

Guía sobre el Abordaje Inicial del Paciente con Enfermedad Difusa del Parénquima Pulmonar

Sección Patología Difusa y/o Intersticial Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

Editores: Gabriela Tabaj, Juan Ignacio Enghelmayer.

Autores: Gabriela Tabaj, Juan Ignacio Enghelmayer, Santiago Auteri, Analía Barro, Fabián Caro, Liliana Castro Zorrilla, César Delgado, Valentina Di Boscio, Glenda Ernst, Eduardo Giugno, Haydée Gutierrez, Flavia Logrado, Silvina Mannarino, Juan Antonio Mazzei, Mariano Mazzei, Luciana Molinari, Carlos Mosca, Gloria Olmedo, María Otaola, Tulio Papucci, Andrea Pino, Silvia Quadrelli, Darío Rey, Santiago Rossi, Mirta Scarinci, Brenda Varela, Renzo Villagomez.

Índice

Introducción, Prevalencia y Clasificación: Flavia Logrado, Luciana Molinari

Manifestaciones Clínicas y Anamnesis: Renzo Villagomez, César Delgado

Métodos Diagnósticos:

No Invasivos ***Pruebas de Laboratorio:*** Brenda Varela

Pruebas de Función Pulmonar: Tulio Papucci

Estudios de Imágenes: Haydée Gutierrez, Santiago Rossi

Invasivos ***Lavado Broncoalveolar:*** Liliana Castro Zorrilla, Glenda Ernst

Biopsia Transbronquial: María Otaola

Biopsia Quirúrgica: Mariano Mazzei

Consideraciones preoperatorias para Biopsia Quirúrgica: Analía Barro, Andrea Pino

Consideraciones Especiales:

Fibrosis Pulmonar Idiopática: Silvia Quadrelli, Gabriela Tabaj

Neumonías Intersticiales no FPI: Gabriela Tabaj, Eduardo Giugno

Sarcoidosis: Carlos Mosca

Neumonitis por Hipersensibilidad: Fabian Caro, Santiago Auteri

Enfermedades del Tejido Conectivo: Valentina Di Boscio

EPD vinculadas con el TBQ: Darío Rey, Silvina Mannarino

Proteinosis Alveolar: Mirta Scarinci, Gabriela Tabaj

Linfangioleiomiomatosis: Juan Ignacio Enghelmayer

Hipertensión Pulmolar en las EPD: Juan Antonio Mazzei

Nuevas Entidades: Gloria Olmedo

Guía sobre el Abordaje Inicial del Paciente con Enfermedad Difusa del Parénquima Pulmonar

Sección Patología Difusa y/o Intersticial Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

Glosario de Abreviaturas

AAG: Angeítis Alérgica Granulomatosa (ex Síndrome de Churg-Strauss)
ANA: Anticuerpo antinúcleo
ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
AR: Artritis Reumatoide
BPQ: Biopsia Pulmonar Quirúrgica
BR: Bronquiolitis Respiratoria
BR-EPD: Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Pulmonar Difusa
CCP: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado
CPT: Capacidad Pulmonar Total
CVF: Capacidad Vital Forzada
DLCO: Difusión pulmonar de monóxido de Carbono
DM: Dermatomiositis
EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EPD: Enfermedad Pulmonar Difusa
ES: Esclerosis Sistémica
ETC: Enfermedad del Tejido Conectivo
FPI: Fibrosis Pulmonar Idiopática
FR: Factor Reumatoideo
GPA: Granulomatosis con poliangeítis (*ex Granulomatosis de Wegener*)
HAD: Hemorragia Alveolar Difusa
HCLP: Histiocitosis de Células de Langerhans Pulmonar
LAM: Linfangioleiomiomatosis
LES: Lupus Eritematoso Sistémico
NIA: Neumonía Intersticial Aguda
NID: Neumonía Intersticial Descamativa
NIL: Neumonía Intersticial Linfocítica
NIU: Neumonía Intersticial Usual
NOC: Neumonía con Organización Criptogénica
NE: Neumonía Eosinofílica
NHS: Neumonitis por Hipersensibilidad
NII: Neumonía Intersticial Idiopática
NINE: Neumonía Intersticial no Específica
PAP: Proteinosis Alveolar Pulmonar
PM: Polimiositis
TCAR: Tomografía Computada de Alta Resolución

Introducción, Prevalencia y Clasificación

Flavia Logrado, Luciana Molinari

Las Enfermedades Pulmonares Difusas (EPD) son un grupo heterogéneo de más de 200 entidades que afectan el parénquima pulmonar de manera difusa generando distintos patrones de inflamación y fibrosis. El intersticio pulmonar está constituido por tres compartimentos: el intersticio subpleural, con una malla ubicada por debajo de la pleura visceral, envuelve a todo el pulmón y penetra en el mismo a través de los septos interlobulares; el espacio intersticial peribroncovascular con una estructura de tejido conectivo laxo que principalmente rodea los haces broncoarteriales y por último, el intersticio parenquimatoso, localizado entre las membranas basales del epitelio alveolar y el endotelio capilar.

Sin embargo estas enfermedades no sólo comprometen el intersticio pulmonar sino que afectan también los espacios alveolares, la vía aérea y los vasos con sus respectivos epitelios y endotelios.

No hay consenso para el manejo global de estas complejas patologías, y debido a que en general presentan dificultades tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, los consensos internacionales coinciden en recomendar la pronta derivación de estos pacientes a centros de referencia especializados en patología intersticial, con un abordaje a través de equipos multidisciplinarios de neumonólogos, radiólogos y anatomopatólogos entrenados en el manejo de las EPD.

Por esta razón se decidió generar, a través de la Sección Científica de Patología Difusa y/o Intersticial de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) una guía para el manejo inicial de los pacientes con EPD.

Clasificación

Se pueden identificar clásicamente tres grupos de EPD: **EPD de causa conocida** (asociadas a fármacos, agentes exposicionales o enfermedades del tejido conectivo), **neumonías intersticiales idiopáticas** (NII), **EPD primarias o asociadas a procesos no bien definidos** (linfangioleiomiomatosis, histiocitosis de células de Langerhans, neumonías eosinofílicas) (tabla N° 1). En el caso de las NII, actualmente se utiliza la clasificación clínico patológica propuesta por ATS/ERS donde la Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la más prevalente.

Epidemiología

Como se mencionó previamente, existen múltiples causas de EPD y los estudios epidemiológicos realizados en estas enfermedades son escasos, difiriendo entre sí en cuanto a la metodología, definición y clasificación por lo que resulta difícil extraer

conclusiones. Entre las EPD, la FPI es la entidad diagnosticada más frecuente, estimándose una prevalencia de 13-20 casos/ 100.000 habitantes.

La tendencia de los últimos años ha permitido apreciar un incremento en la incidencia y prevalencia de ésta entidad. Esto puede atribuirse a diversos factores: avances en las técnicas diagnósticas utilizadas, mayor sensibilidad en los profesionales en el diagnóstico y el envejecimiento de la población, etc.

Tabla 1: **Clasificación de las EPD**

NII	Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)
	Neumonía Intersticial no Específica (NINE)
	Neumonía Intersticial Linfocítica (NIL)
	Neumonía Intersticial Descamativa (NID)
	Bronquiolitis Respiratoria asociada a EPD (BR-EPD)
	Neumonía con Organización Criptogénica (NOC)
	Neumonía Intersticial Aguda (NIA)
EPD de causa conocida o asociadas	Enfermedades del Tejido Conectivo
	Neumoconiosis (inhalación de polvos inorgánicos)
	Neumonitis por Hipersensibilidad
	Fármacos y Radioterapia
	Enfermedades Hereditarias
Primarias o asociadas a procesos no bien definidos	Sarcoidosis
	Histiocitosis de células de Langerhans
	Proteinosis Alveolar Pulmonar
	Microlitiasis Alveolar
	Amiloidosis Pulmonar
	Eosinofilia Pulmonares
	LAM

Bibliografía:

1. Cushley MJ, Davison AG, du Bois RM, et al. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999; 54: S1-S30.
2. Lamas D, Kawut S, Bagiella E et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 842-847.
3. Raghu G, Collard H, Egan J et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 788-824.

4. *Xaubeta A, Ancocheab J, Blanquerc R et al. Grupo de Investigación en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. NORMATIVA SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares difusas. Arch Bronconeumol 2003; 39(12): 580-600.*
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.*

Anamnesis y Manifestaciones Clínicas

Renzo Villagómez, Cesar Delgado

Con una correcta anamnesis se puede orientar el diagnóstico en un tercio de las EPD.

Edad y sexo. Entre los 20 y los 30 años son más frecuentes la sarcoidosis, la histiocitosis de células de Langerhans, las EPD asociadas a ETC y la LAM. La FPI suele diagnosticarse en mayores de 50 años. Las ETC son, de por sí, más frecuentes en mujeres.

La LAM es casi exclusiva de mujeres en edad fértil.

Antecedentes familiares. El 0,5 a 2% de los casos de FPI son familiares. Otras patologías hereditarias son la microlitiasis alveolar, la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis y la sarcoidosis.

Exposición al tabaco. Las EPD asociadas al tabaco son la BR-EPD, la NID, la Histiocitosis de células de Langerhans y la FPI. Por el contrario, la sarcoidosis y las NHS raramente se ven en fumadores.

Historia ocupacional. La exposición a agentes orgánicos se relaciona con la NHS y a polvos inorgánicos se relaciona con las neumoconiosis (asbestosis, silicosis, beriliosis, talcosis, etc.)

Es fundamental, además de la historia laboral, interrogar sobre hobbies, y actividades recreativas, cría de animales, características de la vivienda, etc.

Utilización de fármacos y radioterapia. Los fármacos son causa frecuente de EPD y deben interrogarse todos los fármacos que toma o ha tomado el paciente, dosis y duración de tratamiento.

Enfermedades sistémicas. Se debe indagar sobre la presencia de enfermedades sistémicas relacionadas con EPD como ETC, sarcoidosis, etc.

Los síntomas más frecuentes son disnea progresiva y tos seca.

La hemoptisis es rara, puede asociarse con LAM o con un síndrome de hemorragia alveolar. Los pacientes con neumoconiosis del minero de carbón pueden presentar melanoptisis.

El neumotórax puede ser la forma de presentación de una LAM o HCLP, pero también puede asociarse con FPI.

Los datos más relevantes del examen físico son los estertores crepitantes, secos de tipo velcro y los dedos en palillo de tambor con uñas en vidrio de reloj (acropaquia). La NHS y la eosinofilia pulmonar pueden cursar con sibilancias.

A medida que la patología progresa, puede aparecer hipertensión pulmonar que ocasiona signos de insuficiencia cardíaca derecha.

Es esencial la búsqueda de signos y síntomas extrapulmonares que pueden estar presentes en diversas enfermedades asociadas a las EPD (ver tabla).

Afectación cutánea	Eritema nodoso: sarcoidosis, ETC
	Neurofibromas y manchas café con leche: neurofibromatosis
	Nódulos subcutáneos: AR, sarcoidosis, neurofibromatosis
	Exantema heliotropo: dermatomiositis
	Albinismo: síndrome de Hermansky-Pudlak
Afectación ocular	Escleritis: LES, esclerodermia, sarcoidosis, Granulomatosis con poliangéitis (GPA), Angéitis alérgica granulomatosa (AAG)
	Queratoconjuntivitis seca: síndrome de Sjögren
	Uveítis: sarcoidosis, GPA, AAG
	Aumento de la glándula lacrimal: sarcoidosis
Afectación músculo-esquelética	Miositis: ETC
	Artritis: sarcoidosis, ETC
	Afectación ósea: HCLP, sarcoidosis
Afectación neurológica	Sarcoidosis, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, ETC
Afectación renal	Angiolipomas: LAM
	Síndrome nefrótico: amiloidosis, LES
	Glomerulonefritis: ETC, GPA, AAG
Afectación cardíaca	Miocardio: sarcoidosis
	Pericardio: ETC
Afectación digestiva	Hepato-esplenomegalia: sarcoidosis, HCLP, ETC, amiloidosis, NIL, Hemosiderosis pulmonar idiopática
	Diarrea crónica: EII
	Disfagia: ES, PM-DM
Diabetes Insípida	Sarcoidosis, HCLP

Bibliografía:

1. Xaubeta A, Ancocheab J, Blanquerc R et al. Grupo de Investigación en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. *NORMATIVA SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares difusas. Arch Bronconeumol* 2003; 39(12): 580-600.
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.

Metodología Diagnóstica no Invasiva

El paciente con sospecha de EPD representa un desafío diagnóstico formidable para los neumonólogos. Si bien se han hecho remarcables avances tecnológicos que han mejorado la certeza diagnóstica y nuestro entendimiento en las EPD, ***el Gold standard para el diagnóstico en estas entidades es el abordaje multidisciplinario.***

Pruebas de Laboratorio

Brenda Varela

Si bien los estudios de laboratorio son inespecíficos, hay determinaciones que pueden ser de utilidad ante una sospecha clínica determinada (ver *tabla 3*). En todo paciente con EPD deben incluirse los siguientes estudios bioquímicos: hemograma con recuento de plaquetas, eritrosedimentación, hepatograma, proteinograma electroforético, urea, creatinina, calcio, ionograma y estudio de orina con sedimento urinario.

La detección de autoanticuerpos puede ayudar a excluir enfermedades sistémicas asociadas a fibrosis pulmonar. Deben solicitarse ANA, FR, CCP y ANCA. ANA en títulos <1/160, FR y CCP positivo, pueden detectarse en hasta un 20% de los pacientes con FPI. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) está aumentada en pacientes con sospecha de sarcoidosis, sin embargo, es inespecífica y en entidades como silicosis o NHS puede estar también alterada.

La precipitinas séricas deben ser consideradas si hay una historia de exposición que sugiera el diagnóstico de NHS. El hallazgo de falsos negativos como de precipitinas positivas pueden indicar sensibilización al antígeno y no enfermedad. El panel de antígenos para la detección de NHS puede ayudar cuando hay sospecha de alguna exposición específica. No debe pedirse de rutina.

Ante la sospecha de una hemorragia alveolar difusa o vasculitis se deben evaluar ANCA, ANA y sedimento urinario. En pacientes con debilidad muscular es de utilidad la medición de la CPK, aldolasa, anti-Jo 1.

La presencia de una neumonía intersticial linfocítica (NIL) obliga a descartar alguna ETC, especialmente Síndrome de Sjögren, como así también infección por HIV e inmunodeficiencia común variable

Tabla 3: Utilidad de las pruebas de laboratorio en enfermedades Intersticiales

Prueba de laboratorio	Indicaciones	Interpretación
Hemograma, función hepática, creatinina, urea	Todos los pacientes con sospecha de EPD	Eosinofilia (drogas, NE), Anemia (ETC, HAD) Leucopenia, trombocitopenia (ETC,

		sarcoidosis), trastornos hepáticos (sarcoidosis, amiloidosis), trastornos renales (GPA, Goodpasture)
Aldolasa, CPK, Anti-JO1	Debilidad o dolor muscular	Diagnóstico de PM
Inmunoglobulinas HIV	Sospecha clínica o histopatológica de NIL	Bajos niveles de inmunoglobulinas pueden indicar Inmunodeficiencia Común Variable
Sedimento urinario	Sospecha de vasculitis	Glóbulos rojos dismórficos sugieren vasculitis
ANA, FR	Sospecha de NII o asociadas a ETC	Bajos títulos de FAN o FR pueden estar presentes en pacientes con FPI.
ANCA c – ANCA p	Sospecha de GW o poliangeítis microscópica	ANCA c o antiproteinasa 3 sugiere GPA. ANCA p o antimieloperoxidasa puede sugerir GPA, AAG o poliangeítis microscópica
ECA	Sarcoidosis	Sugiere posible sarcoidosis, aunque no es específica y es poco sensible.
Precipitinas séricas	Historia de exposición antigénica en sospecha de NHS	Interpretar en un contexto clínico adecuado. Un resultado negativo descarta la enfermedad y uno positivo no confirma.

Bibliografía

- 1- Costabel U, du Bois RM. Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Prog Respir Res. Basel Kager, 2007, vol 36, pp 22-28.*
- 2- Ganesh Raghu, Harold R. Collard, James Egan, Fernando Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Tom Colby, Jean-Francois Cordier, Ron duBois, Kevin Flaherty. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence Based Guidelines for Diagnosis and Management. A Joint ATS/ERS/JRS/ALAT Statement. 2011.*

Pruebas de Función Pulmonar

Tulio Papucci

La exploración funcional respiratoria es fundamental para el diagnóstico, evolución y pronóstico de las EPD. Habitualmente se evidencia un defecto ventilatorio restrictivo, como consecuencia del aumento del retroceso elástico, y trastornos en la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO). La gasometría arterial presenta aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno (A-a O₂) con o sin hipocapnia.

Las alteraciones funcionales no permiten diferenciar el tipo de lesión. Si bien lo más frecuente de observar es un defecto ventilatorio restrictivo, hay entidades como HCLP, LAM, NHS y sarcoidosis, en las cuales puede asociarse también un defecto obstructivo.

En el caso de las EPD asociadas a enfisema pulmonar, la CVF y la CPT pueden encontrarse normal (pseudonormalización de la espirometría).

Una disminución de la DLCO desproporcionada con respecto a otros valores debe hacer sospechar en la coexistencia de compromiso vascular pulmonar.

Una reducción en la CVF > 10% y de la DLCO > 15%, en los 6 meses siguientes al diagnóstico, son marcadores de mal pronóstico a corto plazo en pacientes con FPI.

Los estudios basales en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar han sido sugeridos como predictores de supervivencia.

La prueba de marcha de 6 minutos presenta un valor pronóstico limitado debido a la falta de estandarización. La desaturación < de 88%, menor distancia recorrida y el retraso en la recuperación de la frecuencia cardíaca incrementan el riesgo de mortalidad.

Bibliografía:

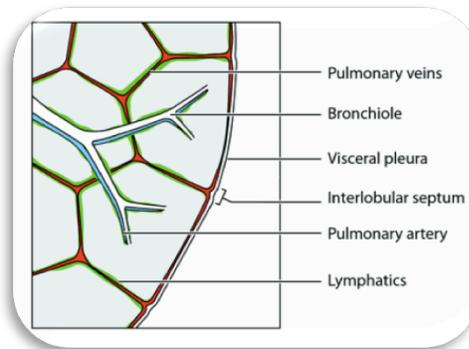
1. *American Thoracic Society Documents An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788–824.*
2. *Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168: 538-42.*
3. *Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 803-9.*

Estudios de Imágenes

Haydée Gutierrez, Santiago Rossi

Las EPD pueden presentar radiografía de tórax normal o casi normal, siendo la tomografía computada de alta resolución (TCAR) el método por imágenes de elección. El límite de resolución de la TCAR es de 0.6 mm.

La TCAR permite valorar la arquitectura pulmonar básica: el lobulillo pulmonar secundario o de Miller:



- Los márgenes del lobulillo pulmonar secundario están conformados por los **septos interlobulillares** que forman una red hasta el intersticio subpleural (visceral). En condiciones normales no son visibles (0.1 mm de espesor) (líneas B de Kerley en Rx de pacientes con IC izquierda y edema intersticial).
- Las **estructuras centrollobulillares**: arteriola y bronquiolo, a su vez rodeadas por el intersticio axial (que contornea ramas broncovasculares desde los hilos hasta los bronquiolos respiratorios). El diámetro normal de la arteriola es de 0.5 a 1mm, del bronquiolo 1mm con pared de 0.15 mm.

La TCAR además permite evaluar la vía aérea, la pleura, el mediastino y el parénquima pulmonar. Pero fundamentalmente, permite confirmar la presencia de patología intersticial.

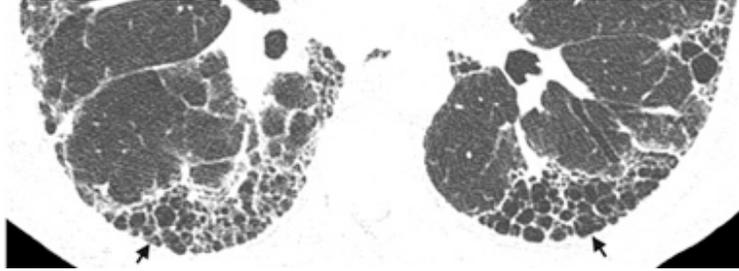
Si bien las EPD pueden presentar hallazgos en común, el patrón, su disposición y la presencia de alteraciones asociadas ayudan a caracterizar las diferentes EPD y así orientar a los diagnósticos diferenciales.

Hallazgos en TCAR por alteraciones intersticiales:

- **Opacidades lineales:** Incluyen engrosamiento de septos interlobulillares, densidades curvilíneas subpleurales, bandas parenquimatosas, engrosamiento septos intralobulares, opacidades lineales irregulares.
- **Reticulaciones:** generalmente se producen por engrosamiento de septos inter e intralobulillares y sugieren fibrosis con distorsión de la arquitectura. Pueden asociarse a bronquiectasias y bronquioloectasias por tracción. Se puede ver este patrón en: NIU, NINE, EPD asociada a ETC, asbestosis, EPD inducida por fármacos.
- **Panalización:** son quistes agrupados en empalizada, habitualmente dispuestos en dos o más capas, generalmente de 3 a 10 mm. Se localizan por lo general en regiones subpleurales.
- **Nódulos:** Se debe evaluar: número, tamaño, densidad, ubicación y disposición (perilinfática, centrolobulillar, aleatoria).
- **Consolidación:** mayor aumento de la densidad pulmonar que OCULTA la vasculatura. Causas: NO, EPD asociada a síndrome anti-sintetasa, exacerbación de EPD, NHS aguda, Fármacos, Sarcoidosis.
- **Vidrio esmerilado:** aumento tenue de la densidad pulmonar que NO oculta ramas broncovasculares. Es frecuente pero NO específico de las EPD. Puede reflejar: *engrosamiento del intersticio o de las paredes alveolares, ocupación parcial del espacio alveolar* (edema, sangre, proceso inflamatorio, células tumorales), *colapso parcial alveolar, aumento del volumen sanguíneo capilar o espiración normal (observar la configuración de la tráquea)*. Causas: NINE, NIA, NID, NIL, exacerbaciones de FPI, BR-EPD, NOC, NHS.
- **Patrón en empedrado o "Crazy-paving":** vidrio esmerilado con engrosamiento de septos intra e interlobulillares.
- **Patrón en mosaico:** Son áreas de hipoatenuación que alternan con áreas de mayor atenuación. Puede deberse a EPD (vasos pulmonares de tamaño normal sin atrapamiento aéreo), anormalidades de la vía aérea (atrapamiento aéreo en espiración con arteriolas más pequeñas por vasoconstricción hipóxica), o a enfermedades vasculares (aumento del tamaño de los vasos pulmonares sin atrapamiento aéreo).

	Distribución	Características
Típica de NIU	Subpleural con gradiente apicobasal	Panalización, quistes, reticulaciones, Bronquiectasias por tracción Distorsión de la arquitectura pulmonar
NIU posible	Subpleural con gradiente	Reticulaciones, moderado vidrio esmerilado, sin panalización. Se necesita una biopsia de pulmón

	apicobasal	para establecer un diagnostico definitivo.
Inconsistente con NIU	Predominio en campos superiores o medios, compromiso peribroncovascular	Extenso vidrio esmerilado, micronódulos profusos, lesiones quísticas no panal, atrapamiento aéreo, consolidación del espacio alveolar.
NINE	No presenta un gradiente apicobasal y subpleural obvio	Opacidades en vidrio esmerilado Opacidades lineales o reticulares Micronódulos Consolidación Puede presentar panalización (20%)
NOC	Parcheada, periférico, peribronquial Predominio basal Tendencia a la migración	Consolidación del espacio aéreo. Dilatación bronquial leve. Opacidad en vidrio esmerilado Nódulos (poco frecuente)
BR-EPD	Difusa Predominio superior	Nódulos centrolobulillares Opacidades parcheadas en vidrio esmerilado Engrosamiento de la pared bronquial
NID	Gradiente apicobasal Predominio periférico	Opacidades en vidrio esmerilado Opacidades lineales o reticulares Puede presentar quistes
NIL	Predominio basal o difuso	Opacidades en vidrio esmerilado Quistes perivascuales Engrosamiento de septos Nódulos centrilobulillares.
NIA	Bilateral	Opacidades alveolares, broncograma aéreo Vidrio esmerilado en parches



Ejemplo de TC con patente típica de NIU: Mayor compromiso subpleural y bibasal con reticulaciones, bronquiectasias de tracción y presencia de panalización evidente.

Bibliografía:

1. *Jawad H, Chung H, Lynch D et al. Radiological Approach to Interstitial Lung Disease: A Guide for the Nonradiologist. Clin Chest Med 2012; 33: 11–26.*
2. *Kazerooni E. High Resolution CT of the Lungs. Am J of Roengenology 2001; 177: 501-519.*
3. *Raghu G, Collard H, Egan J et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 788-824.*
4. *Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. Chest. 2003; 124: 1215-23.*

Metodología Diagnóstica Invasiva

Lavado Broncoalveolar (LBA)

Liliana Castro Zorrilla, Glenda Ernst

El lavado broncoalveolar (LBA) permite recuperar células y fluidos que recubren las áreas distales de los alvéolos pulmonares. Este material puede orientar el diagnóstico de algunas enfermedades pulmonares difusas (EPD).

El consenso argentino, en concordancia con las últimas guías internacionales, recomienda instilar entre 100 y 300 ml de suero salino isotónico a 37°C en bolos de 20 o de 50 ml²⁻³. El material recuperado debe descargarse suavemente por la pared del frasco plástico de urocultivo, el cual debe conservarse a 4 °C y procesarse en las primeras 4 hs. Nunca debe ser freezeado.

Las EPD cursan con alteraciones en el recuento celular diferencial: neutrofilia en algunos casos de fibrosis pulmonar, linfocitosis asociada a enfermedades granulomatosas y eosinofilia en las eosinofili pulmonares.

Algunas características observadas en el citoplasma de los macrófagos contribuyen al diagnóstico diferencial: Inclusiones antracóticas (tabaquismo), gránulos de Birbeck en microscopía electrónica (Histiocitosis de Células de Langerhans), corpúsculos birrefringentes bajo lectura con luz polarizada (Silicosis), cuerpos de asbesto (Asbestosis) o hemosiderina (Hemorragia Alveolar).

La determinación de antígenos de superficie por citometría de flujo en las células del LBA tiene una utilidad controvertida, sin embargo la relación CD4/CD8 podría relacionarse con algunos estadios de sarcoidosis o neumonitis por hipersensibilidad. Más aún, el hallazgo de células CD1a positivas >5%, orientan al diagnóstico de HCLP.

Si bien no se ha podido definir la utilidad del LBA respecto a la toma de decisión terapéutica y pronóstico, algunos estudios sugieren que la presencia de neutrofilia se asociaría a un peor pronóstico de los pacientes con fibrosis. En cambio el aumento de los linfocitos podría asociarse a una mejor respuesta a los corticoides, así como ésta se acompañaría de un descenso de los neutrófilos.

Entre los componentes no celulares del LBA, si bien no se conoce aún su significado clínico, el aumento de la histamina y del procolágeno tipo III, así como del ácido hialurónico y la mieloperoxidasa, se relacionarían a un peor pronóstico.

Como conclusión el LBA aporta elementos útiles al diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. Sin embargo estos datos deben valorarse con prudencia y siempre en conjunción con el contexto clínico general del enfermo.

Bibliografía

1. *Report of the European Society of Pneumology Task Group. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Eur Respir J 1989; 2:561-85.*
2. *American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185(9): 1004-14.*
3. *Grupo de Consenso AABE para la Elaboración de normas para la realización de fibrobroncoscopía. Consenso de la Asociación Argentina de Broncoesofagología para la realización de Fibrobroncoscopía. Asociación Argentina de Broncoesofagología. Rev Am Med Resp 2009; 9:196-09.*
4. *Tazi A. Adult Pulmonary Langerhans' cell Histiocytosis. Eur Respir J 2006; 27(6):1272-85.*
5. *Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. Orphanet J Rare Dis 2012; 7:16.*
6. *Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. Eur Respir J 2004; 24:1000-06.*
7. *Mosca C, Quadrelli S, Castro Zorrilla L, Castagnino J. Evaluation and treatment of interstitial lung disease in Argentine. Medicina (B Aires). 2000;60(6):907-13.*
8. *Tzouveleakis A, Kouliatsis G, Stavros A. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. Respiratory Research 2005; 6:78.*
9. *Ernst G, Grynblat P, Jancic C, et al. Increase of Hyaluronan Levels in Bronchoalveolar Lavage (BAL) From Patients With Interstitial Lung Disease: Relationship With Proinflammatory Cytokines and Lung Function. Chest 2012;142(4):424A-424A.*

Biopsia Trasbronquial (BTB)

María Otaola

La biopsia transbronquial (BTB) tiene un rol limitado en el diagnóstico de las EPD. Si bien puede ser útil para determinar hallazgos histológicos específicos puede no ser suficiente para la clasificación una enfermedad intersticial definida ya que se requiere el análisis del patrón histológico del pulmón en su totalidad.

La BTB demostró un rédito diagnóstico global del 30 al 80%, dependiendo de qué EPD se esté considerando. En el caso de las NII, con excepción de la neumonía con organización criptogénica (NOC), tiene una baja sensibilidad. En la FPI la sensibilidad es del 30% y la especificidad incierta. En un estudio retrospectivo que evaluó la utilidad diagnóstica de la BTB para predecir neumonía intersticial usual (NIU) se encontró que la misma tiene un alto valor predictivo positivo y una especificidad del 100%. En FPI continúa siendo aceptada como herramienta para excluir diagnósticos alternativos. Sin embargo, la presencia de una TCAR típica de NIU hace muy improbable los diagnósticos en los cuales la BTB tiene utilidad, razón por la cual no se recomienda en este escenario.

Las enfermedades de localización centrolobulillar son en las que la BTB ha demostrado el mayor rédito. Esto incluye la NHS y la NOC y, principalmente, la sarcoidosis y enfermedades metastásicas, donde se observó una sensibilidad del 65 al 90%. En pacientes con sarcoidosis estadio 2 se recomienda realizar de 4 a 6 biopsias y biopsiar la mucosa bronquial, que ha demostrado en un estudio de cohorte prospectivo aumentar el rédito diagnóstico en un 21%.

Bibliografía:

1. Haponik EF, Summer WR, Terry PB, et al. Clinical decision making with transbronchial lung biopsies. The value of nonspecific histologic examination. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 524–9.
2. Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, et al. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981;123: 280–5.
3. Poletti V, Patelli M, Ferracini R, et al. Transbronchial lung biopsy in infiltrative lung disease. The importance of the pathologic approach. *Sarcoidosis* 1988; 5: 43–50.
4. Morell F, Reyes L, Doménech G, et al. Diagnoses and Diagnostic Procedures in 500 Consecutive Patients With Clinical Suspicion of Interstitial Lung Disease. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(4):185-91.
5. Tomassetti S, Cavazza A, Colby T. V et al. Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP Pattern *Respiratory Research* 2012, 13:96.
6. 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.
7. Mitchell DM, Emerson CJ, Collins JV, et al. Transbronchial lung biopsy with the fiberoptic bronchoscope: analysis of results in 433 patients. *Br J Dis Chest* 1981;75:258–62.
8. Mitchell DM, Mitchell DN, Collins JV, et al. 1980. Transbronchial lung biopsy through fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sarcoidosis. *BMJ* 1980; 280: 679–81.

9. Puar HS, Young Jr RC, Armstrong EM. *Bronchial and transbronchial lung biopsy without fluoroscopy in sarcoidosis. Chest 1985; 87: 303–6.*
10. Glaspole IN, Wells AU, du Bois RM. *Lung biopsy in diffuse parenchymal lung disease. Monaldi Arch Chest Dis 2001; 56: 225–32.*
11. Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. *Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. Chest 2001; 120:109–14.*

Biopsia Pulmonar Quirúrgica (BPQ)

Mariano Mazzei

Expertos en la materia solamente pueden realizar un diagnóstico de certeza de FPI sin biopsia en el 50% de los casos.

La BPQ para el manejo de las EPD tiene su sentido siempre y cuando ésta modifique la conducta terapéutica para el médico y se realice con mínimo riesgo para el paciente.

La BPQ es útil en los siguientes escenarios:

- Exclusión de enfermedad neoplásica o infecciosa.
- Identificación de enfermedad potencialmente tratable (NSIP, NO).
- Patrón cambiante en la TCAR.
- Diferenciación entre FPI y NHS.

No se recomienda biopsiar a los pacientes con insuficiencia respiratoria (uso suplementario de oxígeno), con severas limitaciones funcionales (DLCO < 35%) o panalización franca en la tomografía computada de alta resolución (TCAR).

La biopsia puede ser a cielo abierto o videoasistida, siendo la primera más fácil para control de la hemostasia y teniendo la segunda menos morbilidad para el paciente.

Se recomienda tomar por lo menos una biopsia por lóbulo de por lo menos 4 cm de largo y 3 cm de profundidad en áreas que no se encuentren panalizadas. Para esto es importante planear las áreas a biopsiar con el cirujano evaluando la TCAR.

Las muestras obtenidas deberían ser evaluadas por un patólogo entrenado en enfermedades pulmonares difusas y este resultado analizado en el contexto de la presentación clínica y los hallazgos radiológicos.

Bibliografía

1. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2003; 124: 1215-23.
2. Rena O, Casadio C, Leo F, et al. Videothoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 16(6):624-7.
3. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest*. 1999;116: 1168-74.
- 3- Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical roentgenographic and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg*. 1980;30: 411-26.

Consideraciones Preoperatorias para Biopsia Pulmonar Quirúrgica

Analía Barro - Andrea Pino

Las guías actuales recomiendan, la biopsia pulmonar quirúrgica para el diagnóstico de las EPD en pacientes seleccionados.

La elección entre VATS y toracotomía queda a criterio de la experiencia del cirujano y de la disponibilidad de la tecnología necesaria. Lograr muestras adecuadas y útiles para el diagnóstico es similar en ambos procedimientos aunque es técnicamente más fácil obtener biopsias multilobares por VATS que por toracotomía. Se prefiere VATS dado que reduce los requerimientos de analgesia post-operatoria, disminuye los días de internación y los pacientes presentan recuperación más rápida. De todos modos, no hay diferencias significativas en el rédito diagnóstico y la tasa de complicaciones entre ambos procedimientos.

Los estudios preoperatorios recomendados son:

- Análisis de sangre que incluyan estudios de coagulación,
- espirometría con DLCO y Volúmenes Pulmonares, gasometría arterial basal,
- TCAR, ECG y ECO Doppler cardíaco.

En líneas generales los pacientes más comprometidos por su enfermedad intersticial presentan mayor riesgo de complicaciones post quirúrgicas.

La bibliografía sugiere que los pacientes con requerimientos de oxígeno, menor capacidad pulmonar total (TLC% pred.) e hipertensión pulmonar > de 40 mmHg se asocian a mayor morbilidad post VATS. Los hallazgos enfatizan la importancia de la presencia de hipertensión pulmonar preoperatoria.

Bibliografía:

1. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(3):1140-4.
2. Halkos ME, Gal AA, Kerendi F, et al. Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:2172.
3. Ravini M, Ferraro G, Barbieri B, et al. Changing strategies of lung biopsies in diffuse lung diseases: the impact of video-assisted thoracoscopy. *Eur Respir J* 1998; 11:99.
4. Tiitto L, Heiskanen U, Bloigu R, et al. Thoracoscopic lung biopsy is a safe procedure in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Chest* 2005; 128:2375.
5. Ayed AK, Raghunathan R. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *J R Coll Surg Edinb* 2000; 45:159.
6. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, et al. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127:1600.

Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII)

Gabriela Tabaj

Las NII representan un grupo diverso y heterogéneo de patologías que implican importantes desafíos diagnósticos. Históricamente, presentaron una confusa nomenclatura que ha dificultado su diagnóstico y categorización. Sin embargo, el progreso en las técnicas de imágenes y en el entendimiento de los mecanismos patogénicos y la identificación de los diferentes hallazgos patológicos ha cambiado significativamente el abordaje del diagnóstico en estas patologías. Esto ha impactado en el manejo del paciente ya que cada una de las NII presenta un tratamiento y un pronóstico diferente.

El consenso de la ATS/ERS en el 2002 clasificó las NII en siete entidades clínico-patológicas diferentes:

1. Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)
2. Neumonía Intersticial no Específica (NINE)
3. Neumonía con Organización Criptogénica (NOC)
4. Neumonía Intersticial Aguda (NIA)
5. Bronquiolitis Respiratoria asociada a EPD (BR/EPD)
6. Neumonía Intersticial Descamativa (NID)
7. Neumonía Intersticial Linfocítica (NIL)

	FPI	NINE	NOC	NIA	BR-EPD	NID	NIL
AP	NIU	NINE	NO	DAD	BR	NID	NIL
FR	TBQ	ETC, Fármacos	TBQ		TBQ	TBQ	AR, Sjögren, SIDA, Trast. Hematológicos
Clínica	>50 años, disnea progresiva crónica 90% rales Velcro 75% acropaquia	Subagudo, disnea progresiva	Subagudo, <3 meses, tos, disnea, fiebre NAC que no resuelve	AGUDO SDRA, fulminante Mortalidad >50%	Tos, mejora al abandonar el TBQ	Disnea, subagudo puede tener acropaquia	Disnea, fiebre, anemia, artralgias, adenomegalias
TCAR	Periférico, subpleural bibasal y asimétrico Reticulaciones, Bronquiectasias de tracción y panal de abejas	Periférico subpleural y bibasal. Vidrio esmerilado sin panal de abejas Homogéneo y simétrico	Consolidación o vidrio esmerilado en parches subpleurales, signo del halo inverso. Puede ser uni o bilateral	Bilateral alveolar broncograma VIDRIO ESMERILADO EN PARCHES	Engrosamiento pared bronquial. Vidrio esmerilado en parches, Homogéneo Nodulos centroacinares	Vidrio esmerilado difuso en campo medio e inferior 1/3 panal de abejas Homogéneo	Bilateral Basal alveolar y retículo nodulillar Vidrio esmerilado Ganglios Quistes

La NII mas frecuente es la FPI, la cual conlleva un peor pronóstico. NIU es condición *sine qua non* para el diagnóstico de la entidad clínica FPI. Debido a su mal pronostico y a la carencia en general de respuesta al tratamiento inmunosupresor, es fundamental en el diagnóstico distinguirla de las otras NII, incluyendo la NINE, que presenta mejor pronóstico y buena respuesta a los esteroides.

Bibliografía:

1. *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.*
2. *Huang S, Myers J, Flaherty K Diagnosing Idiopathic Interstitial Pneumonias: Utility of Surgical Lung Biopsy. Eur Respir Mon 2009; 46: 24-35*
3. *Ferreria A, Collard H Idiopathic Interstitial Pneumonias. Eur Respir Mon 2009; 46: 87-111.*

Consideraciones Especiales

Fibrosis Pulmonar Idiopática

Silvia Quadrelli, Gabriela Tabaj

La FPI es una forma específica de EPD de etiología desconocida, crónica y progresiva. Ocurre fundamentalmente en adultos, se encuentra limitada a los pulmones y se asocia con la patente anatomopatológica y/o tomográfica de NIU.

La definición de FPI requiere la exclusión de otras formas asociadas de ILD (exposición ambiental, enfermedades sistémicas y fármacos).

Se debe considerar el diagnóstico de FPI en todo adulto con disnea ante el ejercicio, progresiva, sin otra causa aparente.

Comúnmente cursa con tos, estertores crepitantes bibasales e hipocratismo digital. La incidencia aumenta con la edad (presentación típica entre la 6ta y 7ma década de la vida) y raramente ocurre antes de los 50 años (en dichas situaciones se sugiere descartar ETC)

La FPI ocurre más frecuentemente en hombres y se relaciona con el tabaquismo.

Como se ha mencionado, la FPI ***siempre*** cursa con la patente de Neumonía Intersticial Usual (NIU). Para definir la presencia de una NIU se requiere de la TCAR o bien de la biopsia pulmonar:

Definición de NIU mediante TCAR

La TCAR es esencial para definir tomográficamente la NIU. Los hallazgos característicos son: opacidades reticulares, a menudo asociadas a bronquiectasias de tracción. El panel de abejas es común, y es crítico para establecer un diagnóstico DEFINITIVO.

Se define como **panalización** a la presencia de espacios aéreos quísticos agrupados en empalizada con diámetros similares entre sí (entre 3 y 10 mm). La distribución es generalmente subpleural, basal y periférica y a menudo en parches

La presencia de alteraciones pleurales, micronódulos, atrapamiento aéreo o quistes sugieren un diagnóstico alternativo.

Utilizando la TCAR se pueden clasificar a los pacientes en :

- Patente típica de NIU: Panalización extensa con predominio en bases y en la periferia. Presencia de reticulaciones con escaso vidrio esmerilado. Valor predictivo positivo de 95%.
- Patente de NIU posible: Presencia de reticulaciones, moderado vidrio esmerilado con predominio en las bases y de distribución periférica. Sin panalización evidente. En este caso, se necesita de la realización de una biopsia de pulmón para establecer un diagnóstico definitivo.
- Patente inconsistente con NIU: predominio en lóbulos superiores/medios, compromiso peribroncovascular, extenso vidrio esmerilado, micronódulos

profusos, lesiones quísticas no panal, atrapamiento aéreo, consolidación del espacio alveolar.

Definición histopatológica de NIU

La clave diagnóstica en la anatomía patológica es la **heterogeneidad** con áreas de fibrosis cicatrizal y panalización que alterna con áreas de parénquima normal. Existe mayor afectación subpleural y paraseptal con escasa inflamación. Se necesitan muestras de mas de 2 lóbulos (discordancias).

Según la histopatología se pueden clasificar en 4 patentes:

- NIU: Fibrosis marcada, distorsión de la arquitectura pulmonar, panalización con una distribución subpleural y paraseptal. Presencia de compromiso en parches con zonas de pulmón normal y focos fibroblásticos. Ausencia de elementos inconsistentes con NIU.
- NIU probable: evidencia de fibrosis marcada con distorsión arquitectural y panal de abejas. Ausencia de compromiso parcheado o de focos fibroblásticos. Ausencia de elementos inconsistentes con NIU; o bien presencia solamente de panal de abejas.
- NIU posible: Compromiso en parches o difuso con fibrosis con o sin inflamación intersticial. Ausencia de elementos inconsistentes con NIU.
- No NIU (cualquiera de los siguientes elementos inconsistentes con NIU): membrana hialina, presencia de NO (siempre y cuando el paciente no esté cursando una exacerbación), granulomas, inflamación marcada, predominio de alteraciones en la vía aérea (broncolocéntricas), otros hallazgos que sugieran un diagnóstico alternativo.

El diagnóstico de FPI requiere:

- Exclusión de otras causas conocidas de ILD
- Presencia de patente UIP en HRCT en aquellos pacientes sin biopsia
- Combinaciones específicas de patentes HRCT y patológicas en pacientes sometidos a biopsia

Patente TCAR	Patente AP	Diagnostico
UIP	UIP	FPI
	Probable UIP	FPI
	Posible UIP	FPI
	Fibrosis inclasificable	FPI

	No UIP	NO FPI
Posible UIP	UIP	FPI
	Probable UIP	FPI
	Posible UIP	PROBABLE FPI
	Fibrosis inclasificable	PROBABLE FPI
	No UIP	NO FPI
Inconsistente con UIP	UIP	POSIBLE FPI
	UIP probable	NO FPI
	UIP posible	NO FPI
	Fibrosis inclasificable	NO FPI
	no UIP	NO FPI

Bibliografía

1. Raghu G, Collard H, Egan J et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 788-824.
2. Ferreria A, Collard H Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 87-111.
3. 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.
4. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2003; 124: 1215-23.

Neumonía Intersticial no Específica (NINE)

Gabriela Tabaj, Eduardo Giugno

El diagnóstico clínico de NINE ha surgido con el objetivo de diferenciar un subgrupo de pacientes con NII que históricamente habían sido clasificadas como FPI pero con diferentes hallazgos patológicos y un mejor pronóstico. Fue descrita por Katzenstein como una entidad específica en donde la clave diagnóstica es, a diferencia de la NIU, la homogeneidad temporal.

La NINE puede asociarse frecuentemente a ETC (esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, síndrome antisintetasa), NHS y toxicidad pulmonar por fármacos. Así es como la NINE idiopática, continúa siendo un diagnóstico de exclusión que requiere una evaluación clínica cuidadosa para descartar ETC ocultas o exposición.

En un estudio de Talmadge King se evaluaron 28 pacientes consecutivos con NINE considerada idiopática y encontraron que el 88% cumplía con los criterios de enfermedad indeterminada del tejido conectivo, concluyendo que podría tratarse de una enfermedad autoinmune. Los pacientes consultan fundamentalmente por disnea, pero también pueden presentar fiebre y mialgias. La NINE se da en sujetos más jóvenes que la FPI (40-50 años) con un predominio en el sexo femenino.

Hallazgos en la TCAR:

- opacidades reticulares
- bronquiectasias de tracción
- distribución subpleural y bibasal
- vidrio esmerilado
- puede haber una línea de 1 cm de respeto subpleural (20% de los casos)
- áreas parcheadas de consolidación

Anatomía patológica

La NINE puede demostrar en la biopsia diversos grados de inflamación y fibrosis por lo que se utilizan las variantes celular y fibrosante para su clasificación. Pero la clave diagnóstica es la homogeneidad temporal.

Bibliografía

1. Katzenstein A, Fiorelli R *Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. Am J Surg Pathol 1994; 18:136-147.*
2. Kinder BW, Collard HR, Koth et al. *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:691-697.*

3. *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.*
4. *Flaherty K, Toews G, Travis W et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. Eur Respir J 2002; 19: 275-283.*
5. *Travis WD, Hunninghake G, King TE et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia. Report of an American Thoracic Society Project. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1338–1347.*

Neumonía con Organización Criptogénica (NOC)

La NOC, conocida anteriormente como *bronquiolitis obliterante asociada con neumonía en organización* (BOOP), afecta predominantemente el espacio alveolar, conductos alveolares y pequeña vía aérea, aunque el intersticio también puede estar engrosado. La neumonía en organización (NO) también puede encontrarse en asociación con diversas entidades como infecciones, toxicidad por fármacos, ETC (AR, Sjögren, S. Antisintetasa), exposición a tóxicos, neumonía aspirativa, NHS, neumonía eosinofílica, enfermedades inflamatorias intestinales, así como en la periferia de otro proceso patológico (cáncer, absceso, vasculitis granulomatosa)

Afecta hombres y mujeres por igual, usualmente entre los 50 y 60 años. Los síntomas más frecuentes son tos y disnea de aparición aguda o subaguda pudiendo mimetizar un cuadro infeccioso, pero al no responder de manera favorable a la terapia antimicrobiana, se realizan procedimientos que llevan al diagnóstico.

Hallazgos radiológicos

La TCAR muestra de manera típica áreas de consolidación del espacio alveolar de distribución subpleural o peribronquial con o sin vidrio esmerilado (40-70%).

También puede cursar con opacidades migratorias en el 25 a 50% de los casos. Otros hallazgos incluyen la forma infiltrativa, imagen nodular de bordes lisos y lobulados (5-20% de los casos), imágenes nodulares múltiples y opacidades en banda.

En una minoría de casos se ha descrito el signo del halo inverso pero es muy específico de la enfermedad (áreas redondeadas de vidrio esmerilado rodeadas por zonas de consolidación).

Anatomía patológica

La lesión característica de la NO es la proliferación de tejido de granulación dentro de los espacios aéreos distales con mínima inflamación intersticial crónica con preservación del parénquima.

Bibliografía

1. 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.
2. Ryerson CJ, Collard HR Update on the diagnosis and classification of ILD. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 453-9.
3. Romain L, Cordier JF. Cryptogenic Organizing Pneumonia. *Clin Pulm Med* 2005; 12: 153-161.

NIA (Neumonía Intersticial Aguda)

Antiguamente denominada síndrome de Hamman-Rich, la NIA es una forma fulminante de injuria pulmonar aguda con rápido inicio y progresión al fallo respiratorio. La biopsia pulmonar revela una patente de DAD (daño alveolar difuso), hallazgo característico del distress respiratorio. Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, insuficiencia cardíaca, neumonía eosinofílica aguda y exacerbación aguda de FPI.

Además de la NIA, existen múltiples condiciones clínicas asociadas con patente de DAD: ETC (S. antisintetasa, neumonitis lúpica), fármacos, infecciones, inhalación tóxica, uremia, sepsis, injuria pulmonar aguda asociada a transfusión, shock y trauma.

Características clínicas

En la NIA la disnea y la tos se desarrollan rápidamente en un periodo de días a semanas, muchas veces precedido de un cuadro tipo viral. En general progresa rápidamente a la insuficiencia respiratoria.

Hallazgos radiográficos

El hallazgo más característico es la presencia de atenuación en vidrio esmerilado bilateral y parcheado, a menudo acompañado de consolidación del espacio aéreo con afectación bilateral con o sin predominio basal.

Las bronquiectasias por tracción y el panal de abejas pueden aparecer tempranamente y se pueden ver en casos avanzados de la enfermedad.

Anatomía patológica

En la NIA se observa la patente anatomopatológica de DAD. El DAD es una respuesta pulmonar inespecífica frente a una injuria.

El DAD cursa tres diferentes etapas temporales: **exudativa** (edema intersticial, necrosis epitelial y exudados fibrinosos con formación de membranas hialinas), **proliferativa** (proliferación de neumonocitos tipo II, proliferación fibroblástica), **organizativa** y **fibrosante**.

Bibliografía

1. 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.
2. Olson J, Colby T, Elliott C: Hamman Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1538-1548.
3. Bernard G, Artigas A, Brigham K, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.

NIL (Neumonía Intersticial Linfocítica)

La NIL se caracteriza por una proliferación inflamatoria linfoide policlonal originada de la hiperplasia del tejido linfoide asociado al bronquio, con acumulación de linfocitos en el intersticio peribroncovascular.

Es poco frecuente y hasta en un 40% de los casos se asocia a condiciones inmunológicas, especialmente Síndrome de Sjögren (25%), AR, LES, hipogammaglobulinemias y SIDA. Otras condiciones asociadas son: infecciones (*Pneumocystis jirovecii*, HBV, EBV), celiacía, anemia hemolítica autoinmune, miastenia gravis, anemia perniciosa, tiroiditis de Hashimoto, cirrosis biliar primaria y fármacos.

Muchas veces, la NIL puede ser clínicamente indistinguible de linfoma por lo que siempre debe ser excluido. Más aún, en un 5% de los casos, la NIL puede transformarse a linfoma.

Características clínicas

Los síntomas de presentación de la NIL son inespecíficos con disnea progresiva y tos. Puede cursar además con fiebre, artralgias y pérdida de peso. El 80% de los pacientes con NIL presentan disproteinemias séricas, más comúnmente hipergammaglobulinemia policlonal.

Hallazgos radiológicos

La TCAR revela áreas en vidrio esmerilado, nódulos centrolobulillares, engrosamiento peribroncovascular, adenomegalias y quistes de paredes finas (66%).

La combinación de nódulos, quistes y vidrio esmerilado es muy sugestiva de NIL.

Anatomía patológica

Los hallazgos típicos de la NIL incluyen infiltrado linfocítico intersticial denso con compromiso peribronquial variable e hiperplasia de neumonocitos tipo II. A menudo se encuentran folículos linfoides con distribución linfática.

Bibliografía

1. Nicholson AG: *Lymphocytic interstitial pneumonia and other lymphoproliferative disorders in the lung. Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 409-422.
2. Swigriss JJ, Berry GJ, Raffin TA et al. *Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. Chest* 2002; 122: 2150-2164
3. Silva CI, Flint JD, Levi RD et al. *Diffuse lung cysts in lymphoid interstitial pneumonia: high resolution CT and pathologic findings. J Thorac Imaging* 2006; 21: 241-4.

Sarcoidosis

Carlos Mosca

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de etiología desconocida caracterizada por inflamación granulomatosa con afectación multiorgánica, principalmente a nivel torácico, ojos y piel.

El diagnóstico de sarcoidosis se establece sobre la base de un cuadro clínico y hallazgos imagenológicos compatibles, apoyado por la confirmación histológica en uno o más órganos, de la presencia de granulomas de células epitelioides, no caseificantes, en ausencia de microorganismos y partículas.

Los criterios principales en el diagnóstico de la sarcoidosis se sustentan en tres premisas:

- 1- El enfermo debe presentar un cuadro clínico radiológico compatible.
- 2- Tiene que haber evidencias en una biopsia de granulomas no caseosos.
- 3- Deben excluirse otras patologías granulomatosas.

El diagnóstico de sarcoidosis es clínico (sin biopsia), solamente en el caso de constatarse un síndrome de Löfgren (artralgias, eritema nodoso y adenomegalias hiliares bilaterales), que ocurre en 9-34% de los pacientes.

Obtención de Biopsias:

Existen distintas opciones:

- Fibrobroncoscopia: este procedimiento con biopsias bronquiales múltiples es el recomendado por su alto rendimiento, alcanzando una positividad del 80%. La utilización del ultrasonido endobronquial (EBUS) aumenta la rentabilidad, principalmente en estadio I.
- Mediastinoscopia: debe indicarse cuando hay un compromiso ganglionar hiliomediastinal y no pudo efectuarse el diagnóstico con otros procedimientos (3).
- Biopsia pulmonar quirúrgica: se prescribe en caso de dudas diagnósticas. El procedimiento de elección es la videotoracoscopia. Para certificar el diagnóstico deben encontrarse granulomas no caseosos en el tejido comprometido.

Otros procedimientos diagnósticos que pueden aportar ayuda en la estrategia del estudio:

- TCAR: a nivel torácico en los estadios iniciales suelen observarse adenopatías hiliomediastinales bilaterales con cierta simetría lesional. Si la enfermedad progresa aparecen micronódulos, generalmente bilaterales y a predominio de campos superiores; al afectar el sector linfático; se distribuyen engrosando el intersticio peribroncovascular, perihiliar, subpleural y en las cisuras se aprecian nódulos en su trayecto. En estadios avanzados fibrosis.

- LBA: en la etapa aguda cuando hay enfermedad activa suele haber aumento de linfocitos CD4+.
- Enzima convertidora de angiotensina sérica (ECA): un título elevado habitualmente se correlaciona con enfermedad activa.
- RMI y PET: son procedimientos útiles para detectar sitios de biopsias y localizaciones extrapulmonares, en especial la cardíaca y del sistema nervioso central. El galio 67 es menos eficaz.
- Función Pulmonar: lo más frecuente es el patrón restrictivo con reducción de la capacidad vital. DLCO está reducida en un 15 a 50 % de los pacientes.

La remisión espontánea ocurre en el 55-90% de los pacientes con estadio I radiológico, 40-70% de los pacientes con estadio II, y en el 10-20% de los pacientes con estadio III. En la mayoría de los casos, la remisión ocurre dentro de los primeros 6 meses, pero la historia de la enfermedad es variable e impredecible.

Bibliografía

1. *Hunninghake G, Costabel U, Ando M et al. ATS/ERS/WASOT Statement on Sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16: 149-73.*
2. *Garwood S, Judson MA, Silvestri G, et al. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. Chest 2007; 132: 1298-1304.*
3. *Paklale SS, Unruch H, Tank L, et al. Has mediastinoscopy still a role in suspected stage I Sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2006; 23: 66-69.*
4. *Rosen Y. Pathology of Sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2007; 28: 36-52.*
5. *Webb WR, Müller NL, Naidich DP. Alta resolución en TAC de pulmón. 3ra edición. 2003; 288-303.*
6. *Costabel U, Zais AW, Gusmán J. Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. Sarcoidosis 1992; 9: 211-214.*
7. *Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, et al. Imaging in sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2007;28: 102-120.*

Neumonitis por Hipersensibilidad (NHS)

Fabián Caro – Santiago Auteri

La NHS engloba a un grupo de enfermedades pulmonares causadas por la inhalación de antígenos, generalmente orgánicos, que producen daño a nivel alveolar, bronquiolar e intersticial.

Se describen muchos antígenos potencialmente responsables siendo las variedades más frecuentes el “Pulmón de criadores de palomas” y el “Pulmón del Granjero”.

Existen tres formas clínicas: aguda, subaguda y crónica y el desarrollo de cada una depende del tipo de antígeno inhalado, la frecuencia y carga de exposición y la predisposición individual del sujeto.

La forma aguda se presenta entre 4 a 12 hs luego de la exposición con un cuadro similar al de un síndrome gripal, con resolución espontánea en los días subsiguientes en caso de no haber una nueva exposición. La forma subaguda cursa con disnea y tos asociada a síntomas constitucionales de semanas a meses de duración superponiéndose con episodios agudos.

La forma crónica suele desarrollarse ante una exposición continua y de baja carga antigénica, como en el caso de las aves domésticas. Se manifiesta con disnea progresiva, tos y pérdida de peso. El 20-50% de los casos presenta rales tipo “velcro” e hipocratismo digital. Debido a la bronquiolitis, se pueden encontrar sibilancias.

Diagnóstico:

Es fundamental un interrogatorio detallado. La NHS debería sospecharse y descartarse en todo paciente con EPD con exposición conocida a un antígeno. Aunque no existen criterios diagnósticos validados, en un estudio de cohorte prospectivo se identificaron 6 predictores para diagnosticar la NHS: 1) Exposición a un antígeno conocido. (odds ratio: 38,8 IC95%:11,6-129,6), 2) Anticuerpos IgG (precipitinas) positivos. (odds ratio: 5,3 IC95%:2,7-10,4), 3) Episodios recurrentes, 4) Rales crepitantes, 5) Síntomas luego de 4 a 8 hs de la exposición y 6) Pérdida de peso. En caso de presentar todos, la posibilidad de tener una NHS es del 98%.

La determinación de precipitinas es un fuerte predictor de la enfermedad. Sin embargo, su mera presencia no confirma la enfermedad ni su ausencia la descarta.

Tomografía Computada: Las formas aguda y subaguda cursan con vidrio esmerilado parchado o difuso, nodulillos centrilobulillares en vidrio esmerilado de bordes poco definidos y/o patrón en mosaico por atrapamiento aéreo.

En la forma crónica se puede observar distorsión de la arquitectura pulmonar, engrosamiento de los septos inter e intralobulillares y panalización. Dichos hallazgos pueden ser indistinguibles de otras EPD como la FPI. Sin embargo, la presencia de

mosaico, nodulillos centrilobulillares en vidrio esmerilado y/o el predominio en lóbulos superiores deben hacer sospechar la enfermedad.

Lavado Broncoalveolar: El LBA es un método muy sensible. La NHS es la EPD que puede incrementar los niveles de linfocitos en mayor medida (predominantemente linfocitos T CD8+). El hallazgo de > 50% de linfocitos es típico de las formas aguda y subaguda. Un LBA sin linfocitosis podría excluir el diagnóstico de NH aguda y subaguda, pero no de la forma crónica.

Biopsia Quirúrgica: Se recomienda sólo en aquellos pacientes en los que no se reconoce el antígeno, no presenten linfocitosis en el LBA y/o no presenten hallazgos sugestivos de NH en la TCAR de tórax.

Bibliografía

1. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: Schwarz MI, King TE, editors. *Interstitial lung disease. Shelton (CT): People's Medical Publishing House-USA; 2011. p. 597–635.*
2. Ulrich C. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Clin Chest Med.*2012; 33:151–163 .
3. Yoshizawa Y. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a nationwide epidemiologic survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 315–20.
4. Raghu G, Collard H, Egan J et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 788-824.
5. Yves Lacasse. *Recent Advances in Hypersensitivity Pneumonitis. Chest* 2012; 142(1):208–217.
6. Lacasse Y. *Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 952–8
7. Tateishi T. *Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. J Comput Assist Tomogr* 2011;35: 272–9.
8. Gaxiola M. *Morphologic diversity of chronic pigeon breeder's disease: clinical features and survival. Respir Med* 2011;105: 608–14
9. Ohshimo S. *Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med* 2009;179: 1043–7.
10. Sahin H. *Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. Radiology* 2007;244:591–8.

Enfermedades Pulmonares Difusas asociadas a Enfermedades del Tejido Conectivo

Valentina Di Boscio

Diversos estudios coinciden en señalar que el pronóstico de las EPD asociadas a ETC es claramente mejor comparado con la FPI, aparentemente aún independientemente del subtipo histológico de la misma, así como es muy diferente su abordaje terapéutico.

Sin embargo, no siempre es claro el diagnóstico reumatológico y la ocurrencia de la EPD puede preceder al diagnóstico de una ETC en un 15 a 20% de los casos de NI "idiopáticas".

El lapso de tiempo en que la enfermedad reumática se hace clínicamente evidente es variable, desde pocos meses hasta 11 años según series. Esto se traduce en la necesidad de realizar un seguimiento clínico interdisciplinario estricto de manera regular y periódica ante toda EPD.

La ocurrencia de la EPD en menores de 60 años, mujeres y con patrón tomográfico no típico de NIU alertan la posibilidad de que se trate de una ETC oculta.

La solicitud de auto anticuerpos es imprescindible ante toda EPD y los siguientes no deberían faltar para un catastro efectivo de ETC: anti-Sclero 70 (altamente específico para esclerodermia) y anti-CCP (péptido cíclico citrulinado) para Artritis Reumatoidea; anti-RNP apoya el diagnóstico de Enfermedad Mixta; los anti-tRNA sintetasa (Jo-1, PL-7, PL-12) confirman el Síndrome Antisintetasa. Anticuerpos antinucleares (ANA o FAN) y factor reumatoideo (FR) solamente deben ser considerados en títulos superiores a 1:320 y 60UI/ml respectivamente como orientadores de esclerodermia y AR. Ante ANA positivo en títulos altos es muy importante evaluar el patrón de tinción ya que el nucleolar da soporte a esclerodermia mientras que el nuclear a LES.

Existe creciente reconocimiento de NI con signos de actividad autoinmune sistémica en pacientes no clasificables dentro de ninguna entidad reumática según criterios establecidos. Surge entonces el interés por identificar estos nuevos fenotipos y clasificarlos dentro de la patología intersticial. Así se han descrito dos posibles nuevas entidades: "NI con características autoinmunes" y "Enfermedad del Tejido Conectivo con Pulmón Dominante". Ambas entidades se describen en NI con cualquier subtipo histológico, insuficientes hallazgos extra torácicos para una ETC específica y ausencia de causa identificable de NI, y se agregan ciertos criterios diagnósticos distintivos entre ellas. Presencia de síntomas de ETC (1 o más) y al menos una serología positiva para la primera entidad y para la segunda al menos una serología específica positiva en títulos altos o 2 o más de los siguientes hallazgos histológicos en la biopsia pulmonar: prominente infiltración plasmocitaria, centros germinales grandes, extensiva pleuritis y denso colágeno perivascular.

La importancia de esto radica en que, a pesar de la ausencia de estudios con peso estadístico suficiente para predecir un determinado pronóstico, ya se propone para estos fenotipos un abordaje terapéutico semejante a las NI-ETC y diferente al de la FPI.

Bibliografía

1. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of Fibrotic Interstitial Pneumonia. *AJCCM* 2007; 175:705-711.
2. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *The Lancet* 2012; 380:689-698.
3. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *ERJ* 2008; 31:11-20
4. Homma Y, et al. Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular disease be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia?. *Respiration* 1995; 62:248-251
5. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-Featured Interstitial Lung Disease: A Distinct Entity. *CHEST* 2011; 140:1292-1299
6. Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease, A Call for Clarification. *CHEST* 2010; 138:251-256

Enfermedades Difusas vinculadas al Tabaquismo

Darío Rey, Silvina Mannarino

El número total de fallecimientos inducidos por tabaquismo excede los 4.000.000 de decesos anuales, lo que provoca más muertes que el SIDA, la drogadicción, accidentes de tránsito y asesinatos y suicidios combinados, según la OMS.

Si bien el tabaquismo se relaciona con la EPOC y el carcinoma broncogénico, los procesos inflamatorios complejos y los cambios en el sistema inmunológico, son fundamentales en la producción de las EPD asociadas a dicho hábito entre las que tenemos la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar difusa (BR-EPD), la Histiocitosis de células de Langerhans (HCLP) y la Neumonía Intersticial Descamativa (NID).

Desde un punto de vista tomográfico, las imágenes se superponen en estas entidades, y hasta pueden aparecer en fumadores asintomáticos. Washko y col. investigaron 2416 tabaquistas de los cuales 59% estaban asintomáticos. La práctica de EFR y TCAR demostraron que el 8% presentaban “vidrio esmerilado” peribronquiolar o centronodular, reticulación subpleural o combinaciones de imágenes. En fumadores, las EPD se coligaban a mayor carga tabáquica, aparecían en 1 /12 TCAR y se asociaban a menos signos de enfisema y una menor CPT.

BR-EPD: Se caracteriza por signos y síntomas pulmonares, anormalidad funcional y alteraciones radiológicas. La biopsia pulmonar revela macrófagos pigmentados y cambios inflamatorios en los bronquiolos respiratorios.

Cuadro clínico: Predomina en hombres (30-40 años). Tabaquismo importante. Tos improductiva. Disnea. Rales “velcro” (50%). Patrón funcional normal o restrictivo con DLCO descendida.

Hallazgos tomográficos: Predominio en campos superiores. Nódulos centrolobulillares. “Vidrio esmerilado”. Atrapamiento aéreo (TC en espiración). Pared bronquial engrosada. *Estos hallazgos en un tabaquista, permiten distinguir la BR-EPD de otras EPD.*

Evolución –Tratamiento: El principal tratamiento es el **cese del tabaquismo**. Con ello, no progresa a fibrosis, ni se le ha atribuido muertes. Los esteroides poseen pocos beneficios.

NID: Entidad en la que existe una acumulación intraalveolar de macrófagos y no descamación de células epiteliales. Representa la *condición final de la BR-EPD* y se asocia en un 90% con el tabaquismo

Cuadro clínico: Tabaquistas entre 40-50 años, con una relación hombre/mujer 2.1. Presenta rales “velcro” (60%) y “dedos hipocráticos” (50%). El patrón ventilatorio es restrictivo y la DLCO menor a 50% en la mayoría. La Rx Tórax puede ser “normal” hasta en el 22% de los casos con biopsia confirmada. Esta revela importante presencia de

macrófagos pigmentados en espacios alveolares, con estructura generalmente conservada y discreta inflamación intersticial.

La BR-EPD es bronquiolo céntrica y la NID es difusa.

Hallazgos tomográficos: “Vidrio esmerilado” parcheado, periférico, predominio en zona sub pleural. Puede coexistir con enfisema.

Evolución-Tratamiento: Fundamentalmente, **cese del tabaquismo**. En caso de progresión, esteroides que estabilizan y/o mejoran la evolución. La supervivencia a 5 y 10 años es de 95.2% y 69.6% respectivamente.

HCLP: Entidad que integra el grupo de Histiocitosis de células de Langerhans con compromiso estrictamente pulmonar. Dichas células proliferan conformando nódulos bronquiolocéntricos, intersticiales y estrellados que cavitan. Hay heterogeneidad temporal con áreas de pulmón normal junto con nódulos, quistes y fibrosis.

Cuadro clínico: Fumadores entre 20 y 40 años, sin una predilección por sexo definida. Asintomática en el 25%. La presentación incluye tos seca (50-70%), disnea (35-87%) y con menos frecuencia síndrome constitucional. El neumotórax puede ser el debut de la enfermedad. La Rx generalmente es patológica. El laboratorio es normal, sin eosinofilia. La alteración funcional más común es la disminución del DLCO con patrones espirométricos variables.

Hallazgos tomográficos: El patrón comprende nódulos de 1 a 10 mm, a veces cavitarios, de bordes irregulares y quistes de hasta 20 mm. Las lesiones son bilaterales y predominantes en lóbulos superiores y por lo general, **respetan los senos costofrénicos** y son evolutivas.

Evolución-Tratamiento: la cesación tabáquica es la principal intervención. No hay otros agentes terapéuticos demostrados. El curso es impredecible. Evoluciona a insuficiencia respiratoria en el 25%. Recurre en transplantados que no dejan de fumar.

Bibliografía

1. WHO Report on The global Tobacco epidemic, 2009 implementing smoke-free Environments WHO/NMH/TF1/09. 1st Edition Geneva, WHO 2009
2. Washko G et al.-Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. NEJM 2011, 364: 897-906.
3. Harari S et al.-An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases. Eur Resp Rev 2012, 21: 207-217
4. Kattili A et al.-Smoking-related interstitial lung diseases: Radiologic-clinic-pathological correlation. RadioGraphics 2008, 28.1383-1398
5. Marten K et al. Imaging of macrophage-related lung diseases. Eur Respir. J 2005, 15:727-741
6. Carrington C et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. NEJM 1978, 298: 801-809
7. Pickering CA, Egan JJ. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. Chest 1999; 115:1452–1455.

8. *Gerald F. Abbott et al Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis Radiographics May 2004 24:3 821-841; doi:10.1148/rg.243045005*

Linfangioleiomiomatosis (LAM)

Juan Ignacio Enghelmayer

La LAM es una rara enfermedad sistémica que se observa en mujeres de edad fértil caracterizada por degeneración quística del pulmón, angiomiolipomas renales y lesiones linfáticas. La prevalencia es de 3-5 en 1.000.000 de mujeres.

Puede ocurrir aislada o en asociación con el complejo esclerosis tuberosa (en un tercio de los casos).

La LAM comparte más características clínicas y radiológicas con el enfisema pulmonar que con otras EPD y muchas veces es diagnosticada erróneamente como EPOC por la obstrucción al flujo aéreo que provoca.

Es muy infrecuente en hombres, y cuando se presenta es casi siempre asociado a Esclerosis Tuberosa (TSC).

El hallazgo histológico característico consiste en proliferación de células musculares lisas atípicas y células epitelioideas alrededor de las estructuras broncovasculares y en el intersticio. Por inmunomarcación se constata positividad para marcadores melanocíticos (HMB-45) y musculares (actina). Una característica única es la formación de quistes en los espacios aéreos terminales.

Clínicamente, se presenta con disnea progresiva, neumotórax espontáneo o derrame pleural quiloso en mujeres premenopáusicas y que nunca fumaron. La espirometría muestra un patrón obstructivo.

La TCAR evidencia la presencia de quistes, de paredes finas, distribuidos en forma difusa en ambos campos pulmonares y esto puede sugerir el diagnóstico en un contexto clínico adecuado, sobre todo si se asocia a niveles séricos elevados de VEGF-D.

Ante la presencia de pacientes con clínica e imágenes típicas no siempre es necesario la realización de biopsia pulmonar.

Es una enfermedad progresiva, con una supervivencia media de 8 a 10 años a partir del diagnóstico.

No existe tratamiento específico. Se deben suspender los fármacos que contienen estrógenos.

No han demostrado beneficios los tratamientos con progesterona, tamoxifeno, ni la ooforectomía. El trasplante pulmonar ofrece la única esperanza terapéutica, aunque se han reportado recurrencias de la enfermedad.

Bibliografía

1. Kalassian KG, Doyle R, Kao P, et al. *Lymphangioleiomyomatosis: new insights. Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1183.
2. NHLBI Workshop Summary. *Report of workshop on lymphangioleiomyomatosis. National Heart, Lung, and Blood Institute. Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:679.
3. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, et al. *Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. N Engl*

- J Med* 1990; 323:1254.
4. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al. Molecular pathology of lymphangioleiomyomatosis and other perivascular epithelioid cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:33.
 5. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:105.
 6. Young LR, Brown KK, Schmidt LS, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest*.2010;138(3):674-81.
 7. Chu SC, Horiba K, Usuki J, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999; 115:1041.

Proteinosis Alveolar

Mirta Scarinci, Gabriela Tabaj

La PAP fue descrita por Rosen en 1958 y se caracteriza por una acumulación excesiva de fosfolípidos (FL) y material proteináceo en alvéolos y vía aérea distal, con preservación de las estructuras intersticiales (excepto por una hiperplasia de los neumonocitos de tipo II). Este material intraalveolar representa FL derivados del surfactante pulmonar y componentes proteináceos. Es una enfermedad rara, con menos de 500 casos reportados.

Clasificación:

- Primaria (idiopática), 90%. Sólo ésta se asocia con anticuerpos anti GM-CSF (autoinmune).
- Secundaria (se asocian con alteraciones de los mecanismos de defensa locales):
 - INFECCIONES: micobacterias, nocardia, criptococo, mucormicosis, histoplasmosis, PCP, HIV.
 - EXPOSICIONES: inhalación de sílice, polvos de metales o químicos.
 - NEOPLASIAS: linfoma, leucemia.
- Congénita (recién nacidos a término, por deficiencia hereditaria de la proteína B del surfactante o por mutación del gen que codifica el R del GM-CSF. Mueren dentro del primer año de vida)

Anatomía Patológica: La histología es indistinguible entre las formas primarias y secundarias y se caracteriza por un relleno alveolar por **material acelular** finamente granular PAS (Schiff) + y diastasa -. Presenta hiperplasia de neumonocitos de tipo II sin infiltración inflamatoria en el intersticio.

En el LBA se observa aumento del contenido total de FL con disminución relativa de fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol y fosfatidilserina, aumento relativo de esfingomielina y fosfatidilinositol y aumento de las proteínas del surfactante A, B y D.

Patogénesis: El surfactante y las apoproteínas se sintetizan y se liberan en forma de cuerpos lamelares por los neumonocitos de tipo II

La clínica se caracteriza por disnea progresiva, al ejercicio (80%), tos (60%), fiebre, descenso de peso, toracodinia, hemoptisis (20%)

Imágenes: Opacidades acinares simétricas bilaterales con broncograma aéreo. Distribución en alas de mariposa. Raro adenomegalias. En la TCAR puede presentarse con vidrio esmerilado de distribución geográfica, crazy paving o consolidación con broncograma rodeado de vidrio esmerilado.

Tratamiento: El tratamiento es el lavado pulmonar total (LPT). En aquellos pacientes inestables para el LPT se puede intentar lavados broncoscópicos segmentarios múltiples. Otra opción terapéutica en los casos refractarios es el GM-CSF.

Bibliografía

1. Rosen SH, Castelman B, Liebow A. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1958; 258(23): 1123–1142.
2. Presneill J, Nakata K, Inoue Y et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 593-613.
3. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis: *N Engl J Med* 2003; 349:2527-2539.
4. Shah P, Hansell D, Lawson P et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000; 55(1): 67–77.
5. Seymour J, Dunn A, Vincent J et al. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1996;335:1924–1925.

Hipertensión Pulmonar en las EPD

Juan Antonio Mazzei

La prevalencia de Hipertensión Pulmonar (HP) en las EPD y particularmente en la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) varía dependiendo del método utilizado para el diagnóstico y la etapa evolutiva de la afección al momento del estudio (8.1% a 46% pacientes pre-trasplante con FPI).

Los pacientes con FPI y HP tienen mayor mortalidad, en especial si el índice cardíaco está disminuido.

El diagnóstico de la HP en las EPD, es dificultoso ya que muchos de los síntomas de la HP son comunes a las EPD.

Aquellos pacientes que presentan deterioro clínico y aumento progresivo de la disnea desproporcionados al trastorno ventilatorio o cuando las alteraciones del intercambio gaseoso, DLCO baja e hipoxemia en el esfuerzo son desproporcionadas, son candidatos a una evaluación exhaustiva.

Como prueba de detección se utiliza el ecocardiograma tratorácico. A partir de la medición de la velocidad de regurgitación tricuspídea, se puede calcular la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP). Cuanto más alto sea el valor de corte de la PSAP mayor es la especificidad diagnóstica pero menor es su sensibilidad.

Aquellos pacientes con PSAP ≥ 50 mmHg deberían ser considerados como sospechosos de HP y eventualmente estudiarlos con un cateterismo cardíaco derecho.

Los resultados del cateterismo, deberían ser expresados de la siguiente manera: (*Niza 2013*)

- Sin Hipertensión Pulmonar: PAPm < 25 mmHg
- Con Hipertensión Pulmonar: PAPm ≥ 25 mmHg
- Con Hipertensión Pulmonar severa: PAPm ≥ 35 mmHg

Se recomienda abandonar el término HP fuera de proporción. En HP leve-moderada (PAPm < 35 mmHg), no se recomienda terapia específica de HP (falta de eficacia, efectos adversos potenciales).

En HP severa (PAPm > 35 mmHg) se recomienda remitir a un centro de referencia y considerar terapia específica en el contexto de ensayos o registros.

Se recomienda el tratamiento de la enfermedad de base, incluyendo rehabilitación y OCD, si existe hipoxemia.

Bibliografía

1. Nadrous HF, et al: Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393–2399.
2. Lettieri CJ, Nathan SD, et al: Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129: 746–752.

3. Nathan SD, et al: *Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 875–880.
4. Nathan SD, et al: *Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respiration* 2008; 76: 288–294.
5. Gläser S, et al: *Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. Respir Med* 2009; 103: 317–324
6. Pitsiou G, et al: *Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review. Respiration* 2011;82:294–304

Nuevas Entidades

Gloria Olmedo

Con posterioridad a la presentación de la clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), realizada en el Consenso de la ATS/ERS del año 2002, se publicaron varios trabajos de tres nuevas entidades no incluidas en dicha clasificación:

1) AFOP (*Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia*): Neumonía aguda fibrinosa y en organización

Es una entidad histopatológica descrita por Beasley y col. en el año 2004.

Se considera que es una variante de daño alveolar difuso, agudo o subagudo, entre las que se cuentan entidades como el DAD, la COP y la neumonía eosinófila.

Las alteraciones son focales y la característica histológica dominante es la presencia de esférulas de fibrina intraalveolares. A diferencia del DAD clásico, no se ven membranas hialinas. Se acompaña de exudado fibrinoso y en organización en los ductos y bronquiolos. Entre estas zonas, el parénquima pulmonar es normal.

En forma similar al clásico DAD este patrón histológico puede ser idiopático o estar asociado a otras enfermedades (colagenopatías, intoxicación por amiodarona o enfermedades ocupacionales).

La evolución y mortalidad son similares al distress respiratorio agudo (DAD). Se presenta en dos formas clínicas: una fulminante, de evolución fatal y otra forma subaguda, de mejor pronóstico. El único parámetro que se correlaciona con la evolución es la necesidad de instituir ARM. No existen diferencias histológicas entre las dos formas evolutivas.

2) IBIP (*Idiopathic Bronchiolitis Interstitial Pneumonia*): Neumonitis y bronquiolitis intersticial idiopática

Se trata de una entidad patológica descrita por Youssef y Dancic en el año 2002 y se caracteriza por el compromiso predominante de la zona centrolobular, donde se observan alteraciones de los bronquiolos: inflamación y fibrosis, la cual se extiende por el parénquima hacia la periferia del acino. Se presenta preferentemente en mujeres.

Su patrón de compromiso intersticial difiere de la NIU con la que puede confundirse, debido a la presencia de fibrosis y desorganización de la arquitectura. En la IBIP, la distribución de las bandas fibrosas es diferente a la de NIU y las lesiones son de la misma cronología.

Puede tener un curso agresivo. El diagnóstico diferencial se plantea además de con la NIU, con la neumonitis intersticial inespecífica y la neumonitis por hipersensibilidad en sus formas crónicas. La neumonitis y bronquiolitis intersticial (**BIP**), descrita por Mark y

Ruangchira-urai tiene cierta similitud con **IBIP** en que también presenta compromiso bronquiolar e intersticial.

3) Fibroelastosis pleuropulmonar idiopática

Se trata de una enfermedad caracterizada por síntomas clínicos y radiológicos que puede remedar una neumonitis intersticial crónica idiopática y que en la patología se manifiesta por un compromiso pleuroparenquimatoso localizado preferentemente en los lóbulos superiores. Sus características morfológicas incluyen una marcada fibrosis de la pleura visceral, y una homogénea fibroelastosis del parénquima subpleural con indemnidad del parénquima alejado de la pleura. Se acompaña de infiltrados linfocitarios dispersos y algunos focos fibroblásticos en el límite del área de fibrosis.

Es difícil de diferenciar de una secuela pleuroparenquimatosa secundaria a un proceso inflamatorio crónico del parénquima subpleural.

Bibliografía

1. *Beasley Mary B and col. Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia. Arch Patho and Laboratory Medicine 2004; 126:1064-1070.*
2. *Youssef S and Dancic S. Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia Mod. Pathol 2002; 15(11): 1148-1153.*
3. *Mark E and Ruangchiraurai Ruchira. Bronchiolitis interstitial pneumonitis. Ann Diag Path 2008; 12: 171-180.*
4. *Frankel SK, Cool C.C - Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis Description of a Novel Clinicopathologic Entity . Chest 2004:126, 2007-2013.*
5. *Becker CD, Gil J and Padilla ML. Idiopathic Pleuroparenchymal fibroelastosis : an unrecognized or misdiagnosed entity? Modern Path 2008 21: 784-787.*

Consideraciones generales de tratamiento

Los pacientes con EPD que son fumadores deben ser aconsejados para cesación tabáquica, deben disponer de un programa de rehabilitación. Deben recibir inmunización antiinfluenza estacional anual y antineumocócica cada 5 años.

Transplante Pulmonar

Debido a que en la FPI no existe a la fecha tratamiento alguno que pueda alterar el curso de la enfermedad, el transplante pulmonar podría ofrecer una mejoría en la supervivencia.

Los pacientes con FPI deben ser referidos tempranamente a centros de transplante pulmonar para su evaluación.

Las indicaciones para listar a un paciente con EPD son:

- FVC menor del 60%
- DLCO menor del 50%
- Hipoxemia
- Hipercapnia
- Deterioro rápido
- Disnea severa

Contraindicaciones para transplante pulmonar en EPD

Absolutas	Relativas
Peso corporal >70% o <130% del ideal Postración	Mayor de 65 años de edad ARM Cifoesciosis severa
Clearance de creatinina menor de 50 ml/min Infección con HIV Cáncer activo (excepto melanoma y basocelular) HBsAg positivo HCV positivo con enfermedad hepática con biopsia Enfermedad no pulmonar progresiva Infección activa con gérmenes resistentes	Osteoporosis DBT mal controlada Tratamiento con mas de 20 mg diarios de prednisona Colonización con hongos o micobacterias atípicas
Adicción a TBQ, drogas o alcohol Psicosis no controlada	Desorden psico-afectivo severo Mala adherencia

Se ha reportado recurrencia post transplante en LAM, sarcoidosis, Histiocitosis de celulas de Langerhans, hemosiderosis pulmonar idiopática, proteinosis alveolar, talcosis y NID.