pathologic manifestations. *J Thorac Imaging.* 2005; 20: 98-102.
26. Ávila NA, Dwyer AJ, Rabel A. CT of pleural abnormalities in lymphangioliomyomatosis: a comparison of pleural findings after different types of pleurodesis. *AJR.* 2006; 183: 1007-12.
27. Yamauchi M, Nakahara H, Uyama K, et al. Cytologic finding of chyloascites in lymphangioliomyomatosis. A case report. *Acta Cytol.* 2000; 44: 1081-4.
28. Report of workshop on lymphangioliomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 679-83.
29. Johnson JR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioliomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 628-33.
30. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al. Decline in lung function in patients with lymphangioliomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest.* 2004; 126: 1867-74.
31. Fremont RD, Milstone AP, Light RW, et al. Chylothoraces after lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: review of the literature and utilization of a pleurovenous shunt. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 953-5.
32. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, et al. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioliomyomatosis. *Thorax.* 2004; 59: 800-3.
33. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioliomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 479-84.
34. Lazor R, Valeyre D, Lacroix J, et al. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Respir Med.* 2004; 98: 536-41.
35. Gillmore JD, Hawkins PN. Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax.* 1999; 54: 444-51.
36. Aylwin ACB, Gishen P, Copley SJ. Imaging appearance of thoracic amyloidosis. *J Thorac Imaging.* 2005; 20: 41-6.
37. Lachmann HJ, Hawkins PN. Amyloidosis and the lung. *Chronic Respir Dis.* 2006; 3: 203-14.
38. Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, et al. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J.* 2007; 29: 210-4.
39. Lee RE, Yousem SA. Frequency and type of lung involvement in patients with Gaucher disease. *Lab Invest.* 1988; 58: 54A.
40. Marten K, Hansell DM. Imaging of macrophage-related lung diseases. *Eur Radiol.* 2005; 15: 727-41.

# TRASPLANTE PULMONAR EN ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

*Francisco Javier Moradiellos Díez, José Luis Campo-Cañaveral de la Cruz, Andrés Varela de Ugarte*

## RESUMEN

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPID) constituyen un extenso y variado grupo de patologías que conducen a la insuficiencia respiratoria y fallecimiento de un número significativo de pacientes. La alta tasa de progresión de estas enfermedades a pesar del tratamiento médico hace necesarias otras opciones terapéuticas. El trasplante pulmonar representa el último recurso terapéutico en pacientes seleccionados con enfermedad pulmonar terminal. En la actualidad, las EPID suponen el 24% de las indicaciones de trasplante pulmonar a nivel mundial con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) como patología fundamental dentro de este grupo (19% del total de trasplantes pulmonares).

En comparación con otras indicaciones de trasplante pulmonar, las EPID (y específicamente la FPI) registran mayor mortalidad precoz post-trasplante y un curso postoperatorio más tórpido. Sin embargo, existe un beneficio de supervivencia, función pulmonar y calidad de vida contrastado y significativo en los pacientes trasplantados frente a los que reciben tratamiento médico. A largo plazo, los resultados de supervivencia son comparables con los de otras indicaciones de trasplante pulmonar y los avances, tanto en los aspectos técnico-quirúrgicos como en la selección de receptores y manejo postoperatorio han permitido mejorar estos resultados de forma significativa en la última década.

## RECUERDO HISTÓRICO

El trasplante pulmonar comienza su desarrollo experimental en animales en torno a

1950-60. En el año 1946 Demikhov llevó a cabo el primer trasplante cardiopulmonar en el perro. Un año después realizó el primer trasplante unipulmonar<sup>(1)</sup>. En aquel momento el objeto del estudio no era otro que evaluar la supervivencia del animal trasplantado, los efectos hemodinámicos del trasplante y la calidad del intercambio gaseoso del injerto. Para valorar si este injerto podía ser capaz de realizar un correcto intercambio de gases, grupos como los de Hardy y Veith usaron modelos experimentales de autotrasplante y alotrasplante acompañándolos de la ligadura de la arteria pulmonar contralateral.

Henri Metras fue el primer autor que efectuó con éxito un alotrasplante en el perro y, en 1950 publicó una serie de 20 trasplantes con supervivencias de hasta 3 semanas<sup>(2)</sup>. Sin embargo, los aspectos técnicos constituyen el legado más importante de Metras. Según este autor, la secuencia de anastomosis preferida sería: bronquio, arteria y, por último, aurícula izquierda. También introdujo la profilaxis de la trombosis a nivel de la anastomosis de las venas pulmonares propugnando la sutura de un parche de la aurícula izquierda del donante a la aurícula del receptor en vez de realizar la sutura de las 4 venas pulmonares. Además, Metras abordó el problema de la interrupción en el flujo de las arterias bronquiales y propuso como solución la revascularización usando un parche de pared aórtica que incluyera las arterias bronquiales del donante.

El primer trasplante pulmonar en humanos se realizó en 1963 en el Mississippi Medical Center por James D. Hardy (1918-2003).

El receptor era un condenado a cadena perpetua diagnosticado de carcinoma broncogénico y enfisema pulmonar a quien se realizó un trasplante unipulmonar izquierdo, falleciendo a los 18 días por insuficiencia renal<sup>(3)</sup>.

Entre 1963 y 1974 se llevaron a cabo unos 40 trasplantes pulmonares con pobres resultados: solamente un paciente consiguió sobrevivir 10 meses, falleciendo finalmente por una neumonía. La mayoría de los enfermos fallecían por infecciones y dehiscencias de la anastomosis bronquial en el postoperatorio inmediato.

En este período se introdujeron dos mejoras técnicas para intentar resolver el problema de la dehiscencia bronquial. En 1970 Trummer et al. describieron la sección del bronquio donante próxima a la bifurcación lobar<sup>(4)</sup> y Veith et al. recomendaron el telescopaje bronquial<sup>(5)</sup>. Por otro lado, el grupo de la Universidad de Toronto dirigido por Pearson y Cooper había investigado específicamente el tema de la revascularización bronquial desde 1960<sup>(6)</sup>. En el año 1981 este mismo grupo demostró la relación causal entre el uso de esteroides a altas dosis y la elevada incidencia de dehiscencia y necrosis en la anastomosis bronquial<sup>(7)</sup>. Una nueva serie de experimentos en los que se sustituyeron los esteroides por un recién introducido agente inmunosupresor, la ciclosporina A, demostró que los animales sometidos a este tratamiento presentaban resistencia a la tensión anastomótica similar a la de animales que no recibieron inmunosupresión<sup>(8)</sup>. Finalmente, la adición de la omentopexia<sup>(9)</sup> a la sutura bronquial, que conseguía restablecer la circulación bronquial en tan sólo cuatro días, permitió obtener supervivencias considerables en este modelo canino. La conjunción de todos estos avances en la técnica quirúrgica, la introducción de la ciclosporina A como inmunosupresor de elección, las mejoras en la selección tanto de los donantes como de los receptores y los esperanzadores resultados en los experimentos animales fomentaron un optimismo que culminó el 7 de noviembre de 1983. En

esta fecha el mencionado grupo de Toronto llevó a cabo el primer trasplante pulmonar humano unilateral derecho con éxito a largo plazo. El receptor fue un paciente de 58 años con fibrosis pulmonar en estadio terminal al que se dio de alta a las 6 semanas y que falleció a los 6 años y medio por insuficiencia renal. Gracias a este programa, los pacientes con fibrosis pulmonar intersticial fueron considerados receptores idóneos para el trasplante unipulmonar y se despertó el interés por el trasplante como tratamiento para otros tipos de enfermedad pulmonar.

Los pacientes con patología séptica pulmonar como la fibrosis quística no eran, sin embargo, candidatos adecuados para un trasplante unilateral, lo que desembocó en el desarrollo del trasplante bipulmonar para esta indicación. En 1982 Reitz et al. ya habían descrito la técnica y resultados iniciales del trasplante cardiopulmonar para pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca<sup>(10)</sup>. Sin embargo, el trasplante cardiopulmonar planteaba dos problemas: la elevada mortalidad del procedimiento (25-30%) y lo innecesario del trasplante de víscera cardíaca, puesto que el corazón de los pacientes con fibrosis quística era sano. En el año 1988 Patterson, Cooper y Dark culminan sus experimentos de trasplante bipulmonar sin corazón y sin circulación extracorpórea en primates, comunicando la realización del primer trasplante bipulmonar realizado en una mujer de 42 años con enfisema terminal secundario a déficit de alfa1-antitripsina<sup>(11)</sup>. Las anastomosis se realizaron en la tráquea, la arteria pulmonar principal y la aurícula izquierda. El mayor inconveniente de este nuevo procedimiento fue, una vez más, la cicatrización de la vía aérea, siendo la incidencia de isquemia traqueobronquial mayor que en el trasplante cardiopulmonar. La explicación podía estar en la interrupción de la irrigación colateral coronario-bronquial. A este respecto, Noirclerc et al. proponen la anastomosis bronquial bilateral, tanto en el trasplante bipulmonar como en el bloque cardiopulmonar<sup>(12)</sup>. Couraud et al.

propugnan otra vía<sup>(13)</sup>: revascularizan ambos bronquios mediante un *by-pass* con vena safena entre la aorta y las bronquiales, canalizado mediante un parche de aorta que incluía la arteria intercostobronquial. En 1992 se publican 11 casos sin complicaciones anastomóticas.

Sin embargo, el avance fundamental procede del grupo de la Universidad Washington en Saint Louis, Missouri. En 1990 Pasque et al. presentan a los 3 primeros pacientes sometidos a trasplante bipulmonar secuencial mediante toracoesternotomía<sup>(14)</sup>. Las ventajas de este procedimiento residen en la realización de anastomosis bronquiales independientes, en la no necesidad de circulación extracorpórea y en el mantenimiento de la inervación cardiaca. Un año más tarde este grupo publica otros 24 casos. Las indicaciones más importantes serían la fibrosis quística, las bronquiectasias y el enfisema terminal. A medida que nuevas publicaciones confirman la mejora en los resultados de supervivencia, el trasplante bipulmonar secuencial sustituye definitivamente al bipulmonar en bloque y al cardiopulmonar en pacientes con enfermedad obstructiva, supurativa y vascular sin afectación cardiaca.

En la actualidad, la experiencia acumulada en trasplante pulmonar es extensa. Hasta mediados de 2006 se han realizado un total de 23.716 trasplantes pulmonares en el mundo, con 110 centros trasplantadores activos durante ese año<sup>(15)</sup>. Durante el año 2005 el número de trasplantes pulmonares realizados a nivel mundial ascendió a 2.169. A nivel global, la vida media de los receptores de trasplante pulmonar es de 5,3 años (6,4 años condicionada a la supervivencia en el primer año).

En España, el primer trasplante cardiopulmonar fue realizado en 1990 por el doctor Ramón Arcas en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid. Sin embargo, tras una breve experiencia inicial, no se han vuelto a realizar trasplantes pulmonares en este centro. También en 1990 se inicia el programa de trasplante pulmonar en el Hospital Vall d'Hebron de Bar-

celona, seguido por el de la Clínica Puerta de Hierro en 1991, el Hospital La Fe de Valencia en 1992, el Hospital Reina Sofía de Córdoba en 1993, el Hospital Marqués de Valdecilla de Santander en 1997, el Hospital de Ramón y Cajal de Madrid en 1998 y el Hospital Juan Canalejo de La Coruña en 1999<sup>(16)</sup>. En total, y hasta 2006, se han realizado un total de 1.641 trasplantes pulmonares en España (incluyendo cardiopulmonares). En los últimos 5 años los seis grupos trasplantadores de pulmón activos en España han realizado una media de 160 trasplantes pulmonares al año<sup>(17)</sup>. Si a ello añadimos unos resultados de supervivencia similares o incluso mejores a los del registro internacional de trasplantes se deduce que el trasplante pulmonar está plenamente consolidado en nuestro país<sup>(18)</sup>.

En los últimos 15 años el progreso en el trasplante pulmonar ha sido vertiginoso desde todos los puntos de vista: nuevas soluciones de preservación que permiten tiempos de isquemia más largos<sup>(19)</sup>, mejoras en la coordinación tanto nacional como europea, nuevos inmunosupresores, uso de donantes extendidos<sup>(20)</sup>, trasplantes con donantes en asistolia<sup>(21)</sup>, etc. En los próximos años, sin embargo, todavía quedan retos que afrontar. La ampliación de las indicaciones obliga a desarrollar estrategias para incrementar el número de posibles donantes (recuperación de pulmones mediante reperfusión *ex vivo*<sup>(22)</sup>, trasplante lobar de donantes vivos<sup>(23)</sup>, protocolos de optimización de donantes pulmonares, etc.) así como para mejorar el beneficio de cada procedimiento ante un número limitado de órganos disponibles (prevención y tratamiento de la disfunción precoz del injerto y del rechazo crónico). Esta perspectiva convierte al trasplante pulmonar en un procedimiento en continua expansión y evolución.

## INDICACIONES GENERALES DE TRASPLANTE PULMONAR

Idealmente el trasplante de órganos se considera indicado cuando la esperanza de vida estimada del paciente sin trasplante sea menor que la del paciente trasplantado y siempre que

**TABLA 1.** Contraindicaciones del trasplante pulmonar<sup>(24,25)</sup>

- Antecedentes de malignidad en los últimos 2-5 años
- Infección crónica extrapulmonar incurable
  - Serología para AgHBs positiva
  - Serología para VHC positiva con evidencia histológica de hepatopatía
  - Infección por VIH
- Disfunción irreversible avanzada de otros órganos (corazón, hígado, riñón)
- Hábitos tóxicos en los últimos 6 meses (tabaco, alcohol, drogas)
- Incapacidad para deambular o cumplir con éxito un programa de rehabilitación
- Deformidad espinal o torácica severa
- Valoración psiquiátrica negativa
- Ausencia de apoyo social o familiar estable
- Negativa a cumplir con el protocolo diagnóstico y el terapéutico

la primera supere al tiempo previsto en lista de espera<sup>(24)</sup>. Formalmente y como indicación general habría que considerar susceptible de trasplante al paciente menor de 65 años con patología pulmonar en fase avanzada (clase funcional III-IV) y al límite de tratamiento médico con una expectativa de vida menor de 2 años y siempre que no existan contraindicaciones absolutas<sup>(25)</sup>. Las contraindicaciones excluyen a aquellos pacientes cuya patología previa, situación clínica o esperanza de vida les impediría beneficiarse de un procedimiento que acarrea una considerable morbimortalidad incluso en las mejores condiciones. Estas contraindicaciones, según el Informe de Consenso del año 2006 de la Sociedad Internacional de Trasplantes de Corazón y Pulmón se resumen en la tabla 1. Adicionalmente, existe una serie de contraindicaciones relativas por lo que la decisión final de incluir a un paciente en lista de espera de trasplante pulmonar se toma de forma consensuada por cada grupo trasplantador tras revisar cada caso individualmente.

Al establecer las indicaciones de trasplante se diferencian cuatro grupos de enfermedades: enfermedades obstructivas, enfermedades intersticiales, enfermedades supurativas y enfermedades vasculares pulmonares. Cada

uno de estos grupos presenta características particulares en cuanto a evolución, pronóstico y beneficio obtenido con el trasplante. Por ello, aunque la recomendación general es que el paciente debe ser enviado lo antes posible para valoración por el equipo de trasplante, se considera que existe una “ventana de trasplante” o momento óptimo para el mismo en base a criterios clínico-funcionales y a la probabilidad de sobrevivir en la lista de espera. Este concepto es el fundamento de las recomendaciones específicas para cada patología expresadas en las guías y protocolos internacionales<sup>(24)</sup> y nacionales<sup>(25)</sup>.

#### INDICACIONES EN ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un amplio y heterogéneo grupo de patologías fibróticas que comparten algunas características clínicas, radiológicas y fisiopatológicas. En la actualidad, las EPID constituyen la segunda indicación más frecuente de trasplante pulmonar (24 % del total de trasplantes pulmonares)<sup>(15)</sup>. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la forma más frecuente de EPID y supone el 26 % de los trasplantes unilaterales y el 13 % de los trasplantes bilaterales a nivel mundial. Otras

**TABLA 2.** Las EPID dentro de las indicaciones de trasplante pulmonar a nivel mundial (enero 1995-junio 2006)

	Unilateral (n = 8.316)	Bilateral (n = 9.300)	Total (n = 17.616)
FPI	26 %	13 %	19 %
Sarcoidosis	2,1 %	2,8 %	2,5 %
LAM	0,7 %	1,2 %	1 %
BOS (sin re-Tx)	0,6 %	1,1 %	0,8 %
ETC	0,6 %	0,7 %	0,7 %
NI	0,3 %	0,1 %	0,2 %

*FPI: fibrosis pulmonar idiopática. LAM: linfangioleiomiomatosis. BOS: bronquiolitis obliterante. ETC: enfermedades del tejido conjuntivo. NI: neumonitis intersticial (descamativa o inespecífica).*

EPID que se benefician del trasplante pulmonar son la sarcoidosis, otras fibrosis pulmonares, la linfangioleiomiomatosis, la bronquiolitis obliterante proliferativa y las patologías reumatológicas con afectación del intersticio pulmonar (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, síndrome de Sjögren, dermatomiositis/polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, espondilitis anquilosante, etc.). La frecuencia de cada EPID dentro de las indicaciones de trasplante pulmonar según datos del Registro Internacional se expone en la tabla 2.

Considerando el diferente pronóstico, prevalencia y evolución de las EPID más frecuentes, debemos analizarlas por separado en cuanto a sus indicaciones de trasplante pulmonar.

### Fibrosis pulmonar idiopática

Según la evidencia científica disponible, el tratamiento que aporta el mayor beneficio en términos de supervivencia en la FPI es el trasplante pulmonar<sup>(26)</sup>. La esperanza de vida de los pacientes con FPI es de 2,5-3,5 años aproximadamente tras el diagnóstico. No es de extrañar por tanto que estos pacientes registren la mayor mortalidad en la lista de espera de trasplante<sup>(15,27)</sup> respecto a pacientes con otros diagnósticos, llegando hasta un 30 % el porcentaje de fallecidos esperando la donación<sup>(28)</sup>. Por otro lado, los pacientes con FPI se

benefician más del trasplante pulmonar que aquellos con otros diagnósticos<sup>(29)</sup>. Existe pues un consenso creciente respecto a la necesidad de referir precozmente a estos pacientes a las unidades de trasplante, de modo ideal inmediatamente tras el diagnóstico. Ello se ve apoyado por la observación de que los pacientes fallecidos en lista de espera habían sido diagnosticados un promedio de dos años antes de ser referidos<sup>(30)</sup>.

En este sentido, en los últimos años disponemos de información adicional sobre los factores pronósticos de la FPI que pueden ayudar al especialista a decidir el momento óptimo para remitir al paciente para valoración de trasplante.

Desde el punto de vista radiológico, los pacientes con hallazgos típicos de neumonía intersticial usual (NIU) en el escáner de alta resolución (TACAR) tienen peor pronóstico que aquellos con imágenes atípicas<sup>(31)</sup>. Asimismo, un mayor grado de fibrosis radiológica se ha asociado a menor supervivencia<sup>(32,33)</sup>. Por otro lado, la presencia de hallazgos histológicos característicos de NIU en las biopsias pulmonares de pacientes con FPI también se correlaciona con una peor supervivencia respecto a la mayoría de los pacientes con histología de neumonía intersticial inespecífica.

Respecto a las variables funcionales respiratorias, el valor pronóstico de la capacidad vital forzada (FVC) se ha analizado en varias

publicaciones, sugiriéndose que un valor menor al 60 % del predicho se asociaría con un incremento de la mortalidad<sup>(54)</sup>. Datos más fiables procedentes de un estudio prospectivo indican, sin embargo, que los pacientes con una función pulmonar relativamente preservada tienen un riesgo similar de mortalidad que aquellos con una función más deteriorada<sup>(55)</sup>. Ello significa que una función pulmonar conservada no debería retrasar la remisión para valoración de trasplante. Las pruebas de difusión<sup>(56)</sup> gravemente alteradas (DLCO < 35-39 %) y la desaturación<sup>(57,58)</sup> durante la prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT sO<sub>2</sub> < 88 %) también permiten identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad que deberían ser remitidos de forma precoz.

Finalmente, estudios recientes<sup>(59-61)</sup> sostienen que el empeoramiento de los parámetros clínicos y funcionales del paciente durante el seguimiento es un claro factor predictivo de mortalidad. En concreto, una caída de la FVC de un 10 % o más durante 6-12 meses de seguimiento debería considerarse una señal de inclusión en lista de espera ya que se asocia a un pronóstico especialmente malo. Igualmente, un empeoramiento de la disnea o una hospitalización por causas respiratorias son factores independientes de riesgo de mortalidad. Por último, Flaherty et al. demuestran en un estudio de 2006 que los cambios en la DLCO con empeoramientos relativos de 10-15 % también son predictivos de una corta supervivencia<sup>(62)</sup>.

La edición de 1998 de las pautas internacionales para la selección de candidatos a trasplante pulmonar consideraba el fracaso del tratamiento esteroideo como un factor relevante para determinar el momento adecuado para el trasplante<sup>(43)</sup>. Sin embargo, la evidencia acumulada desde entonces apunta a un beneficio muy limitado de los tratamientos actuales por lo que esperar la respuesta terapéutica de los pacientes con FPI antes de remitirlos para trasplante probablemente tenga como consecuencia retrasos innecesarios. En el caso de otras EPID como la neumonía intersticial ines-

pecífica, sin embargo, y a falta de nuevos estudios prospectivos, es posible que exista algún beneficio terapéutico con los nuevos inmunosupresores que justifique diferir la valoración de trasplante.

La mayor parte de esta evidencia ha sido incorporada a las últimas recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón<sup>(24)</sup> por lo que incluimos un resumen de las mismas en la tabla 3.

### Sarcoidosis

Aproximadamente el 90 % de los pacientes con sarcoidosis desarrollan enfermedad pulmonar<sup>(44)</sup>. El pronóstico de los pacientes con sarcoidosis pulmonar como única manifestación suele ser bueno, observándose remisión espontánea o estabilización de la enfermedad en la mayoría de los casos entre 2 y 5 años tras el diagnóstico. Sin embargo, en el 10 % de los casos, la afectación pulmonar progresa a estadios terminales de fibrosis pulmonar. La tasa de mortalidad oscila entre el 1 y el 6 %, siendo la mayoría de las muertes atribuibles a insuficiencia respiratoria<sup>(45)</sup>.

La sarcoidosis supone el 2,5 % de los trasplantes pulmonares realizados a nivel mundial, siendo la sexta indicación en frecuencia<sup>(15)</sup>. La mortalidad en lista de espera de los pacientes diagnosticados de sarcoidosis oscila entre el 30 y el 50 %<sup>(46)</sup>.

Debido a lo variable de su curso y manifestaciones resulta difícil establecer unas recomendaciones claras y basadas en la evidencia para la valoración e inclusión en lista de espera. La correlación entre función pulmonar y mortalidad sugerida por analogía con la FPI y por algunos estudios no ha sido corroborada por publicaciones más recientes<sup>(47,48)</sup>.

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados con un peor pronóstico de la sarcoidosis. Sin embargo, en la población concreta de pacientes con sarcoidosis a la espera de trasplante pulmonar se ha determinado un conjunto específico de variables que condicionan una mayor mortalidad<sup>(47)</sup> (Tabla 4). En concreto, la presión elevada en la aurícula

**TABLA 3.** Recomendaciones de remisión para valoración de trasplante pulmonar e inclusión en lista de espera en pacientes con FPI<sup>(24)</sup>

**Recomendaciones de remisión para valoración**

- Evidencia histológica o radiológica de neumonía intersticial usual independientemente de la capacidad vital
- Evidencia histológica de neumonía intersticial inespecífica fibrótica

**Recomendaciones de inclusión en lista de espera**

- Evidencia histológica o radiológica de neumonía intersticial usual y alguno de los siguientes:
  - DLCO < 39 % del predicho
  - Descenso de FVC > = 10 % durante 6 meses de seguimiento
  - Desaturación con sO<sub>2</sub> < 88 % durante el test de la marcha de 6 minutos
  - Panalización en TACAR (score de fibrosis > 2)
- Evidencia histológica de neumonía intersticial inespecífica y alguno de los siguientes:
  - DLCO < 35 % del predicho
  - Descenso de FVC > = 10 % durante 6 meses de seguimiento
  - Descenso de DLCO > = 15 % durante 6 meses de seguimiento

izquierda suele indicar una disfunción severa del ventrículo derecho, constituyendo un factor pronóstico ominoso asociado a una alta mortalidad a corto plazo.

En la valoración de trasplante del paciente con sarcoidosis se deben considerar particularmente las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad<sup>(49)</sup>: cardíacas, hepáticas o neurológicas y valorar su repercusión en el pronóstico del trasplante. Por otro lado, es habitual la presencia de bronquiectasias en estos pacientes. La colonización de estas bronquiectasias se consideraría enfermedad pulmonar supurativa y sería indicación de trasplante bilateral para evitar la contaminación del injerto por el pulmón nativo. Otro punto de atención es la eventual presencia de un micetoma, que puede aparecer en pacientes con formas fibroquísticas de sarcoidosis. Este hallazgo se considera una contraindicación relativa para el trasplante pulmonar pues aumenta el riesgo de siembra fúngica durante el explante y de aspergilosis diseminada, dificulta la neumonectomía –prolongando los tiempos de isquemia–, aumenta el riesgo de sangrado postoperatorio y de fallecimiento por

**TABLA 4.** Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con sarcoidosis en lista de espera de trasplante pulmonar<sup>(47,48)</sup>

- Presión de aurícula derecha > 15 mmHg
  - Riesgo de mortalidad x 5,2
- Hipertensión pulmonar subyacente
- Necesidades de oxigenoterapia
- Etnia afro-americana
  - Riesgo de mortalidad x 2

*Aspergillus* en el contexto de la inmunosupresión. A la hora de considerar la realización de un trasplante pulmonar en estos casos debe valorarse la posibilidad de un trasplante bilateral así como aplicarse un protocolo antifúngico preoperatorio y postoperatorio que disminuya la carga de microorganismos en el receptor.

Finalmente, se ha estimado que la prevalencia de hipertensión pulmonar en los pacientes con sarcoidosis oscila entre el 4 y el 28 %. Aunque habitualmente la hipertensión pulmonar asociada a sarcoidosis es leve o mode-

**TABLA 5.** Recomendaciones de remisión para valoración de trasplante pulmonar e inclusión en lista de espera en diagnosticados de sarcoidosis<sup>(24)</sup>

**Recomendaciones de remisión para valoración**

- Clase funcional III o IV de la NYHA

**Recomendaciones de inclusión en lista de espera**

- Clase funcional III o IV de la NYHA y cualquiera de los siguientes:
  - Hipoxemia en reposo
  - Hipertensión pulmonar
  - Presión auricular derecha > 15 mmHg

rada, manifestándose a veces sólo durante el ejercicio, la posibilidad de hipertensión pulmonar severa y disfunción ventricular derecha (fundamentalmente en las formas fibróticas más graves) debe tenerse presente, manteniendo un alto índice de sospecha y realizando estudios específicos ante el menor indicio. En este sentido, la demostración de hipertensión pulmonar moderada o severa aconseja la realización de un trasplante pulmonar bilateral para minimizar el riesgo de disfunción precoz del injerto.

Como conclusión, las recomendaciones de valoración y trasplante pulmonar en pacientes diagnosticados de sarcoidosis se resumen en la tabla 5.

### **Linfangioleiomiomatosis (LAM)**

Se trata de una rara enfermedad que afecta casi exclusivamente a mujeres en edad fértil. El pulmón es el órgano más afectado con proliferación intersticial de células musculares lisas, desarrollo de grandes espacios quísticos y pérdida de parénquima funcionante. Clínicamente cursa con disnea progresiva, neumotórax recidivante, hemoptisis, tos y derrame pleural quiloso y su evolución condiciona una supervivencia estimada de entre 40 y 78 % a los diez años<sup>(50,51)</sup>. El manejo terapéutico ini-

cial se basa en el tratamiento antihormonal: fármacos antiestrogénicos, progesterona, hormona luteinizante e incluso ooforectomía. Esta estrategia parece retrasar la progresión de la enfermedad y el deterioro de la función respiratoria en algunos casos. Recientemente se ha propuesto una nueva línea de tratamiento con un nuevo fármaco inhibidor específico de la kinasa 1 de la proteína ribosómica S6 (S6K1) denominado rapamicina. Este fármaco ha demostrado eficacia *in vitro* bloqueando la proliferación de las células características de la LAM<sup>(52)</sup>. La rapamicina ya ha comenzado a ser utilizada en ensayos clínicos aunque los resultados iniciales son todavía contradictorios<sup>(53,54)</sup>.

Sin embargo, una vez agotado el tratamiento médico y a medida que la enfermedad progresa, el trasplante pulmonar se convierte en la última opción viable. En la actualidad la LAM supone el 1 % de los trasplantes pulmonares realizados en el mundo, según datos del Registro Internacional<sup>(15)</sup>. El intervalo medio entre la aparición de los síntomas y la realización del trasplante fue de 11 años (rango, 3-24 años) según publicaron Boehler et al. en 1996<sup>(55)</sup> en una serie de pacientes con LAM sometidos a este procedimiento. Los factores asociados a un peor pronóstico son, entre otros: disminución del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC, incremento de la TLC y predominio de lesiones quísticas sobre la proliferación leiomiocítica en las muestras histológicas. Los criterios recomendados para referir e incluir a un paciente en un programa de trasplante pulmonar se resumen en la tabla 6.

Debemos hacer un comentario adicional sobre la frecuencia y manejo del neumotórax en los pacientes con LAM. Habitualmente, la aparición de neumotórax espontáneo secundario es el primer signo que conduce al diagnóstico de la enfermedad<sup>(56)</sup>, siendo su incidencia mayor que en cualquier otra enfermedad pulmonar crónica. En un estudio reciente sobre una serie de 395 pacientes diagnosticados de LAM, el 66 % tuvieron al menos un episodio de neumotórax espontáneo durante su vida<sup>(57)</sup>. La tasa de recurrencia fue del 77 %, en la mitad de

**TABLA 6.** Recomendaciones de valoración e inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar para pacientes diagnosticados de linfangioleiomiomatosis<sup>(2,4)</sup>

**Recomendaciones de valoración**

- Clase funcional III o IV de la NYHA

**Recomendaciones de inclusión en lista de espera**

- Clase funcional III o IV de la NYHA y cualquiera de los siguientes:
- Hipoxemia en reposo
- Deterioro grave de la función pulmonar y la capacidad de ejercicio

los casos ipsilateral y con un intervalo medio entre el primer episodio y la recurrencia de 1,8 años. En la mayoría de las ocasiones los neumotórax aparecieron en reposo o durante una actividad física mínima. Por otro lado, un 8 % de los pacientes sufrieron neumotórax espontáneo bilateral. Esta rara presentación del neumotórax en una mujer joven debe hacer pensar inmediatamente en el diagnóstico de LAM.

Respecto al tratamiento del neumotórax espontáneo secundario a LAM, el 80 % de los pacientes sufren el primer episodio antes del diagnóstico de la enfermedad por lo que es habitual que el manejo inicial sea conservador (observación, aspiración, drenajes torácicos, válvulas de Heimlich). Esta estrategia tiene una tasa de recurrencia del 66 % por lo que suelen ser necesarias medidas más agresivas. En la mencionada serie, más del 50 % de los pacientes tuvieron que ser tratados mediante pleurodesis química, cirugía o una sucesión de las dos. Ello disminuyó la tasa de recurrencias hasta un 30 % aproximadamente.

Sin embargo, estas medidas, pese a ser necesarias en muchos casos, tienen efectos negativos en el momento del trasplante pulmonar. En primer lugar, la lateralidad del trasplante: en un 27 % de los pacientes un procedimiento pleural previo condicionó el lado

elegido para el trasplante unilateral. En segundo lugar, las complicaciones postoperatorias: un 31 % de los pacientes tuvieron sangrado postoperatorio, requiriendo reintervención en la mitad de los casos. Estos datos contrastan con el 3 % de incidencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes con hemitórax sin manipulación previa. Pese a todo, la pleurodesis previa no aumentó el riesgo de mortalidad postquirúrgica ni prolongó significativamente la estancia media hospitalaria por lo que este procedimiento no parece contraindicar *per se* la realización con éxito de un trasplante pulmonar en el futuro.

En nuestra opinión, el manejo del neumotórax espontáneo secundario a LAM debe ser inicialmente conservador. En caso de que las recurrencias obliguen a aplicar tratamientos más agresivos con posibles consecuencias en la indicación y resultados de un eventual trasplante, estos pacientes deberían ser remitidos a unidades de cirugía torácica con experiencia trasplantadora para valorar la relación riesgo/beneficio de una posible intervención e indicar el procedimiento más adecuado en cada caso.

**Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (granuloma eosinofílico)**

Esta enfermedad supone solamente el 0,2 % de los trasplantes pulmonares<sup>(15)</sup>. Afecta sobre todo a adultos jóvenes fumadores y es más frecuente en la raza caucásica. Se asocia a neumotórax recurrentes y a hipertensión pulmonar severa y aproximadamente el 20 % de los casos desarrollan afectación pulmonar grave terminal<sup>(59)</sup>. Algunos de los factores de mal pronóstico de esta enfermedad son: edad avanzada al diagnóstico, reducción del FEV<sub>1</sub>, reducción de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC, aumento del volumen residual, descenso de la capacidad de difusión e hipertensión pulmonar. El tratamiento fundamental es el cese del hábito tabáquico pero el trasplante pulmonar es una opción para pacientes con enfermedad avanzada<sup>(59)</sup>. Así pues, según las recomendaciones internacionales de 2006<sup>(2,4)</sup>, incluiremos al

paciente en la lista de espera cuando cumpla los siguientes criterios:

- Clase funcional NYHA III-IV.
- Severo deterioro de la función pulmonar y de la capacidad de ejercicio.
- Hipoxemia en reposo

### **Enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo**

La enfermedad pulmonar avanzada puede aparecer en la mayoría de las conectivopatías y supone el 0,7% de las indicaciones totales de trasplante. La mayor experiencia se ha acumulado en los casos de esclerosis sistémica. La introducción de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ha permitido controlar parcialmente la enfermedad renal, convirtiendo la enfermedad pulmonar intersticial difusa en la primera causa de mortalidad en la esclerosis sistémica<sup>(60)</sup>. Tradicionalmente, los pacientes afectados de enfermedades sistémicas con afectación multiorgánica como la esclerosis sistémica no eran considerados candidatos adecuados para trasplante pulmonar por el alto riesgo de complicaciones postoperatorias y la elevada probabilidad de progresión de su enfermedad, incluso tras el trasplante. La experiencia acumulada y los avances técnicos, junto con la introducción de nuevos inmunosupresores, han cambiado el panorama y en la actualidad el trasplante pulmonar se considera una opción viable en determinados casos. Esta evolución se ha visto reforzada por la publicación de alentadores resultados en un grupo muy seleccionado de pacientes con esclerosis sistémica sometidos a trasplante pulmonar cuya supervivencia a medio plazo es comparable a la de pacientes con FPI<sup>(61)</sup>. La inclusión de estos pacientes en lista de espera de trasplante, por tanto, ha de ser considerada de manera individual y cuidadosa por cada equipo trasplantador, valorando tanto la afectación pulmonar como el espectro de comorbilidades que podría hacer inaceptable el riesgo del trasplante.

## **ASPECTOS TÉCNICOS DEL TRASPLANTE PULMONAR**

### **Técnica quirúrgica**

Los aspectos básicos de la técnica quirúrgica del trasplante pulmonar han sufrido pocas modificaciones desde las descripciones iniciales del trasplante unipulmonar y bipulmonar en 1983 y 1990, respectivamente. Describiremos brevemente a continuación ambos procedimientos.

### **Trasplante unipulmonar**

Existen dos vías fundamentales de abordaje. Una de ellas es la toracotomía submármara a través del cuarto espacio intercostal. La otra, preferible en los casos en los que el hilio pulmonar se encuentra retraído, es la toracotomía posterolateral a través del quinto espacio intercostal. Tras lograr el acceso al tórax se procede a la liberación de las adherencias pleuroparietales y a la sección del ligamento pulmonar. Se diseca el hilio pulmonar hasta el mediastino posterior y se completa la neumonectomía reglada con sección y ligadura lo más distalmente posible de la arteria pulmonar y ambas venas pulmonares. A continuación se abre el pericardio parietal alrededor de estas estructuras para conseguir unos pedículos vasculares con longitud suficiente para realizar las anastomosis sin tensión. La hemostasia del pericardio, grasa mediastínica y adenopatías locales es fundamental en este momento para disminuir el riesgo de sangrado postoperatorio. El injerto pulmonar ya preparado se introduce en la cavidad pleural del receptor cubierto con bolsas plásticas estériles y rodeado de hielo para mantener baja su temperatura hasta la reperusión.

Las anastomosis de las distintas estructuras, con posibles variaciones según las circunstancias y las preferencias del equipo quirúrgico, suelen llevar el siguiente orden: primero el bronquio, luego la arteria y, por último, la aurícula. La anastomosis entre el parche auricular del injerto y la aurícula del receptor, en contraposición a la anastomosis por

separado de cada vena pulmonar, reduce el tiempo quirúrgico, facilita técnicamente la sutura y, fundamentalmente, disminuye el riesgo de complicaciones tromboticas locales. La anastomosis bronquial suele realizarse con material monofilamento reabsorbible, practicando una sutura continua en la *pars membranosa* y con puntos sueltos en la porción cartilaginosa. Si existiese discrepancia entre los diámetros del bronquio receptor y donante, se telescopan ambas estructuras. Las anastomosis vasculares suelen realizarse con suturas irreabsorbibles en las que es fundamental evitar tanto la estenosis como una excesiva longitud del pedículo que favorecería la torsión del mismo y la interrupción del flujo sanguíneo en el postoperatorio. Tras eliminar el aire de ambos circuitos, especialmente de la aurícula izquierda para evitar el riesgo de embolismo gaseoso cerebral, se procede a la reperfusión controlada abriendo lenta y progresivamente el paso de la arteria pulmonar durante 10 minutos. Esta estrategia expone al injerto a la presión arterial pulmonar (PAP) del receptor de forma paulatina y ha demostrado su eficacia en la disminución de la lesión de isquemia reperfusión (LIR) tanto en estudios experimentales<sup>(62)</sup> como en la clínica<sup>(63)</sup>. Tras el implante se realiza una broncoscopia para revisar la sutura bronquial y aspirar secreciones y restos hemáticos de la vía aérea, al mismo tiempo que se toman muestras para cultivo y tinción con el fin de iniciar una profilaxis antibiótica apropiada lo antes posible.

### **Trasplante bipulmonar secuencial**

En este caso, el abordaje preferido es la toracotomía submamaria bilateral a través del cuarto espacio intercostal. Si se necesitase circulación extracorpórea (CEC) o se previese una exposición deficitaria de los hilios pulmonares, ambas toracotomías pueden unirse mediante una esternotomía transversa (incisión tipo *clamshell*). El primer implante se realiza sobre el lado que tiene menor perfusión con los objetivos de mantener la oxigenación del paciente mediante la ventilación del pul-

món contralateral, evitar en lo posible entrar en circulación extracorpórea y minimizar el riesgo de disfunción precoz del primer injerto por hiperaflujo sanguíneo. Se procura preparar las dos neumonectomías antes de extraer el primer pulmón para reducir al máximo el tiempo que el primer injerto esté sometido a todo el gasto cardíaco. La técnica quirúrgica de implante es la misma que la descrita para el trasplante unipulmonar.

### **Uso de circulación extracorpórea**

La CEC durante el trasplante pulmonar establece un circuito alternativo que mantiene la oxigenación sistémica sin necesidad de ventilación pulmonar y permite realizar una reperfusión progresiva del injerto. La mayoría de los grupos trasplantadores no indican rutinariamente la CEC para realizar el trasplante y el porcentaje de pacientes que requiere esta técnica varía según los autores entre el 16 y el 46 %<sup>(64)</sup>. La indicación de CEC se puede establecer de forma programada antes del trasplante, fundamentalmente en casos que asocien hipertensión pulmonar severa o alguna circunstancia que impida la ventilación unipulmonar. También puede establecerse intraoperatoriamente, de forma habitual ante la aparición de hipoxemia severa o fracaso ventricular derecho que no respondan a las medidas anestésicas. Las consecuencias deletéreas del uso de CEC en el trasplante pulmonar resultan controvertidas, aunque la mayoría de los autores coinciden en que aumentan la incidencia de disfunción precoz del injerto y las necesidades transfusionales. Asimismo, existen numerosas publicaciones en las que se asocia el uso de CEC con un incremento de la morbimortalidad del trasplante por lo que otras alternativas de menor impacto como la utilización de oxigenadores de membrana extracorpóreos (ECMO) podrían ofrecer una relación riesgo/beneficio más favorable<sup>(65)</sup>.

### **Técnica anestésica**

Generalmente la intubación se realiza con un tubo de doble luz izquierdo (Robertshaw)

del mayor calibre posible. En teoría, en la inducción se trata de evitar el  $N_2O$ , por su tendencia a aumentar los espacios aéreos, por la imposibilidad de usar  $FiO_2$  altas, por la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica y por la elevación de las resistencias vasculares periféricas, con la consiguiente hipertensión pulmonar y disminución del gasto cardíaco.

Es fundamental vigilar que durante el implante del primer injerto la ventilación unipulmonar permita una buena oxigenación y que el paciente tolere hemodinámicamente que todo el gasto cardíaco se dirija hacia el pulmón nativo sin un incremento excesivo en la PAP.

El respirador a utilizar debe poder funcionar controlado por volumen y por presión, mantener flujos inspiratorios altos, relaciones inspiración-espiración de hasta 1:5 y aplicar presión positiva al final de la espiración (PEEP). La monitorización respiratoria debe incluir: volumen-minuto, volumen corriente, presiones inspiratorias (media, pico, meseta), complianza, resistencia, curvas de presión y flujo, capnograma, fracciones inspiratorias/espíatorias de gases y son necesarios dispositivos que permitan aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

Se utilizara la  $FiO_2$  (mezcla de  $O_2$ /aire) adecuada para mantener una saturación de  $O_2 > 90\%$ . Existe evidencia de que las  $FiO_2$  elevadas aumentan la vasodilatación de las zonas ventiladas, disminuyendo el *shunt* durante la ventilación unipulmonar.

Específicamente en los trastornos restrictivos existe dificultad en grado variable para la ventilación debido a la pérdida de volumen pulmonar y la reducida complianza por lo que se deben emplear ciertos parámetros ventilatorios específicos que se resumen en los siguientes puntos:

- Volumen corriente 8-10 ml/kg.
- Relación inspiración/espíación elevada, con inspiraciones prolongadas que mejoren la distribución.
- Presión meseta  $< 35$  cmH $_2O$ .

- PEEP, para mantener la oxigenación durante la ventilación unipulmonar.
- Frecuencia respiratoria variable en función de la  $PaCO_2$  (hipercapnia permisiva).

Como se ha mencionado, la monitorización anestésica de la respuesta del paciente a la ventilación unipulmonar o a la oclusión de la arteria pulmonar resulta fundamental para aconsejar al cirujano la indicación de CEC cuando otras medidas de soporte sean insuficientes.

### Manejo postoperatorio

El paciente sale de quirófano con un tubo orotraqueal de una luz y con una ventilación controlada por presión para evitar el barotrauma sobre la línea de sutura. Los objetivos del manejo respiratorio en el postoperatorio del trasplante pulmonar son:

- Oxigenación adecuada para conseguir una  $PaO_2$  mayor de 90 mmHg con la menor  $FiO_2$  posible.
- Presión positiva de insuflación limitada  $< 30-35$  mmHg para no dañar las anastomosis bronquiales.
- Medidas de asepsia estrictas.
- Extubación precoz, excepto en la hipertensión pulmonar.

La  $FiO_2$  se intenta mantener al mínimo intentando evitar la toxicidad del oxígeno. En cuanto a la extubación del paciente, ésta se realiza dependiendo de la estabilidad hemodinámica y la respiratoria, de modo que la mayoría de los pacientes sin hipertensión pulmonar pueden ser extubados en 24-48 horas, salvo complicaciones. Los casos con hipertensión pulmonar, que requieren una monitorización más estrecha de parámetros como el gasto cardíaco y las presiones pulmonares así como soporte inotrópico, pueden ser extubados pasadas las primeras 72 horas si la evolución es favorable.

### Complicaciones post-trasplante

El espectro de las complicaciones post-trasplante es verdaderamente amplio en cuanto a su variedad y severidad, y se ve condicionado

por varios factores concurrentes: deterioro clínico previo del receptor, trauma quirúrgico severo, características del injerto, circunstancias técnicas del trasplante, polimedicación, necesidad de intubación prolongada, uso de inmunosupresores, etc. Un resumen no exhaustivo de las complicaciones del trasplante pulmonar se expone en la tabla 7. Como complicación inicial paradigmática haremos a continuación un breve comentario sobre la disfunción precoz del injerto.

**Disfunción precoz del injerto tras el trasplante pulmonar**

La disfunción precoz del injerto es una complicación frecuente (25-35% de los pacientes) que aparece en las primeras horas post-trasplante pulmonar. Cursa de manera similar al síndrome de “distrés” respiratorio agudo (ARDS), con la aparición de hipoxemia severa y evidencia radiológica de infiltrados alveolares difusos. Fisiopatológicamente se explica por la lesión de la membrana alveolocapilar y el consiguiente desarrollo de edema pulmonar. Desde un punto de vista etiológico se ha relacionado el riesgo de disfunción precoz del injerto con numerosos factores del donante (características del donante, tiempo de isquemia, tipo de preservación, etc.), del trasplante (duración de la cirugía, uso de CEC, ausencia de reperfusión controlada) y del receptor (presencia de hipertensión pulmonar, manejo anestésico perioperatorio, patología de base, etc). Su aparición en grado severo condiciona un incremento significativo de la mortalidad y morbilidad precoz y tardía tras el trasplante pulmonar<sup>(66)</sup> así como de la incidencia de BOS y de deterioro de la función pulmonar a largo plazo<sup>(62)</sup>. Los principios básicos del manejo de la disfunción precoz del injerto (restricción de fluidos, fármacos vasoactivos a baja dosis y vasodilatadores pulmonares) siguen vigentes en la actualidad<sup>(63)</sup>, junto con nuevas estrategias de tratamiento como los inhibidores del complemento, los antagonistas del factor activador plaquetario o el uso de ECMO para los casos más graves. El conocimiento de la natu-

**TABLA 7.** Complicaciones precoces del trasplante pulmonar

- Disfunción precoz del injerto
- Hemorragia postoperatoria
- Rechazo agudo
- Infecciones
  - Bacterianas
  - Viricas
  - Fúngicas
- Estenosis de vía aérea
- Dehiscencia anastomótica
- Tromboembolismo pulmonar
- Arritmias supraventriculares
- Complicaciones gastrointestinales
- Insuficiencia renal
- Alteraciones hematológicas (PTT y SHU)

*PTT: púrpura trombótica trombocitopénica. SHU: síndrome urémico hemolítico.*

raleza multifactorial de esta complicación así como de las circunstancias que aumentan su incidencia permite mantener una actitud especialmente vigilante en aquellos receptores de alto riesgo e instaurar medidas terapéuticas de forma precoz.

**SUPERVIVENCIA**

La supervivencia a largo plazo del trasplante pulmonar es el objetivo fundamental que justifica ética y científicamente un tratamiento tan agresivo para el paciente como costoso para el sistema sanitario. Los datos finales de supervivencia son la consecuencia de infinidad de decisiones de un gran número de profesionales sanitarios, desde el médico que refiere inicialmente al paciente para valoración de trasplante hasta el que realiza el seguimiento post-trasplante pasando por cirujanos torácicos, neumólogos, anestesistas, rehabilitadores, patólogos, coordinadores de trasplante, equipos de enfermería médicos y quirúrgicos, etc. En este sentido, el seguimiento especializado a medio y largo plazo del paciente trasplan-

**TABLA 8.** Supervivencia de pacientes con FPI sometidos a trasplante pulmonar según diferentes autores

	30 días	1 año	3 años	5 años	7 años
Meyers et al. (2000) <sup>(74)</sup>		76 %		54 %	
Thabut et al. (2003) <sup>(28)</sup>		79 %		39 %	
Meyer et al. (2004) <sup>(71)</sup>	77-91 %	48-74 %	40-64 %	53 %	
Orens et al. (2006) <sup>(72)</sup>				44 %	
OPTN/SRTR (2006) <sup>(73)</sup>	91 %	80 %	61 %	47 %	
Mason et al. (2007) <sup>(70)</sup>	95 %	73 %	56 %	44 %	36 %
Trulock et al. (2007) <sup>(15)</sup>		72 %	56 %	44 %	33 %

tado de pulmón es un pilar fundamental para lograr unos resultados aceptables por lo que remitimos al lector al documento “Estudio y seguimiento del receptor de un trasplante pulmonar”, publicado por SEPAR<sup>(69)</sup> como base para profundizar en este aspecto.

La contribución y relevancia específica de cada decisión o intervención terapéutica en el resultado final es un dato todavía desconocido en muchos casos aunque los continuos avances y el análisis de una experiencia cada vez mayor nos presentan el panorama general del trasplante pulmonar con creciente claridad.

### Supervivencia del trasplante de pulmón en la FPI

La FPI es la forma más frecuente de EPID en el adulto así como la segunda indicación más frecuente de trasplante pulmonar a nivel mundial. Ello explica que la mayoría de los datos publicados de supervivencia post-trasplante en las EPID se refieran a esta patología. El trasplante pulmonar brinda a los pacientes con FPI un beneficio de supervivencia superior al del mejor tratamiento médico disponible<sup>(28)</sup>, reduciendo el riesgo de fallecimiento en un 75 %. Los resultados de supervivencia según diferentes autores<sup>(15,28,70-74)</sup> e incluyendo los datos del Registro Internacional se exponen en la tabla 8.

Numerosas publicaciones coinciden en que los resultados del trasplante en estos pacien-

tes son peores que los registrados para otras indicaciones, sin que exista una explicación satisfactoria hasta la fecha. Sabemos, sin embargo, que los receptores con FPI forman un grupo heterogéneo de pacientes en los que la concurrencia de determinadas circunstancias condiciona una peor supervivencia post-trasplante. Algunos de los factores de riesgo identificados son: ventilación mecánica previa, discordancia de serología para citomegalovirus entre donante y receptor, edad del receptor y del donante, hipertensión pulmonar, índice de masa corporal del receptor, requerimientos de oxígeno en reposo, presión de enclavamiento pulmonar, gasto cardíaco, etc. A todo ello le debemos añadir el rápido deterioro que sufren algunos de estos pacientes en lista de espera, así como el riesgo de progresión de la enfermedad en el pulmón nativo en los casos de trasplante unilateral<sup>(75)</sup>.

### Trasplante unilateral frente a bilateral en la FPI

La elección de un trasplante unilateral frente a uno bilateral en los receptores con patologías no supurativas sigue siendo una cuestión controvertida hasta la fecha. En el caso del enfisema pulmonar, la mayoría de los autores recomiendan la realización de un trasplante bilateral para los receptores más jóvenes. En el caso de la FPI la respuesta es menos evidente. Un estudio publicado por Meyer et al.<sup>(71)</sup> mostraba un beneficio de supervivencia para

el trasplante unilateral aunque la elevada cifra de mortalidad perioperatoria (10 % para el unilateral, 21 % para el bilateral) podría suponer la pérdida de beneficio que se podría obtener a largo plazo con el trasplante bilateral. Otro estudio de Meyers et al.<sup>(74)</sup> tampoco mostró beneficio con la realización de un trasplante bilateral aunque se trataba de una serie relativamente pequeña de 32 procedimientos unilaterales comparados con 13 bilaterales. La publicación con mayor número de pacientes se basó en los datos del Registro Internacional (Whelan et al.<sup>(76)</sup>) y mostraba un riesgo mayor de mortalidad en los primeros tres meses para el trasplante bilateral en los pacientes con FPI. No obstante, el carácter multiinstitucional de los datos y la relativamente pequeña proporción de pacientes sometidos a trasplante bilateral (26 % de la serie) impedían a los autores recomendar categóricamente un procedimiento sobre otro.

Por otro lado, en una publicación reciente de Mason et al.<sup>(70)</sup> sobre una serie de 81 pacientes con FPI se defiende “cautelosamente” la realización de trasplantes bilaterales en la FPI basados en sus excelentes datos de supervivencia tras este procedimiento, que se aproximan incluso a los de pacientes con otros diagnósticos.

Finalmente, el análisis global más reciente del Registro Internacional de trasplantes<sup>(15)</sup> sobre un total de 3.362 procedimientos sobre receptores con FPI muestra unas curvas de supervivencia que otorgan un beneficio significativo ( $p = 0,03$ ) a largo plazo para los receptores de un trasplante bilateral frente a los de uno unilateral considerando un periodo de seguimiento de 10 años. Si se considera el primer año post-trasplante, sin embargo, la supervivencia es peor para los receptores sometidos a un procedimiento bilateral (Fig. 1).

En conclusión, hasta la realización de un estudio aleatorizado y prospectivo resulta imposible recomendar categóricamente un procedimiento u otro para estos pacientes. Cada grupo trasplantador debe consensuar y establecer sus propios criterios, basados en las caracte-

rísticas de sus receptores con FPI (tiempo en lista de espera, edad, situación funcional, presencia de hipertensión pulmonar, etc.) así como en la disponibilidad de órganos y en sus propios resultados de supervivencia con cada tipo de trasplante.

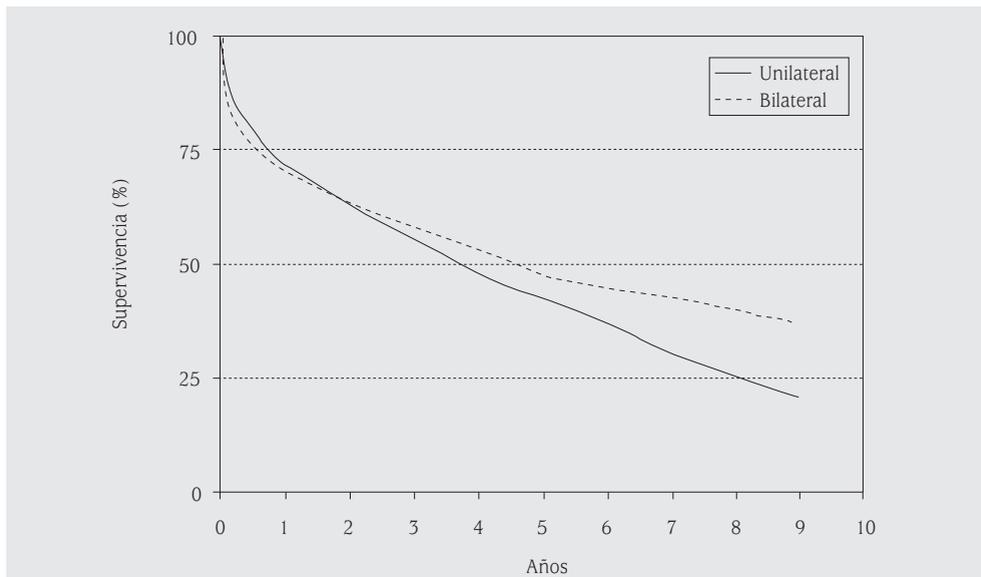
### **Supervivencia del trasplante de pulmón en la sarcoidosis**

Los resultados de supervivencia de los pacientes con sarcoidosis sometidos a trasplante pulmonar no son significativamente diferentes de los obtenidos en pacientes con FPI. La estimación de supervivencia a 1, 3, 5 y 7 años es del 68, 55, 49 y 43 %, respectivamente, según el Registro Internacional<sup>(15)</sup>. Con respecto al procedimiento de elección, no existe un consenso general aunque probablemente se debería indicar un trasplante bilateral en los receptores con hipertensión pulmonar severa, sarcoidosis fibroquística, micetomas y bronquiectasias. Respecto a la presencia de micetomas, no se considera una contraindicación para el trasplante aunque el pronóstico post-trasplante de estos pacientes es peor<sup>(77)</sup>. Aquellos pacientes que recibieron terapia antifúngica agresiva previa al trasplante obtuvieron supervivencias aceptables.

La recurrencia histológica de la sarcoidosis en el pulmón trasplantado ha sido confirmada por diversos autores con una incidencia estimada de entre el 47 y el 67 %. En la mayoría de los casos esta recurrencia es asintomática, aunque los casos sintomáticos suelen responder bien al tratamiento. En general, la recurrencia no afecta negativamente a la supervivencia del paciente ni a la función del implante<sup>(78)</sup>.

### **Supervivencia del trasplante de pulmón en la linfangioleiomiomatosis**

La supervivencia actuarial del trasplante pulmonar en la LAM es del 86 % en 1 año, 76 % en 3 años y 65 % en 5 años según la publicación más reciente de Kpodonu et al.<sup>(79)</sup> sobre una serie de 79 pacientes trasplantados en Estados Unidos. Ello supone unos resulta-



**FIGURA 1.** Supervivencia post-trasplante en la FPI según el tipo de procedimiento. (Adaptado de Trulock et al.<sup>(15)</sup>)

dos comparables o mejores que los de otras indicaciones de trasplante pulmonar. En esta serie el 57 % de los trasplantes fueron bilaterales, sin demostrarse diferencias de mortalidad entre trasplante unilateral o bilateral. El antecedente de procedimientos de pleurodesis o la presencia de numerosas cavidades quísticas con infecciones de repetición pueden determinar la elección de un procedimiento u otro en cada caso particular. Aunque se ha informado de recurrencias de la enfermedad en el implante, su incidencia es mucho menor que en la sarcoidosis y su significado clínico resulta incierto.

#### **Supervivencia del trasplante pulmonar en EPID asociada a enfermedades del tejido conectivo**

La mayor experiencia con trasplante pulmonar en estas patologías es la recogida en pacientes con esclerosis sistémica progresiva. Diversos estudios coinciden en mostrar resultados de supervivencia a 1 y 4 años similares a los obtenidos en pacientes trasplantados por otras causas. La serie más importante has-

ta la fecha es la publicada por Massad et al.<sup>(60)</sup>, quienes revisaron un total de 47 pacientes con esclerodermia seleccionados y trasplantados en 23 centros de Estados Unidos entre 1987 y 2004. La supervivencia a 1 y 3 años fue del 68 y 46 %, respectivamente, y se realizó un trasplante unilateral en el 57 % de los casos sin que el tipo de procedimiento fuera relevante en el resultado. Como se ha mencionado previamente, las peculiaridades clínicas de estos pacientes: insuficiencia renal, disfunción esofágica y riesgo de aspiración, extensión de las lesiones cutáneas e incidencia y grado de hipertensión pulmonar, etc., hacen necesaria una cuidadosa selección de los receptores para lograr unos resultados aceptables.

#### **CONCLUSIONES**

El trasplante pulmonar es el tratamiento de elección para las EPID avanzadas una vez agotadas las opciones terapéuticas médicas. Este tratamiento ha demostrado su efectividad en la mejora de la función y calidad de vida de estos pacientes, así como de su supervivencia. Paralelamente a la aparición de nue-

vos y mejores tratamientos médicos para las EPID, los resultados del trasplante pulmonar han mejorado significativamente en la última década. La experiencia acumulada en estos años ha permitido optimizar tanto el manejo perioperatorio como la selección de los receptores, incluso en patologías que previamente no se consideraban subsidiarias de trasplante. El desarrollo de guías que ayudan al clínico en la elección del momento adecuado para referir al paciente con EPID a una unidad de trasplante pulmonar resulta fundamental para que un mayor número de potenciales receptores obtengan beneficios con este tratamiento.

Los retos para el futuro son numerosos pero se centran en torno a un problema clave: obtener los máximos beneficios para la población mediante el uso del recurso limitado de los pulmones, fruto de las donaciones altruistas de la sociedad. Desde los avances técnicos en la cirugía hasta un mejor aprovechamiento de los potenciales donantes, desde la implementación de nuevos tratamientos que retrasen el momento del trasplante hasta la introducción de nuevos inmunosupresores o inmunomoduladores que mejoren el rendimiento y la supervivencia de cada órgano, desde la adecuada selección de receptores hasta la priorización de aquellos que más se pueden beneficiar del trasplante; todos éstos son focos de investigación activa, tanto clínica como básica, que van a iluminar el panorama del trasplante pulmonar en las EPID en los próximos años.

## BIBLIOGRAFÍA

- Demikhov VP. Experimental transplantation of vital organs. Authorized translation from the Russian by Basil Haigh. New York: Consultant's Bureau; 1962.
- Metras H. Preliminary note on lung transplants in dogs. *Compte Rendue Acad Sci.* 1950; 231: 1176.
- Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr. Lung homotransplantation in man. *JAMA.* 1963; 186: 1065-74.
- Trummer MJ, Christiansen KH. Radiographic and functional changes following autotransplantation of the lung. *J Thorac Cardiovas Surg.* 1965; 49: 1006-14.
- Veith FJ, Richards K. Improved technique for canine lung transplantation. *Ann Surg.* 1970; 171: 553-8.
- Pearson FG, Goldberg M, Stone RM et al. Bronchial arterial circulation restored after reimplantation of canine lung. *Can J Surg.* 1970; 13: 243-50.
- Lima O, Cooper JD, Peters WJ, et al. Effects of methylprednisilone and azathioprine on bronchial healing following lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981; 82: 211-5.
- Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al. A comparison between cyclosporine A and methylprednisilone versus azathioprine on bronchial healing following canine lung allotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983; 85: 821-6.
- Lima O, Goldberg M, Peters WJ, et al. Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 83: 418-21.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 1982; 306: 557-64.
- Patterson GA, Cooper JD, Dark JH, Jones MT. Experimental and clinical double lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988; 95: 70-4.
- Noirclerc MJ, Metras D, Vaillant A, Dumon JF, Zimmermann JM, Caamano A, Orsoni PC. Bilateral bronchial anastomosis in double lung and heart-lung transplantations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1990; 4: 314-7.
- Couraud L, Baudet E, Nashef SA, Martigne et al. Lung transplantation with bronchial revascularisation. Surgical anatomy, operative technique and early results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992; 6: 490-5.
- Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafillou A, Trulock EP. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 1990; 49: 785-91.
- Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society of Heart and Lung transplantation: Twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 782-95.
- Borro JM. Actualización del trasplante pulmonar en España. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 457-67.

17. Organización Nacional de Trasplantes. Dossier Pulmonar 2007. <http://www.ont.es>
18. Álvarez A, Lama R, Algar J, Santos F, Briceño J, Aranda JL, et al. Predicting mortality after lung transplantation. *Transplant Proc.* 2001; 33: 1630-1.
19. Steen S, Sjöberg T, Massa G, Ericsson L, Lindberg L. Safe pulmonary preservation for 12 hours with low-potassium-dextran solution. *Ann Thorac Surg.* 1993; 55: 434-40.
20. Aigner C, Winkler G, Jaksch P, Seebacher G, Lang G, Taghavi S, Wissner W, Klepetko W. Extended donor criteria for lung transplantation—a clinical reality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27: 757-61.
21. Núñez JR, Varela A, del Río F, et al. Bipulmonary transplants with lungs obtained from two non-heart-beating donors who died out of hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127: 297-9.
22. Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, et al. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning *ex vivo*. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83: 2191-4.
23. Goldsmith MF. Mother to child: first living donor lung transplant. *JAMA.* 1990; 264: 2724.
24. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 745-55.
25. Grupo de trabajo de la SEPAR. Normativa de trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2001; 37: 307-15.
26. Noth I, Martínez FJ. Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007; 132: 637-50.
27. De Meester J, Smits JM, Persijn GG, et al. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 518-24.
28. Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 469-75.
29. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, et al. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 226-32.
30. Timmer SJ, Karamzadeh AM, Yung GL, et al. Predicting Survival of Lung Transplantation Candidates With Idiopathic Interstitial Pneumonia: Does PaO<sub>2</sub> Predict Survival? *Chest.* 2002; 122: 779-84.
31. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological *versus* histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax.* 2003; 58: 143-8.
32. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2002; 19: 275-83.
33. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 103-8.
34. Alhamad EH, Lynch III JP, Martínez FJ. Pulmonary function tests in interstitial lung disease what role do they have? *Clin Chest Med.* 2001; 22: 715-50.
35. King Jr TE, Safrin S, Starko KM, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005; 127: 171-7.
36. Egan JJ, Martínez FJ, Wells AU, et al. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax.* 2005; 60: 270-3.
37. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 1084-90.
38. 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.
39. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 543-8.
40. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 538-42.
41. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 639-44.

42. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six minute hallwalk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 803-9.
43. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T and Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *J Heart Lung Transplant.* 1998; 17: 703-9.
44. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 736-55.
45. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 149-73.
46. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2005; 25: 783-8.
47. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest.* 2003; 124: 922-8.
48. Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest.* 2001; 120: 873-80.
49. Shah L. Lung transplantation in Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28: 134-40.
50. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H and Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 527-33.
51. Taylor JR, Ryu J, Colby TV and Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med.* 1990; 323: 1254-60.
52. Goncharova EA, Goncharov DA, Spaits M, Noonan DJ, Talovskaya E, Eszterhas A et al. Abnormal growth of smooth muscle-like cells in lymphangioleiomyomatosis: role for tumor suppressor TSC2. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006; 34: 561-72.
53. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 140-51.
54. Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 200-3.
55. Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1275-80.
56. Glassberg MK. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 573-82.
57. Almoosa KF, Ryu JH, Méndez J, et al. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2006; 129: 1274-81.
58. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 216-23.
59. Alalawi R, Whelan T, Bajwa R S, Hodges TN. Lung transplantation and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11: 461-6.
60. Cheema GS, Quismorio FP Jr. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2001; 7: 283-90.
61. Schachna L, Medsger Jr TA, Dauber JH, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3954-61.
62. Guth S, Pruefer D, Kramm T, Mayer E. Length of pressure-controlled reperfusion is critical for reducing ischaemia-reperfusion injury in an isolated rabbit lung model. *J Cardiothorac Surg.* 2007; 2: 54.
63. Lick SD, Brown PS Jr, Kurusz M, Vertrees RA, McQuitty CK, Johnston WE. Technique of controlled reperfusion of the transplanted lung in humans. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69: 910-2.
64. Dalibon N, Geffroy A, Moutafis M, et al. Use of cardiopulmonary bypass for lung transplantation: a 10-year experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006; 20: 668-72.
65. Aigner C, Wissner W, Taghavi S, et al. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 468-73.

66. Burton CM, Iversen M, Milmal N, et al. Outcome of lung transplanted patients with primary graft dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 75-82.
67. Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, et al. Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 1004-11.
68. Shargall Y, Guenther G, Ahya VN, Ardehali A, Singhal A and Keshavjee S. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part VI: Treatment. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1489-500.
69. Grupo de trabajo de la SEPAR. Estudio y seguimiento del receptor de un trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2001; 37: 307-15.
70. Mason DP, Brizzio ME, Alster MJ et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: 1121-8.
71. Meyer DM, Edwards LB, Torres F, Jessen ME and Novick RJ. Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 950-8.
72. Orens JB, Shearon TH, Freudenburg RS, Conte JV, Bhorade SM, Ardehali A. Thoracic organ transplantation in the United States, 1995-2004. *Am J Transplant.* 2006; 6: 1188-97.
73. 2006 Annual Report of the US Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1996-2005. <http://www.ustransplant.org>
74. Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JP, Patterson GA. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. A ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 120: 99-108.
75. Grgic A, Lausberg H, Heinrich M, et al. Progression of fibrosis in usual interstitial pneumonia: Serial evaluation of the native lung after single lung transplantation. *Respiration.* 2007 (en prensa).
76. Whelan TP, Dunita JM, Nelly RF, et al. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1269-74.
77. Judson M. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1998; 11: 738-44.
78. Padilla ML, Schilero GJ, Teirstein AS. Sarcoidosis and transplantation. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1997; 14: 16-22.
79. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphogioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1247-53.
80. Massad MG, Powell CR, Kpodonu J, et al. Outcomes of lung transplantation in patients with scleroderma. *World J Surg.* 2005; 29: 1510-5.

# Índice de autores

---

## **Abad Santamaría, Nuria**

Sección de Neumología. Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid

## **Almonacid Sánchez, Carlos**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara

## **Álvarez-Sala Walter, Rodolfo**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## **Arias Arias, Eva María**

Servicio de Neumología. Hospital Central de la Defensa-Gómez Ulla. Madrid

## **Bustos García de Castro, Ana**

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## **Campo-Cañaverl de la Cruz, José Luis**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

## **Casanova Espinosa, Álvaro**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

## **Chillón Martín, M<sup>a</sup> Jesús**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

## **De Granda Orive, Ignacio**

Servicio de Neumología. Hospital Central de la Defensa-Gómez Ulla. Madrid

## **de la Torre Fernández, Jesús**

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

## **de Miguel Díez, Javier**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

## **Fernández Sánchez-Alarcos, José Manuel**

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## **García-Salmones Martín, Mercedes**

Unidad de Neumología. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón, Madrid

## **Gaudó Navarro, Javier**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

## **Gómez Carrera, Luis**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## **Guadaño Salvadores, Vicente**

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid

## **Jara Chinarro, B.**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe Getafe, Madrid

## **Jareño Esteban, José Javier**

Servicio de Neumología. Hospital Central de la Defensa-Gómez Ulla. Madrid

## **Juretschke Moragues, M.A.**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

## **Linares Asensio, María Jesús**

Unidad de Neumología. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón, Madrid

## **Moradiellos Díez, Francisco Javier**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

## **Nieto Barbero, María Asunción**

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## **Oliver Goldaracena, José María**

Unidad de Diagnóstico por Imagen. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón, Madrid

## **Perpiñá Ferri, Asunción**

Sección de Neumología. Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid

**Prados Sánchez, Concepción**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz.  
Madrid

**Sueiro Bedito, Antonio**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y  
Cajal. Madrid

**Varela de Ugarte, Andrés**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario  
Puerta de Hierro. Madrid

**Villena Garrido, Victoria**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de  
Octubre. Madrid

# Índice de materias

---

- A**  
Adenopatías hiliares, 29, 30, 77, 86, 95, 119, 120, 121, 126, 146, 163  
Adenopatías mediastínicas, 29, 68, 71, 120, 125, 141  
Afectación pleural, 42, 51, 56, 61, 68, 126, 162  
Afectación vascular pulmonar, 125  
Agregados de nailon, 84, 88  
Aluminio, 78, 84, 86, 87, 156  
Alveolitis alérgica extrínseca (AAE), 12, 26, 29, 33, 40, 52, 57, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112  
Amiloidosis, 12, 51, 52, 155, 156, 163, 164, 187  
Angeítis necrotizante sarcoidea, 126  
Antibióticos, 66, 98, 148  
Antiinflamatorios, 40, 45, 97, 148  
Antirreumáticos, 95, 97  
Artritis reumatoide, 14, 21, 26, 61, 62, 63, 78, 79, 95, 97, 98, 171  
Asbestosis, 14, 20, 21, 26, 28, 29, 32, 34, 40, 43, 56, 57, 80, 81, 83, 86, 88  
Asma, 27, 28, 46, 87, 100, 103, 112, 135, 136, 137, 138, 140, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 149, 150  
Aspergilosis broncopulmonar alérgica, 27, 136, 137, 138, 144  
Atelectasias redondas, 81, 83
- B**  
Beriliosis, 20, 21, 29, 34, 84, 85, 86, 87, 112  
Biopsia bronquial (BB), 19  
Biopsia pulmonar, 14, 18, 21, 25, 27, 30, 31, 33, 34, 35, 43, 45, 53, 54, 55, 56, 62, 63, 64, 65, 66, 71, 78, 85, 109, 126, 135, 137, 138, 143, 155, 160, 164 quirúrgica, 21  
Biopsia transbronquial (BTB), 14, 19, 21, 31, 32, 33, 34, 35, 45, 63, 71, 109, 112, 124, 137, 142, 155, 157, 160, 187
- Bleomicina, 92, 93, 99, 150  
Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPID), 12, 52, 55  
Busulfán, 94, 99
- C**  
Cáncer de pulmón, 78, 83, 91, 95, 99  
Carmustina (BCNU), 96  
Ciclofosfamida, 45, 46, 64, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 93, 94, 96, 97, 99, 129, 147  
Clorambucil, 46, 94  
Cloruro de polivinilo, 84, 87  
Cobalto y carburo de tungsteno, 84, 87  
Complicaciones post-trasplante, 178  
Corticoesteroides, 112, 117, 124, 126, 127, 128, 129, 136, 138, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149
- D**  
Dermatomiositis, 52, 61, 63, 70, 156, 171  
Derrame pleural, 27, 29, 65, 67, 71, 81, 82, 94, 95, 126, 141, 143, 146, 147, 148, 149, 161, 162, 174  
Derrame pleural benigno, 81, 82  
Dióxido de titanio, 84, 87  
Docetaxel, 96
- E**  
Enfermedad de células de Langerhans, 12, 21  
Enfermedad de Gaucher, 155, 163, 164  
Enfermedad de Niemann-Pick, 155, 163, 164, 165  
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC), 61, 63, 72, 171  
Enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo, 176  
Enfermedad pulmonar intersticial crónica (EPID-LES), 66  
Enfermedad pulmonar intersticial difusa, 13, 25, 26, 30, 32, 34, 35, 39, 55, 61, 176

Enfermedad pulmonar intersticial por fármacos, 40, 91

Enfermedad pulmonar producida por radiación, 99

Enfermedades hereditarias, 12

Enfermedades inmunológicas, 78, 79, 156

Enfermedades malignas, 137, 150

Enfermedades pulmonares intersticiales, 9, 11, 21, 25, 29, 34, 39, 41, 51, 52, 63, 91, 112, 137, 138, 150, 155, 163, 167, 170, 187

difusas (EPID), 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 39, 41, 43, 44, 45, 51, 52, 55, 56, 57, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 71, 72, 91, 110, 112, 138, 167, 170, 171, 172, 180, 182, 183, 187, 189

Eosinofilia pulmonar (EP), 27, 98, 135, 137, 138, 148, 151

simple, 137, 138, 148

Eosinofilia por drogas, 148

Eosinofilia pulmonares, 12, 19, 20, 26, 34, 52, 135, 136, 137, 146

Esclerosis sistémica, 26, 28, 52, 61, 63, 67, 171, 176, 182

Estenosis bronquial, 126

Etopoxido, 96

Exploración funcional respiratoria, 15, 25, 28, 39, 42, 45

**F**

Fármacos antifibróticos, 39, 46

Fármacos antioxidantes, 46

Fármacos cardiovasculares, 96

Fibras minerales sintéticas, 84, 88

Fibrobroncoscopia (FB), 18, 19, 33, 43, 65, 67, 71, 124, 126, 187

Fibrosis pleural difusa, 81, 82

Fibrosis pulmonar, 9, 10, 12, 15, 17, 19, 20, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 46, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 61, 62, 64, 66, 72, 75, 83, 98, 100, 104, 105, 110, 112, 113, 120, 125, 137, 142, 147, 150, 167, 168, 170, 171, 172, 187

idiopática (FPI), 9, 10, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 61, 64, 66, 68, 70, 71, 72, 98, 110, 111, 112, 137, 167, 170, 171, 172, 173, 176, 180, 181, 182, 187

**G**

Gencitabina, 95, 96

Granuloma eosinofílico, 175

Granulomas, 72, 85, 104, 107, 112, 117, 118, 119, 120, 121, 124, 125, 126, 128, 142, 145, 147

Granulomatosis broncocéntrica, 137, 138, 145

**H**

Hemorragia pulmonar, 65, 66, 72

Hiperinsuflación pulmonar, 29

Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar (HCLP), 13, 155, 158, 159, 160, 161, 175

Histiocitosis X, 10, 12, 13, 29, 30, 32, 51, 52

**I**

Infecciones, 13, 33, 42, 54, 55, 79, 92, 95, 98, 103, 106, 112, 120, 136, 137, 138, 142, 143, 145, 149, 151, 156, 157, 168, 179, 182

por parásitos, 137, 149

Infiltrados, 21, 29, 30, 41, 42, 55, 56, 65, 66, 86, 88, 92, 95, 96, 97, 98, 123, 126, 127, 128, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 151, 163, 164, 165, 179

**L**

Lavado broncoalveolar 14, 18, 19, 21, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 43, 45, 52, 62, 66, 67, 71, 76, 80, 81, 83, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 104, 109, 110, 112, 125, 127, 135, 137, 138, 141, 142, 143, 144, 147, 149, 150, 151, 155, 157, 160, 164, 187

Líneas B de Kerley 29, 143

Linfangioleiomiomatosis (LAM), 12, 13, 18, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 52, 155, 160, 162, 171, 174, 175, 181 160

Lupus eritematoso sistémico, 26, 61, 63, 64, 171

## **M**edicina nuclear, 124

Melfalan, 94

Metotrexato, 46, 64, 93, 95, 98, 129

Micetomas, 126, 129, 130, 181

Microlitiasis alveolar, 12, 27, 52

Mitomicina C, 93

**N**eumoconiosis, 10, 12, 14, 26, 27, 32, 51, 52, 56, 61, 75, 79, 83, 84, 88, 112, 122, 187

de los trabajadores del carbón, 79

Neumonía eosinófila, 21, 26, 29, 33, 54, 55, 56, 98, 100, 112, 135, 136, 137, 140, 141, 142, 143, 148

aguda, 26, 55, 112, 135, 137, 142, 143, 148

crónica, 56, 135, 136, 137, 140, 141

Neumonía intersticial aguda (NIA), 11, 12, 13, 20, 26, 52, 53, 54, 63

Neumonía intersticial descamativa (NID), 12, 13, 20, 26, 27, 28, 34, 42, 52, 53, 56, 63, 92, 110

Neumonía intersticial linfocítica (NIL), 12, 13, 26, 28, 52, 53, 56, 63, 92

Neumonía intersticial no específica (NINE), 12, 26, 28, 30, 34, 39, 51, 52, 53, 63, 69, 92, 107, 111

Neumonía organizada, 10, 12, 13, 26, 28, 33, 34, 39, 42, 52, 54, 61, 63, 65, 71, 92, 93, 95, 97, 99, 100, 107, 110, 112, 138, 187

criptogenética, 10, 12, 13, 26, 28, 33, 34, 39, 42, 52, 54, 63, 71, 92

Neumonía organizativa criptogenética (NOC), 12, 39, 42, 52, 53, 54, 71

Neumonitis lúpica aguda (NLA), 64, 65, 66, 67

Neumonitis por radiación, 100

Neumotórax, 27, 29, 33, 67, 77, 78, 126, 159, 161, 162, 163, 174, 175

Neurofibromatosis, 27, 155, 163, 164

Nódulos, 18, 29, 30, 57, 61, 62, 77, 78, 80, 83, 86, 87, 92, 93, 94, 95, 110, 120, 121, 122, 123, 126, 141, 146, 155, 158, 159, 161, 164

## **P**aclitaxel, 96

Patrón alveolar, 25, 29

Patrón en panal, 29, 69, 122, 158, 159, 160, 165

Patrón micronodular, 29, 87, 109, 110, 159

Placas pleurales 81, 82, 86

Polimiositis 61, 63, 70, 171

Polvos inorgánicos 12, 27, 52, 84, 86, 88, 188

Polvos orgánicos 12, 52

Predisposición genética 106, 117, 118

Proteinosis alveolar 12, 18, 20, 21, 26, 27, 31, 32, 33, 52, 56, 77, 78, 155, 156, 157, 158, 188

**R**adiografía de tórax 14, 21, 25, 29, 30, 41, 43, 45, 53, 54, 55, 56, 62, 68, 76, 78, 81, 86, 95, 109, 110, 112, 120, 122, 124, 126, 128, 141, 142, 143, 145, 146, 149, 157, 158, 159, 162, 164

Radioterapia 10, 12, 27, 52, 54, 55, 91, 93, 94, 96, 99, 100, 148, 149, 188

**S**arcoidosis 10, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 21, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 39, 43, 51, 52, 57, 72, 85, 103, 107, 112, 117, 118, 119, 120, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 136, 137, 141, 150, 171, 172, 173, 174, 181, 182, 188

pulmonar 117, 120, 122, 123, 124, 125, 128, 129, 130, 172

Siderosis 26, 84, 86

Silicosis 21, 26, 28, 29, 76, 77, 78, 80, 83, 86, 88, 122

Síndrome de Churg-Strauss (SCS) 135, 138, 146, 147

Síndrome de Sjögren (SS) 28, 61, 63, 71, 150, 171

Síndrome hipereosinofílico (HES), 136, 147

- T**omografía axial computarizada de alta resolución 11, 14, 16, 17, 18, 19, 25, 29, 30, 35, 39, 61, 62, 63, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 81, 18, 42, 53, 62, 110, 165
- Tomografía computarizada (TC) 11, 18, 21, 25, 29, 30, 35, 39, 61, 76, 81, 92, 93, 94, 95, 98, 100, 109, 110, 111, 120, 122, 123, 124, 125, 126, 188
- Toxicidad pulmonar por fármacos no citotóxicos 96
- Toxicidad pulmonar por quimioterápicos 93
- Trasplante bipulmonar secuencial 169, 177
- Trasplante pulmonar 49, 70, 117, 129, 130, 156, 158, 160, 163, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183
- Trasplante unipulmonar 64, 130, 167, 168, 176, 177
- Tratamiento no esteroideo 129
- Tuberculosis 13, 26, 27, 29, 33, 34, 78, 98, 107, 118, 136, 137, 145, 151, 157