

# 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 linfangiopleiomatosis (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 linfangiopleiomatosis. 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

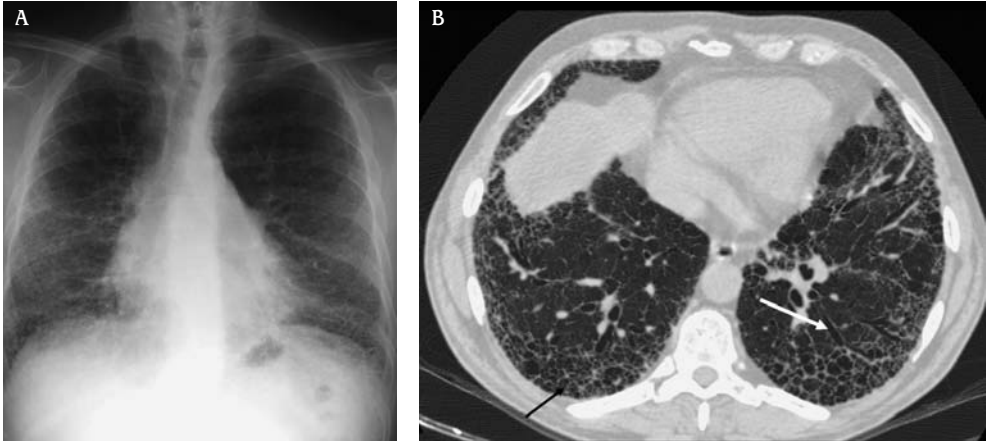
La evaluación de los pacientes con una EPID mediante una TACAR se basa en los distintos patrones radiológicos y en su distribución. Los principales hallazgos radiológicos son: patrón septal y reticular, micronodular, quistes aéreos, alteración estructural, densidad en vidrio esmerilado (o deslustrado) 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

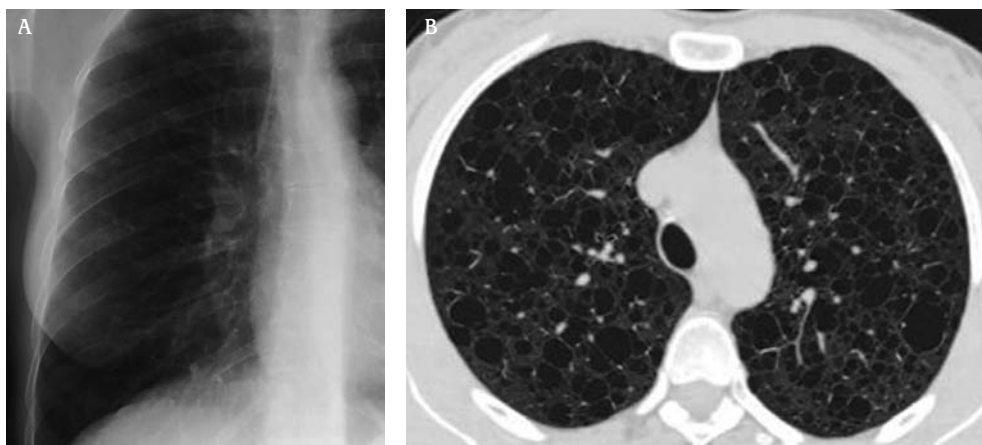
**Criterios mayores**

- 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.*

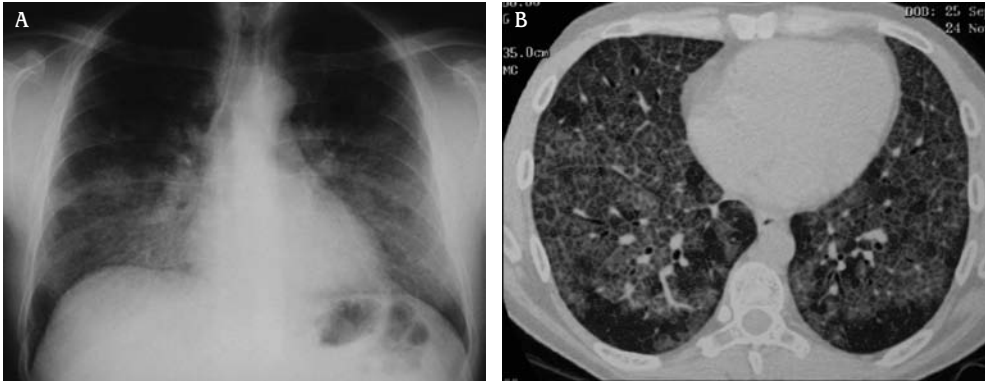


**FIGURA 2.** Mujer joven en edad fértil. A) Radiografía posteroanterior de tórax en la que se observa un patrón intersticial reticular bilateral y difuso. B) TACAR pulmonar que demuestra de forma muy clara los múltiples quistes aéreos de pared fina distribuidos difusamente por ambos pulmones; el parénquima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

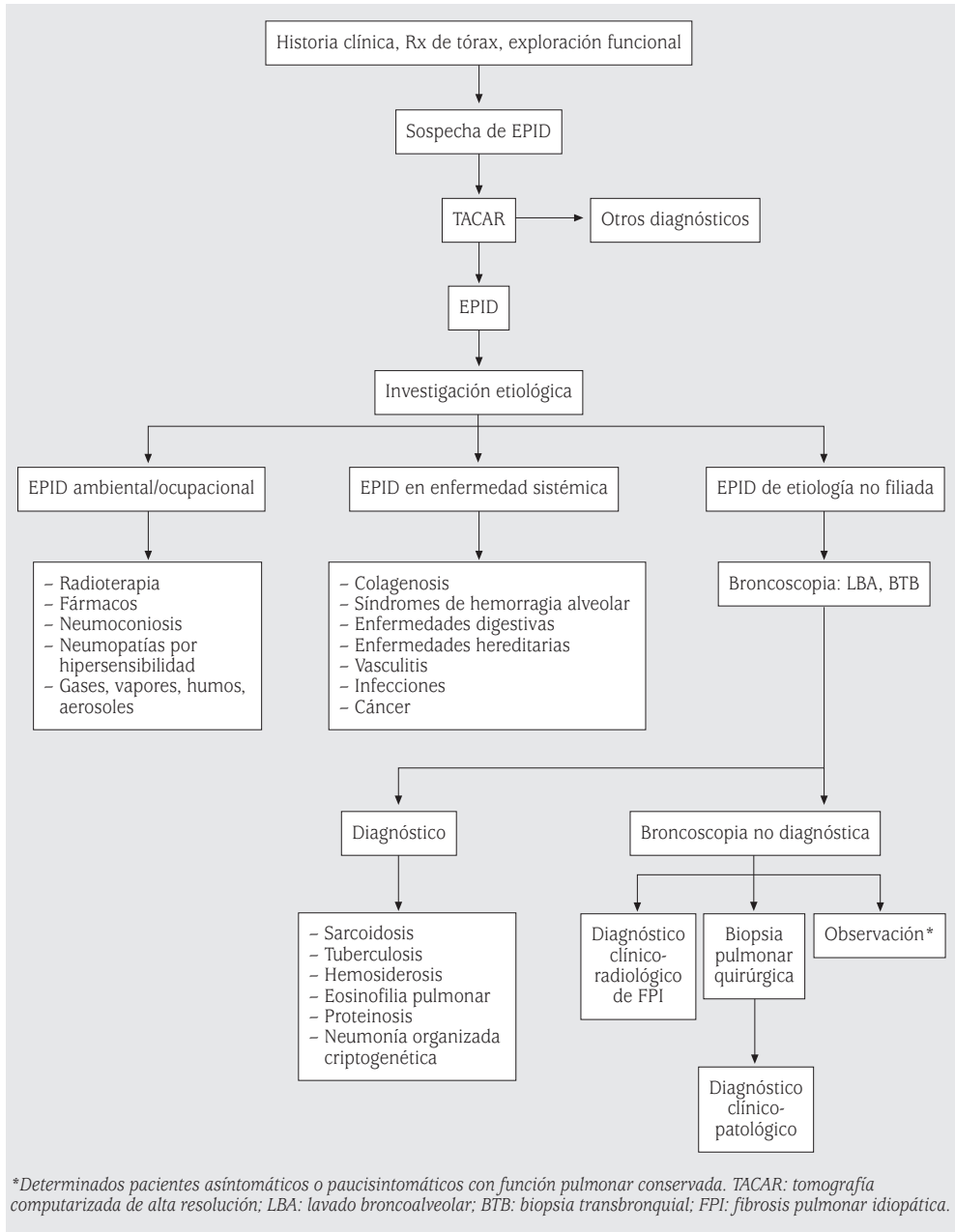


FIGURA 4.

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 caracte-

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, Mageo 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.