

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

GUIAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

**Asociación Argentina de Medicina Respiratoria
Sección Patología Intersticial y Difusa del Pulmón**

**AUTORES: Carlos Mosca, Silvia Quadrelli, Jorge Castagni'no, Liliana Castro Zorrilla,
Eduardo Diez, Edgardo Sobrino, José Morero**

INTEGRANTES SECCIÓN PATOLOGÍA INTERSTICIAL y DIFUSA DEL PULMÓN:

**Eugenia Alais, Carlos Andrade, Daniel Antuni, Claudio Battocchia, Rossana Billone,
Lilian Capone, Sergio Carpaneto, Carlos Raúl Duarte, Rosa Estevan, María Alejandra
Fernández, Marcelo Fernández, Jorge García González, Ricardo Gómez Tejada, Gregorio
Kevorkof, Ana López, Oscar Lucini, Laura Maschio, Daniel Mattar, Adriana Miranda,
María del Carmen Morales de Cuellar, Rosana Morales, Rosa Musella, Alberto Nevado,
Alejandro Olenchuk, Edgardo Padula, María del Carmen Pallares, Silvia Pereyro,
Guillermo Piastrellini, Juan Precerutti, José Rojas River, Bettina Schedrovittzky, Mario
Sussini, Carlos Varela, Daniela Vicentini.**

Dirección postal: Dr. Carlos Mosca, Instituto de Tisioneumonología Prof. Dr. Raúl Vaccarezza, UBA, Av. Vélez
Sársfield 405, 1281 Buenos Aires, Argentina.
Fax (54-11) 4304-1129 e-mail: camosca@intramed.net.ar

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

I - INTRODUCCIÓN

El intersticio pulmonar está constituido por una trama de fibras de tejido conectivo que le proporcionan un adecuado sostén a la estructura pulmonar y básicamente lo conforman 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. Este espacio está ocupado por un pequeño número de macrófagos alveolares, fibroblastos, miofibroblastos y una matriz constituida por colágeno, macromoléculas relacionadas y por proteínas no colágenas tales como fibronectina y laminina.¹

Hay numerosas enfermedades que pueden generar en algún momento de su evolución fenómenos inflamatorios o fibróticos en esta estructura. Se las denominan enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), habiéndose reconocido más de 100 entidades diferentes que en algún momento pueden incluirse en esta generalización.²

Clásicamente se divide a las enfermedades intersticiales en dos grandes grupos, las de etiología conocida (infecciosas, inducidas por drogas, inhalatorias) y las de etiología desconocida (tabla N° 1). Si bien representan un grupo de afecciones de relativa baja prevalencia, se ha estimado que constituyen al menos el 15% de la práctica profesional de un especialista en enfermedades respiratorias.³

En relación a las de etiología desconocida la falta de homogeneidad en el diagnóstico ha llevado a resultados muy variables en cuanto a su prevalencia, morbilidad y mortalidad. Por otra parte, los reportes de centros especializados difícilmente sean verdaderamente representativos del perfil global de la enfermedad ya que concentran pacientes más severos y seguramente más jóvenes y con mejor respuesta al tratamiento.^{4,5}

Las dificultades más frecuentes que se presentan son: problemas para confirmar el diagnóstico, falta de tratamientos efectivos y en algunos casos evolución progresiva a la muerte. Todas estas circunstancias generan por parte de los especialistas una amplia variación en la estrategia diagnóstica y terapéutica, faltando una unidad de criterio en el manejo de estas enfermedades.^{6,7} 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 una serie de recomendaciones sobre los métodos de diagnóstico de las EPI en general y sobre el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las dos entidades de mayor relevancia: sarcoidosis y fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

TABLA N° 1

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES ALGUNAS DE LAS PATOLOGÍAS INTERSTICIALES MÁS FRECUENTES

1 - EPI DE ETIOLOGÍA CONOCIDA

- . Infecciones: tuberculosis, micosis profundas, virales. .
- Inhalación de partículas inorgánicas (neumoconiosis).
- Silicosis, asbestosis, beriliosis.

- . Inhalación de partículas orgánicas: (neumonitis por hipersensibilidad): pulmón del granjero, pulmón de los criadores de palomas.
- . Medicamentos: bleomicina, ciclofosfamida, metotrexate, busulfán, amiodarona.
- . Inhalación de gases, humos, vapores y aerosoles.
- . Radiaciones.
- . Aspiración crónica de reflujo gastroesofágico.
- . Edema pulmonar crónico.
- . Neoplasias: linfangitis carcinomatosa, metástasis.

2- EPI DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA

- . Fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial usual).
- . Sarcoidosis.
- . Enfermedades del colágeno:
 - Esclerodermia, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico.
- . Histiocitosis X.
- . Neumonía intersticial descamativa.
- . Neumonía intersticial no específica.
- . Neumonía en organización con bronquiolitis obliterante.
- . Linfangioleiomiomatosis.
- . Vasculitis pulmonares: granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss.
- . Eosinofilia pulmonares.
- . Proteinosis alveolar.
- . Enfermedades hereditarias.
- . Síndromes pulmonares hemorrágicos:
 - Síndrome de Goodpasture, hemosiderosis pulmonar idiopática.

II - OBJETIVOS

- . Determinar el rol actual de la evaluación clínica y de cada uno de los métodos complementarios de diagnóstico.
- . Consensuar recomendaciones sobre guías de diagnóstico y tratamiento en enfermedades pulmonares intersticiales para unificar criterios en su manejo.

III - CRITERIOS BÁSICOS DE DIAGNÓSTICO

Pacientes con disnea de causa no explicada, infiltrado intersticial difuso en la radiografía de tórax, o incapacidad ventilatoria restrictiva y/o hipoxemia en reposo sin causa clara. La presencia de uno solo de estos criterios justifica la etapa inicial de evaluación para confirmar o descartar la presencia de enfermedad intersticial pulmonar.

IV -ETAPA DE DIAGNÓSTICO

IV -1 Recomendaciones aplicables a todos los pacientes:

En todos los casos se sugiere realizar:

- . Historia clínica inicial (interrogatorio exhaustivo sobre antecedentes laborales, exposición a agentes ambientales orgánicos e inorgánicos, uso de medicamentos, radiaciones, antecedentes de enfermedades cardiovasculares y antecedentes familiares de enfermedades similares) .

- Exámen físico: búsqueda de rales tipo velero, hipocratismo digital, manifestaciones de enfermedades sistémicas, por ejemplo: signos de vasculitis o enfermedades del colágeno.
- Radiografía de tórax (RxTx) y revisión de radiografías previas. . Tomografía computada de tórax de alta resolución (excepto en enfermedad intersticial difusa terminal evidenciable con RxTx o cuando hay alta sospecha de enfermedad infecciosa).
- Laboratorio básico (hemograma, urea, creatinina, sedimento urinario, proteinograma electroforético).
- Laboratorio pulmonar:
 - . Espirometría pre y post broncodilatadores.
 - . Gases en sangre en reposo y ejercicio
 - . Difusión de monóxido de carbono (DLCO) siempre que sea posible.
 - . Opcionalmente test de caminata de 6 minutos con saturometría continua.
- Evaluación inmunológica: anticuerpo antinuclear (ANA), factor reumatoideo (FR) y dosaje de complemento (C) y C4).
- Fibrobroncoscopía con biopsias transbronquiales múltiples (en prácticamente todos los pacientes, excepto evidencias de enfermedad terminal o diagnóstico obvio por los métodos previos).
- Lavado broncoalveolar, sólo si es accesible con estándares de calidad adecuados.
- ECG

COMENTARIOS:

IV-1-a HISTORIA CLÍNICA

Realizar un interrogatorio exhaustivo sobre los siguientes aspectos:

- Historia ocupacional y antecedentes de exposición a agentes ambientales orgánicos e inorgánicos, (asbestos, sílice, berilio, proteínas animales, hongos, etc.).
- Antecedentes de cáncer y radioterapia.
- Antecedentes de enfermedades cardiovasculares.
- Causas de posible inmunosupresión: HIV, administración de corticoides, citostáticos, trasplante de órganos, etc.
- Preguntar sobre enfermedades similares en la familia. La fibrosis pulmonar idiopática y la sarcoidosis pueden presentarse en miembros de una misma familia.
- Hábito de fumar: la histiocitosis, neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria asociada a neumonía intersticial y el síndrome de Goodpasture se presentan casi siempre en fumadores.
- Antecedentes de ingestión de drogas: por ejemplo amiodarona, bleomicina, metrotexate, ciclofosfamida, etc. Algunas drogas como amiodarona y ciclofosfamida pueden haber sido ingeridas muchos años antes de las manifestaciones clínicas.

La mayoría de los pacientes tienen disnea de esfuerzo y tos seca, pero 5 a 10% están asintomáticos. La tos puede ser un síntoma predominante en enfermedades con un patrón de distribución broncocéntrica como la sarcoidosis, bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (BONO), alveolitis alérgica extrínseca, neumonía eosinofílica o linfangitis carcinomatosa. .

Las sibilancias son poco frecuentes, pero pueden presentarse en pacientes con linfangitis carcinomatosa y neumonía eosinofílica crónica.

La hemoptisis está asociada, aunque no siempre, a hemorragia pulmonar y vasculitis. 8

Cuando hay dolor torácico agudo debe considerarse el diagnóstico de neumotórax secundario a histiocitosis, linfangioleiomiomatosis (LAM) o neurofibromatosis. Los síntomas se presentan habitualmente en el transcurso de años pero algunas EPI evolucionan

en días o semanas, por ejemplo, la neumonitis por hipersensibilidad, la bronquiolitis obliterante con neumonía en organización, los síndromes de hemorragia alveolar y las neumonitis agudas que se asocian al lupus eritematoso sistémico o la polimiositis.^{9,10}

El término fibrosis pulmonar idiopática (FPI) incluye en la actualidad solamente a aquellos casos en que la histología corresponde a neumonía intersticial usual (NIU).¹¹ La misma, habitualmente tiene un curso de evolución lenta con disnea progresiva y sobrevida media entre 2 a 4 años. Las restantes entidades que anteriormente se agrupaban bajo el término global de FPI actualmente se engloban bajo la denominación de neumonías intersticiales idiopáticas (NII) y tienen distinta evolución y pronóstico.¹² La neumonía intersticial aguda (NIA) también denominada síndrome de Hamman-Rich, es de presentación aguda y si no responde al tratamiento muestra una sobrevida sólo de semanas o meses, aunque al mismo tiempo es potencialmente curable con corticoides o inmunosupresores. La neumonía intersticial descamativa (NID), la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI) y la neumonía intersticial no específica (NINE) en general tienen una evolución más lenta con mayor respuesta a la terapéutica y mejor pronóstico.¹²

IV -I-b EXÁMEN FÍSICO

Los rales finos inspiratorios son comunes en la mayor parte de las EPI, pero están presentes en el 90% de la fibrosis pulmonar idiopática y mucho menos frecuentemente en la alveolitis alérgica extrínseca (menos del 25%), o la histiocitosis (menos del 10%).

El hipocratismo digital se observa en 2/3 de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, en el 75% de los pacientes con fibrosis pulmonar debida a artritis reumatoidea, pero es poco frecuente en asbestosis.^{13,14}

Ante cualquier enfermedad intersticial pulmonar sólo en presencia de severa restricción (CVF < 50%) son esperables signos clínicos de hipertensión pulmonar tales como el aumento del segundo ruido, los signos de hipertrofia o dilatación ventricular derecha y la insuficiencia tricuspídea. La falta de correlación de estos hallazgos con la severidad de la afectación del parénquima pulmonar obliga a descartar patología vascular primaria del pulmón.

El compromiso pleural es frecuente en el lupus y muy raro en la fibrosis pulmonar idiopática.

Algunos signos extrapulmonares pueden orientar a la presencia de enfermedades específicas, por ejemplo: uveítis en sarcoidosis, queratoconjuntivitis seca en el síndrome de Sjögren, linfadenopatías en sarcoidosis, linfoma, cáncer o HIY.^{15,16}

IV-I-c RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La mayor parte de los pacientes sintomáticos tienen Rx Tx patológicas, pero hay que recordar que un porcentaje menor pueden tener Rx Tx normales en estadios iniciales.

Las distintas EPI dan lugar a un patrón radiológico de tipo intersticial y en ocasiones hay distintas enfermedades que pueden afectar el alveolo pulmonar.

En el compromiso intersticial es común apreciar opacidades reticulonodulares que afectan en forma difusa y simétrica ambas playas pulmonares. Las mismas pueden ser de variada intensidad y tamaño dependiendo estas características de la enfermedad que las genera.

Cuando está afectado el alvéolo hay que recordar las patologías que pueden producir infiltrados alveolares, entre otras la proteinosis alveolar, el carcinoma broncoalveolar, las metástasis broncoalveolares (como el carcinoma de mama o páncreas), el linfoma maligno, la sarcoidosis alveolar, la NID, la neumonía eosinofílica, la microlitiasis alveolar, la *BONO*, la neumonía lipoidea y la neumonitis por hipersensibilidad.¹⁷

Otros hallazgos asociados al infiltrado intersticial y alveolar pueden sugerir la presencia de enfermedades específicas. Ya fue citado el significado de la presencia de neumotórax. El volumen pulmonar normal o aumentado sugiere LAM, histiocitosis X o neumonía por

hipersensibilidad.¹⁵

La presencia de adenopatías es sugestiva de sarcoidosis, linfoma, carcinomatosis linfática, beriliosis o amiloidosis mientras que la calcificación de la misma con patrón en cáscara de huevo es patrimonio de la silicosis y más raramente de la tuberculosis, sarcoidosis o la injuria radiante.

La presencia de líneas B de Kerley es un hallazgo muy específico de infiltración linfática y su presencia sugiere LAM, hipertensión post-capilar como en la insuficiencia mitral o la enfermedad veno-oclusiva, amiloidosis o linfoma pero muy especialmente carcinomatosis linfática.

El derrame pleural también es inusual y debe hacer sospechar carcinomatosis linfática, enfermedad del tejido conectivo o si está calcificado asbestosis.

La presencia de panal de abejas no es privativa de fibrosis pulmonar idiopática pues también puede hallarse en fibrosis pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo, asbestosis o neumonía inducida por drogas. La FPI predomina en lóbulos inferiores, pero algunas otras tienen localización preferencial en lóbulos superiores: neumonitis radiante, neurofibromatosis, sarcoidosis, histiocitosis X, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía eosinofílica crónica, artritis reumatoidea, espondilitis anquilopoyética y neumonía por drogas. El hallazgo más común si se trata de una FPI es la presencia de infiltrado reticular difuso bilateral a predominio de lóbulos inferiores, con presencia de infiltrado más grueso o áreas de panalización en la enfermedad más severa. Las áreas de vidrio esmerilado son más comunes en la BONO, NINE o NID que en la NIU. La presencia de volúmenes pulmonares normales obliga a descartar enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada u origen agudo no idiopático del infiltrado intersticial.¹

IV-I-d TOMOGRAFÍACOMPUTADADE TÓRAX DE ALTA RESOLUCIÓN

La TAC de tórax de alta resolución (1-2 mm de colimación con algoritmo de reconstrucción de hueso) es un estudio útil para definir diagnóstico, pronóstico y potencial respuesta al tratamiento y debe ser realizada en todos los pacientes con sospecha de EPI. El principio de esta técnica consiste en evaluar allobulillo pulmonar secundario y las estructuras que constituyen el mismo. Por ello, la TAC es más sensible que la radiología convencional (94% vs 80%) para determinar la patología que afecta al espacio intersticial, debiendo realizarse en todo paciente con restricción o hipoxemia no explicable por la RxTx.^{19,20}

Las enfermedades que más frecuentemente pueden ser detectadas por TAC de alta resolución con RxTx normal, son las enfermedades ocupacionales, la carcinomatosis linfática y la FPI. Es importante enfatizar la necesidad de hacer los estudios en posición supino y prono cuando la RxTx es normal a fin de certificar que las alteraciones vistas en la TAC corresponden a compromiso intersticial y no a áreas de hipoventilación en los sectores declives.

La TAC puede mostrar un patrón de afectación nodulillar o reticular y de distribución del intersticio axial, parenquimatoso y periférico.^{21,22} Las enfermedades que afectan predominantemente el intersticio axial, peribroncovascular o central son la sarcoidosis, la silicosis, la talcosis y la carcinomatosis linfática. Las enfermedades que afectan predominantemente el intersticio periférico son la FPI y la fibrosis asociada a enfermedades del tejido conectivo, la asbestosis, la neumonitis por hipersensibilidad, la NID, NIA, NIU y algunas sarcoidosis. El patrón predominantemente reticular, que indica particularmente el compromiso del intersticio parenquimatoso, se aprecia en la FPI, el edema o la carcinomatosis linfática. El patrón nodulillar es más frecuente en la sarcoidosis, la neumonitis por hipersensibilidad o la carcinomatosis linfática, asociada esta última con patrón reticular (patrón reticulonodulillar).²³

La NIA muestra opacidades reticulares y panalización subpleural con un patrón periférico con predominio basal. Si bien puede haber áreas de vidrio esmerilado que indicaría actividad de lesión, las mismas son infrecuentes y suelen encontrarse dentro de las áreas de lesión, entre el parenquima pulmonar normal y la panalización del mismo. A su vez, pueden hallarse

bronquioloectasias y bronquiectasias de tracción.

La fibrosis pulmonar asociada a esclerodermia,²⁴ algunas neumonías por drogas y la asbestosis presentan un patrón tomo gráfico indistinguible de la FPI. 25 En contraste, la mayor parte de los pacientes con NID, NINE Y BONO tienen predominantemente áreas de vidrio esmerilado aunque este hallazgo también puede ser visto en la neumonitis por hipersensibilidad, la proteinosis alveolar, las infecciones y la neumonía eosinofílica crónica.^{25,26}

La sarcoidosis mostrará además de la adenopatía hiliar y/o mediastinal los infiltrados nodulares a 10 largo de las ramas broncovasculares y los septos interlobares. La exactitud diagnóstica para diferenciar FPI de otras causas de EPI es del 88%.^{27,28} Los hallazgos de la TAC son 10 suficientemente específicos para asegurar el diagnóstico de FPI, sarcoidosis, LAM, histiocitosis X o carcinomatosis linfática.

IV-1-e LABORATORIO BÁSICO

La principal utilidad del laboratorio básico es descartar enfermedades de etiología conocida ya que los hallazgos serológicos son relativamente inespecíficos e incluyen: aumento de la eritrosedimentación e hipergamaglobulinemia. Las anormalidades del sedimento urinario pueden sugerir en algunos casos enfermedad del tejido conectivo, síndromes pulmo-renales, vasculitis sistémica o enfermedad por drogas. Sin embargo, la mayor parte de los hallazgos de laboratorio presentan marcada superposición entre las distintas afecciones y son de poca ayuda diagnóstica. En FPI se ha documentado la presencia de anemia hemolítica, anticuerpo s antinucleares, factor reumatoideo, crioglobulinas y complejos inmunes circulantes en forma variable (alrededor del 25% de los pacientes), pese a que todos ellos son habitualmente sugestivos de otras enfermedades.²⁹⁻³²

IV-1-f LABORATORIO PULMONAR

Permiten evaluar la magnitud de la afectación funcional, pero no discriminan entre inflamación y fibrosis ni aportan datos sobre diagnósticos diferenciales.

ESPIROMETRÍA

Los pacientes con EPI presentan un defecto ventilatorio predominantemente restrictivo, caracterizado por disminución de la capacidad pulmonar total (CPT) que se manifiesta por disminución de la capacidad vital forzada (CVF) y preservación de la relación VEF 1 / CVE.³³

El hábito de fumar puede alterar, al menos parcialmente, el patrón restrictivo.³⁴ Esto significa que los pacientes con EPI pueden tener asociada obstrucción al flujo aéreo.³⁵ Cuando ello ocurre, hay que descartar: sarcoidosis (50% con esta enfermedad tienen obstrucción asociada), histiocitosis X (4 a 33%) y LAM (65 a 78%).^{36,37} En la FPI, la coexistencia de enfisema puede generar volúmenes pulmonares normales. Asimismo, en estadios tempranos de las EPI, los volúmenes pulmonares también pueden ser normales.³⁸

GASES EN SANGRE

Los gases en sangre revelan hipoxemia que suele empeorar con el ejercicio, aumento de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno (A-a) y normo o hipocapnia con pH dentro de los límites normales. En la etapa más precoz la PaO₂ puede ser normal en reposo, pero desciende con el ejercicio. La determinación de los gases en sangre debe ser realizada en todos los pacientes con sospecha de EPI.^{39,40}

DIFUSIÓN DE MONÓXIDO DE CARBONO (DLCO)

Debe realizarse siempre que sea posible. Es un indicador precoz de afectación del intersticio y de la severidad y extensión de la enfermedad. 41,42 La DLCO se encuentra disminuída, aunque en estadios tempranos de la EPI puede ser normal. En pacientes HIV la DLCO normal excluye casi con seguridad neumonía por *Pneumocystis carinii*. La DLCO es útil también para monitorear la evolución de la EPI. Para interpretar los resultados debe tenerse en cuenta que la variabilidad intraindividual es de 5 a 10% Y que la variabilidad entre laboratorios supera el 90%. 43 A partir de la publicación de las recomendaciones de la ATS para disminuir los factores que contribuyen a dicha variabilidad, y la incorporación de las mismas a todos los equipos disponibles comercialmente, esta variabilidad disminuyó, pero aún sigue siendo muy alta. 44 Por esta razón la comparación de resultados entre diferentes laboratorios debe ser efectuada con sumo cuidado. Las consideraciones técnicas son de máxima importancia. Si el paciente tiene una capacidad vital muy baja «2 lts) por obstrucción o restricción, se debe reducir el volumen de lavado de espacio muerto y en pacientes con compromiso muy severo no se puede realizar el test o se debe consignar en el informe qué volúmenes se utilizaron para comenzar y finalizar la recolección de la muestra alveolar. Adicionalmente, el paciente debe ser capaz de inspirar y/o espirar la muestra durante el test en menos de 4 segundos (lo cual puede ser imposible en presencia de obstrucción severa al flujo aéreo). Los valores más importantes a tener en cuenta para corregir la DLCO son los de la hemoglobina, carboxihemoglobina, PaO₂ Y FiO₂ del paciente por lo cual debe medirse gases en sangre respirando aire ambiente e incluir esta información para el cálculo de la DLCO medida. La adecuada calibración y la obtención de maniobras adecuadas es crítica para la credibilidad de los resultados.

PRUEBA DE EJERCICIO.

Su utilidad es controvertida. Podría ser de valor en la detección o exclusión de las EPI en pacientes sintomáticos con Rx de tórax y pruebas funcionales normales en reposo. 40 Sin embargo, en estos casos, su sensibilidad no ha sido comparada con la TAC de alta resolución. No se recomienda su uso de rutina.

IV-I-g EVALUACIÓN INMUNOLÓGICA

El laboratorio inmunológico debe estar orientado a efectuar los diagnósticos diferenciales correspondientes a todas aquellas enfermedades inmunológicas que en algún momento de su evolución pueden afectar al intersticio pulmonar. 45-51 Como orientación general se sugiere efectuar como estudios de rutina el dosaje de ANA, FR, Y C3 Y C4.

El hallazgo de ANA positivo con títulos superiores a 1/80 y patrón homogéneo unido a niveles bajo de C3 y C4 puede hacer sospechar lupus eritematoso sistémico (LES); en esos casos se debe completar con estudios de anti DNA y / o anti Sm.

Si el ANA es positivo con patrón moteado debe sospecharse síndrome de Sjögren y se debe complementar con anti- Ro o anti La.

Un título de factor reumatoideo superior a 1/160 es compatible con artritis reumatoidea.

Si se sospecha esclerodermia se sugiere realizar anticuerpo s anticentrómero (ACA) y anti Scl70.

Si se sospecha enfermedad mixta de tejido conectivo se debe solicitar anticuerpo s anti-RNP. En caso de polidermatomiositis completar con anticuerpo s anti- Jo-1. 49-51

IV-I-h FIBROBRONCOSCOPÍA

OBSERVACIÓN DIRECTA

El examen de la nasofaringe puede mostrar cambios inflamatorio s en la enfermedad de

Wegener y granuloma de la línea media. En la laringe pueden verse cambios inflamatorios asociados a trastornos de la motilidad del esófago y reflujo en la esclerodermia. El árbol traqueobronquial puede presentar el aspecto de empedrado del compromiso bronquial de la sarcoidosis o lesiones tumorales primitivas o metastásicas.

BIOPSIA TRANSBRONQUIAL (BTB) EN LA EPI

Están indicadas cuando se sospecha sarcoidosis, tuberculosis o metástasis. También puede obtenerse un alto rendimiento diagnóstico en infecciones, proteinosis alveolar y neumonía eosinofílica. En el resto de las EPI sólo será útil para excluir enfermedades específicas como las previamente mencionadas.^{52,53}

No es aceptable el diagnóstico de FPI o NII y sus diferentes categorizaciones histopatológicas mediante biopsia transbronquial. No es útil para determinar el grado de inflamación por la heterogeneidad de la lesión. Las muestras son tomadas a ciegas con grandes posibilidades de biopsiar una zona no afectada. Asimismo, el tejido puede ser deteriorado durante la biopsia y también puede provenir de áreas adyacentes al bronquio. El tamaño de la muestra (generalmente 1 a 3 mm) a menudo resulta insuficiente para hacer diagnóstico y evaluar la extensión e intensidad de la alveolitis y la fibrosis. En general el rendimiento diagnóstico no es superior al 50%. Por lo tanto sólo está indicada ante la imposibilidad de llegar al diagnóstico por historia clínica, laboratorio y TAC y ante la sospecha de otros diagnósticos.⁵⁴⁻⁵⁶

En pacientes con sarcoidosis con infiltrados pulmonares difusos el rendimiento diagnóstico es del 75 al 89%. Cuando hay compromiso parenquimatoso sin alteración radiológica visible, el rendimiento diagnóstico es menor (44 al 66%). Las biopsias endobronquiales hacen diagnóstico en el 45 al 77% de los casos, pero no se sabe con seguridad si las mismas aumentan el rendimiento diagnóstico de las biopsias transbronquiales.

La BTB puede realizarse como procedimiento ambulatorio. Las complicaciones son neumotórax y hemorragia. El neumotórax se presenta en el 0,7 al 2% de los casos. La mitad de ellos requiere tubo de drenaje y puede disminuirse si se evita la biopsia en el lóbulo medio o la lingula. La hemorragia ocurre en el 19% de los casos y sólo el 1% supera los 50 ml. La mortalidad es igual o menor del 0,1%. Las muestras para histopatología deben ser enviadas en formol al 10%, las muestras para cultivo en solución salina estéril y las muestras para microscopía electrónica en glutaraldehído. La asistencia respiratoria mecánica no es una contraindicación absoluta para realizar la BTB, pero sí una condición de altísimo riesgo, por lo cual deberán ser cuidadosamente evaluados en cada paciente costos y beneficios. Las contraindicaciones de la BTB son: la hipertensión pulmonar, las alteraciones no corregibles de la coagulación y el paciente que no coopera con el procedimiento.⁵²

IV1-i LAVADO BRONCOALVEOLAR (LBA)

El LBA puede ser muy útil desde el punto de vista diagnóstico en algunas afecciones: infecciones oportunistas, enfermedades malignas, neumonías eosinofílicas, hemorragia alveolar, proteinosis alveolar, histiocitosis X, enfermedades ocupacionales y meramente indicativo en otras (la presencia de linfocitosis sugiere sarcoidosis, beriliosis, tuberculosis, alveolitis alérgica extrínseca o reacción a drogas mientras que la granulocitosis sugiere FPI o infección, la relación linfocitos T CD4 / CD8 > 3.5 es altamente sugestiva de sarcoidosis pero el costo-beneficio no favorece su uso sistemático).⁵⁷⁻⁷⁴ Puede además tener cierta utilidad pronóstica en FPI (buena respuesta a esteroides en presencia de linfocitosis y pobre respuesta a los mismos si hay eosinofilia o neutrofilia aislada). Sin embargo estos datos no son uniformes ni de alta especificidad y requieren un procesamiento técnico muy riguroso, por lo cual se sugiere realizados en pacientes seleccionados y en laboratorios entrenados para su realización.⁷⁵⁻⁸² Debe enclavarse el fibrobroncoscopio en un bronquio de mediano calibre. Las áreas más

utilizadas en enfermedad difusa son el lóbulo medio o la llingula por la mayor facilidad de recuperaci3n. En lavados para an3lisis de la poblaci3n celular se debe realizar el lavado antes del cepillado o la biopsia para evitar la contaminaci3n con sangre.⁵²

El volumen instilado y las condiciones de realizaci3n pueden alterar dram3ticamente la poblaci3n celular y los elementos no celulares. Se recomienda enf3ticamente que la t3cnica del lavado broncoalveolar est3 rigurosamente estandarizada en cada laboratorio y sea absolutamente respetada de la misma forma por cada miembro del staff de broncoscop3a. Los resultados entre distintos m3todos de recolecci3n y laboratorios de procesamiento no son comparables. No deben considerarse significativos LBA de m3s de 1 % de c3lulas epiteliales, hem3ticos, con escasa celularidad o realizados en condiciones no uniformes.⁵²⁻⁸³

Si bien el procedimiento ha permitido interpretar ciertos eventos fisiopatol3gicos y tener conocimiento sobre los componentes celulares y moleculares intrapulmonares, la utilidad cl3nica en el estudio de las neumon3as intersticiales est3 hoy en d3a muy cuestionado. Hay controversias por desacuerdos en la estandarizaci3n del m3todo y la consecuente reproducibilidad en los resultados, as3 como la real sensibilidad y especificidad; por tal motivo no es aconsejable su utilizaci3n como estudio de rutina.

IV-1-j EVALUACI3NCARDIOL3GICA:

El estudio cardiol3gico tiene por objeto detenninar la existencia de hipertensi3n pulmonar asociada.

Pasada esta primera etapa debieran poder excluirse a) las enfermedades infecciosas; b) las enfermedades por inhalaci3n; c) la enfermedad intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo y d) la enfermedad inteisticial asociada a drogas o radiaci3n. Podr3n ser excluidos adem3s la mayor parte de carcinomatosis linf3tica, sarcoidosis, proteinosis alveolar y algunas otras afecciones con patrones tomo gr3ficos suficientemente distintivos. Cuando esta etapa no pennita establecer diagn3stico y/o cuando sugiera enf3ticamente enfermedad intersticial de causa desconocida se deber3 proceder a la siguiente etapa realizando estudios espec3ficamente dirigidos a pacientes con etiolog3as particulares.

IV-2 Estudios en pacientes seleccionados:

Los estudios que pueden indicarse son los siguientes:

- . Pimax-Pemax (en sospecha de enfermedad del tejido conectivo)
- . Vol3menes pulmonares (siempre que sea posible)
- . Eco-doppler con medici3n de presi3n de arteria pulmonar (en sospecha de esclerodennia o vasculitis o ante restricci3n y/o hipoxemia severa de cualquier etiolog3a sospechada)
- . Serolog3a para HIV (ante sospecha cl3nica de infecci3n asociada a HIV)
- . Baciloscop3a de esputo y prueba tubercul3nica
- . ANCA (s3lo si sospecha vasculitis)
- . ECA (s3lo si sospecha sarcoidosis)
- . Ca⁺⁺: (en sarcoidosis)
- . Biopsia toracosc3pica o a cielo abierto

IV -2-a PIMAX-PEMAX

La evaluaci3n de la fuerza muscular respiratoria est3 indicada en aquellos pacientes con sospecha de enfermedad del tejido conectivo, especialmente lupus eritematoso sist3mico, polimiositis o enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). Adem3s debe evaluarse como una causa posible de la ca3da de la CV en aquellos pacientes en que esta sea la 3nica causa de sospecha

de enfermedad intersticial.

IV-2-b VOLÚMENES PULMONARES

La medición de los volúmenes pulmonares es de utilidad especialmente en los pacientes con obstrucción al flujo aéreo asociada en que la espirometría no permite valorar la existencia o no de defectos ventilatorios restrictivos. El patrón habitual es la disminución de la capacidad pulmonar total (CPT). Dado que su principal utilidad es la detección de trastornos mixtos debe tenerse en cuenta que en estos procesos los volúmenes pulmonares medidos dentro de "límites normales" pueden ser inapropiadamente bajos para el defecto obstructivo e inapropiadamente altos para el defecto restrictivo presente. Por lo tanto, al interpretar un estudio en un paciente con compromiso funcional de tipo mixto, debe hacerse la distinción entre los valores "normales" versus "apropiados" para el grado de obstrucción y de restricción de la enfermedad estudiada. En estos casos puede observarse un descenso de CPT con un aumento del VR o VR/CPT. 84,85

IV-2-c ECO-DOPPLER CON MEDICIÓN DE PRESIÓN DE ARTERIA PULMONAR

Debe realizarse en todos los pacientes con CV por debajo de 50% o con sospecha o confirmación de enfermedades intersticiales con alta prevalencia de hipertensión pulmonar (especialmente enfermedades del tejido conectivo) cualquiera sea su grado de compromiso funcional.¹

IV-2-d SEROLOGÍA PARAHIV

Sólo está indicada en los pacientes cuya forma inicial de presentación exija el diagnóstico diferencial con enfermedades infecciosas de alta prevalencia en pacientes seropositivos (fundamentalmente neumonías por *Pneumocystis carinii* o virales).

IV-2-e BACILOGRAFÍA DE ESPUTO Y PRUEBA TUBERCULÍNICA

Cuando se deba descartar el diagnóstico de tuberculosis miliar.

IV-2-f ANCA

Indicada en los pacientes cuya forma inicial de presentación sea altamente sugestivo de enfermedad de Wegener u otras vasculitis pulmonares.^{86,87}

IV-2-g ECA

Cuando haya fuerte sospecha de sarcoidosis.^{1,16,30,31.}

IV-2-h BIOPSIA TORACOSCÓPICA O A CIELO ABIERTO

Sus indicaciones son controvertidas. Si la TAC de tórax no es suficiente para establecer el diagnóstico y el pronóstico (determinando el grado de actividad y la probabilidad de respuesta a esteroides) los pacientes deberían ser sometidos a biopsia. Actualmente la imposibilidad de diferenciar clínica o tomográficamente con certeza las neumonías intersticiales idiopáticas de la neumonía intersticial usual y teniendo en cuenta sus diferentes pronósticos puede considerarse la biopsia en aquellos pacientes en los que no se pueda categorizar con certeza su cuadro.⁸⁸⁻⁹⁹

Las indicaciones de la biopsia quirúrgica (toracoscópica o a cielo abierto) son discutidas pero las principales son:

- Diagnóstico no determinado por otros métodos.
- Enfermedad de curso rápidamente evolutivo.

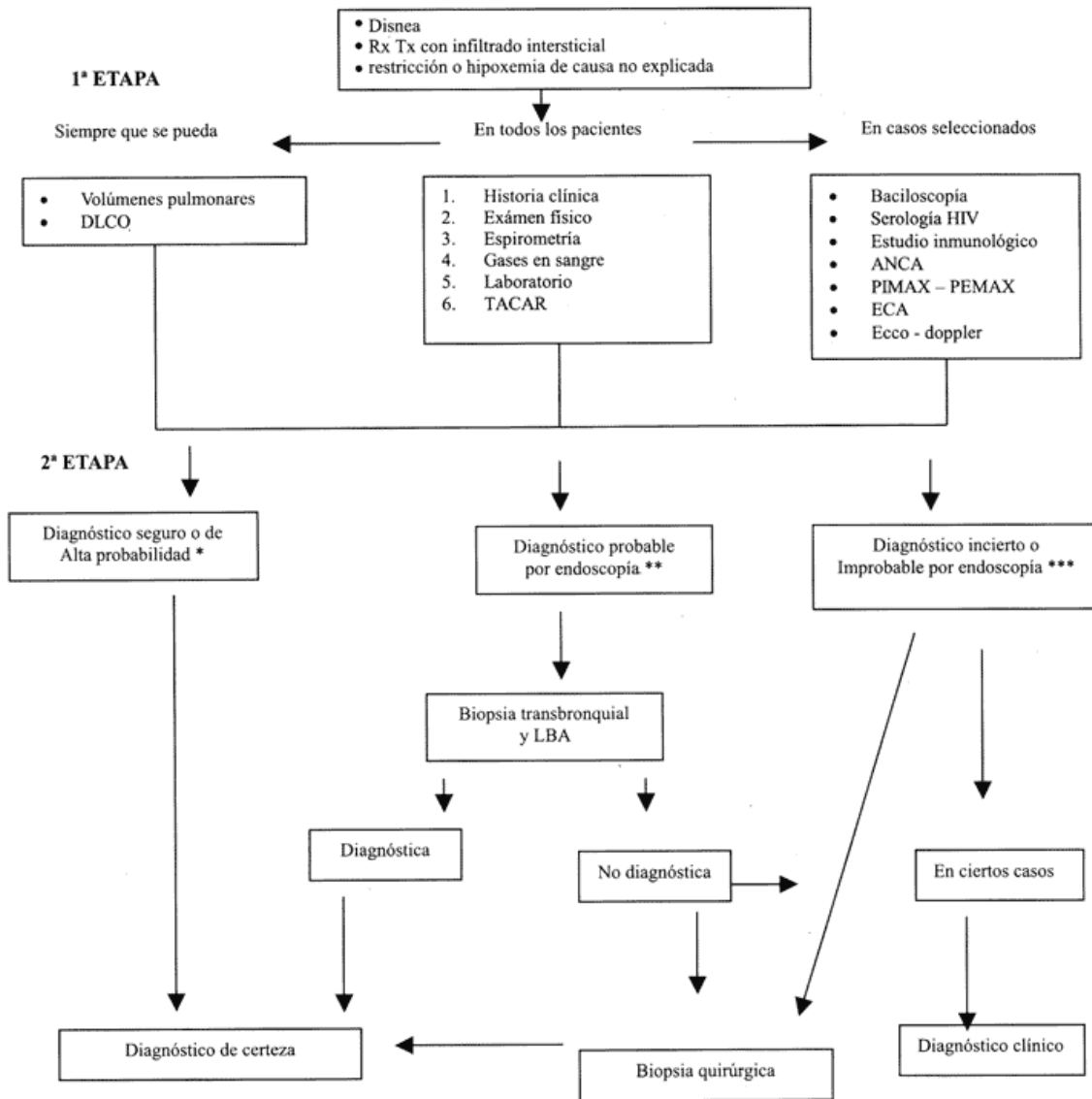
- Neumotórax recurrente (para descartar histiocitosis o linfangioleiomiomatosis).
- Síntomas y signos relacionados con vasculitis periférica.
- Actividad indeterminada por TAC.
- Riesgo quirúrgico aceptable.
- Ausencia de contraindicaciones para el tratamiento
- Razonable expectativa de que el tratamiento modifique la evolución.

De los procedimientos utilizados se prefiere la videotoracoscopia pues tiene menos morbimortalidad, el tiempo de drenaje es menos prolongado y son menores los días de internación.

En la figura N° 1 se muestra el algoritmo diagnóstico sugerido en las EPI. Como puede observarse en la primera etapa de la evaluación sólo se utilizan estudios no cruentos que permitirán certificar el diagnóstico de algunas patologías. Aquellos pacientes en los cuales no se puede confirmar la etiología con estos métodos, pasan a una segunda etapa de evaluación con procedimientos invasivos; algunas enfermedades podrán confirmarse con biopsias transbronquiales por fibrobroncoscopia pero en algunos casos deberá analizarse la posibilidad de la indicación de una biopsia de pulmón a cielo abierto o por videotoracoscopia. Un grupo menor de enfermos puede tener contraindicación a procedimientos cruentos o bien reunir suficientes elementos clínicos y de TACAR como para aceptar un diagnóstico clínico presuntivo.

Una vez finalizada la evaluación del paciente se tendrá definido el diagnóstico dentro de alguna categoría específica. De aquí en adelante las recomendaciones que siguen son aplicables a FPI y sarcoidosis.

FIGURA N° 1
ENFERMEDADES INTERSTICIALES PULMONARES
ALGORITMO DIAGNÓSTICO



* Neumonoconiosis
 * Eosinofilia
 * Cáncer secundario
 * Exposición a drogas

** Sarcoidosis
 Linfangitis carcinomatosa
 Infecciones

*** FPI
 NII
 Histicitosis X
 LAM

Referencias:

- 1 - Schwartz MI: Approach to the understanding, diagnosis and management of interstitial lung diseases. En Schwartz MI, King TE (ed): Interstitial Lung Diseases. BC Decker Inc (London) 1998, pago 3 - 3 O.
- 2 - Walters EH, du Bois R (eds): Immunology and management of interstitial lung diseases. Chapman & Hall (London), 1995.
- 3 - National Heart and Lung Institute. Respiratory disease. Report on problems, research, approaches, needs. DHEW (Washington) 1972, 73-432.
- 4 - Johnston IDA, Britton J, Kinear W, Logan R: Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *Br Med J* 1990; 301: 1017-21
- 5 - Coultas DV, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE: The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967-72.
- 6 - Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM: British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997; 52: 38-44
- 7 - Cushley MJ, Davison AG, du Bois RM, Egan J, Floer CD et al: The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 1999; 54 (Suppl): S 1S24
- 8 - Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 55 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98:76-85.
- 9 - White DA, Stover DE : Severe bleomycin induced pneumonitis. Clinical features and response to corticosteroids. *Chest* 1984; 86:723-728. 10 - Barzo P: Familial idiopathic fibrosing alveolitis. *Eur J Respir Dis* 1985; 66:350-352. 11 - American Thoracic Society: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment . International Consensus Statement *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
- 12 - Katzenstein AA, Myers JL: Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
- 13 - Johnston IDA, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM and for the Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997; 52: 38-44.
- 14 - Tumer-Warwick M, Burrows B, and Johnson A: Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980; 35: 171-180.
- 15 - James DG. Clinical picture of sarcoidosis. In: Schwartz MI, King TE, eds. Interstitial lung disease. St Louis: Mosby Year Book, 1993. 16 - Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-1234. 17 - McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA: Diffuse infiltrative lung disease: a new scheme for description. *Radiology* 1983; 149:353-363.
- 18 - Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, Curtis JL, Gross BL, Flint A, Lynch III JP: The sensitivity of high resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy: a prospective study. *Chest* 1995; 108:109-115
- 19 - Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Black CM, du Bois RM: The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1076-1082
- 20 - Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM: Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 1150-1165.
- 21 - Swensen S, Aughenbaugh G, Myers J: Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997; 205: 229-234.
- 22 - Lynch DA, Newell ID, Logan PM, King TE Jr, Muller NL: Can CT distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis? *Am J Roentgenol* 1995; 165: 807-811.
- 23 - du Bois RM: Diffuse lung disease: an approach to management. *BMJ* 1994; 309: 175-179.
- 24 - Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, du Bois RM: Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1229-1236.
- 25 - Johkoh T, Ikezoe J, Kohno N, Takeuchi N, Yamagami H, Tomiyama N, Kondoh H, Kido S, Arisawa J, Kozuka T: High-resolution CT and pulmonary function tests in collagen vascular disease: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 1994; 18: 113-121.
- 26 - Aberle DR, Gamsu G, Ray CS, Feuerstein IM: Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis: detection with high-resolution CT. *Radiology* 1988; 166: 729-734.
- 27 - Padley SPG, Gleeson F, Flower CDR: Current indications for high resolution computed tomography scanning of the lungs. *Br J Radiol* 1995; 68: 105-109.
- 28 - Tung KT, Wells AU, Rubens MB, et al: Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 1993; 48:334-338.
- 29 - Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-1234. 30 - Shorr AF, Torrington KG, Parker JM: Serum angiotensin converting enzyme does not correlate with radiographic

- stage at initial diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med* 1997; **91** :399-401.
- 31 - Tumer- Warwick M, McAllister W, Lawrence R, et al: Corticosteroid treatment in pulmonary sarcoidosis: do serial lavage lymphocyte counts, serum angiotensin converting enzyme measurements, and gallium-67 scans help management? *Thorax* 1986; 41:903-913.
- 32 - Newman Taylor AJ: Extrinsic allergic alveolitis. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM, eds. *Respiratory medicine*. London: Bailliere Tindall, 1990.
- 33 - Wells AV, Hansell DM, Rubens MB, Cailles IB, Black CM, du Bois RM: Functional impairment in lone cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a comparison. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1657-1664.
- 34 - Hanley ME, King TE Jr, Schwarz MI, Watters LC, Shen AS, Chermiack RM: The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1102-1106.
- 35 - Harrison BD, Shaylor JM, Stokes TC, Wilkes AR : Airflow limitation in sarcoidosis: a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991; 85:59-64.
- 36 - Ostrow D, Chermiack RM: Resistance to airflow in patients with diffuse interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 205-210.
- 37 - Sharma OP, Johnson R: Airway obstruction in sarcoidosis. A study of 123 non-smoking black American patients with sarcoidosis. *Chest* 1988; 94:343-345.
- 38 - Myre M, Allard S, Bemard C, et al: Clinical, functional and pathological correspondence in early stage idiopathic pulmonary fibrosis: evidence for small airways obstruction. *Respiration* 1988; 53: 174-186.
- 39 - Risk C, Epler GR, Gaensler EA: Exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest* 1984; 85:69-74.
- 40 - Agusti C, Xaubet A, Agusti AGN, et al: Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up. *Eur Respir J* 1994; 7:643-650.
- 41 - Watters LC, King TE, Schwarz MI, et al: A clinical, radiographic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133 :97 -103.
- 42 - Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, et al: Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:450-454.
- 43 - Crapo RO: Carbon Monoxide Diffusing Capacity (Transfer Factor) . *Sem Resp Crit Care Med* 1998; 19:335-346.
- 44 - American Thoracic Society: Single-breath Carbon Monoxide Diffusing Capacity (Transfer Factor): Recommendations for a Standard Technique. Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2185-2198.
- 45 - Nagaya H, Buckley CE, Sieher HO: Positive antinuclear factor in patients with unexplained pulmonary fibrosis. *An Intern Med* 1969; 76: 1135-1145.
- 46 - Nagaya H, Sieker HO: Pathogenetic mechanisms of interstitial pulmonary fibrosis in patients with serum antinuclear factor. A histologic and clinical correlation. *Am J Med* 1972; 52: 51-62 .
- 47 - Tumer-Warwick M, Haslam P, Weeks J: Antibodies in some chronic fibrosing lung diseases: 11. Immunofluorescent studies. *Clin. Allergy* 1971; 1: 209-219 .
- 48 - Chapman JR, Charles PJ, Venables PJW, Thompson PJ, Haslam PL, Maini RN, Tumer-Warwick MEH: Definition and clinical relevance of antibodies to nuclear ribonucleoprotein and other nuclear antigens in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 439-443 .
- 49 - Dreisin RB, Schwarz MI, Theofilopoulos AN, Stanford RE: Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias. *N Engl J Med* 1978; 298: 353-357 .
- 50 - Gottlieb AJ, Spiera H, Teirstein AS, Siltzbach LE: Serologic factors in idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Am J Med* 1965; 39: 405-410 .
- 51 - Haslam P, Tumer- Warwick M, Lukoszek A: Antinuclear antibody and lymphocyte responses to nuclear antigens in patients with lung disease. *Clin Exp Immunol* 1975; 20: 379-395.
- 52 - Quadrelli SA, Grynblat P, Defranchi H, Downey D, de la Canal A, Perrone RC, Schiaffini Mauro A: Normas de consenso para la realizacion de la endoscopia respiratoria.. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 207-20 .
- 53 - Torrington KG, Hooper RG : Diagnosis of lymphangitic carcinomatosis by transbronchial lung biopsy. *South Med J* 197; 71: 1487-8.
- 54 - Willcox PA, Potgieter PD, Bateman ED, Benatar SR: Rapid diagnosis of sputum negative miliary tuberculosis using the flexible fiberoptic bronchoscope. *Thorax* 1986; **41**: 681-4.
- 55 - Maiz L, Flandes J: Bronchoalveolar-carcinoma: review of 14 cases. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 1031-1033.
- 56 - Epstein DM, Bennett MR: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with migratory pulmonary infiltrates. *AJR* 1992; 158: 515-517.
- 57 - Costabel V, Donner CF, Haslam PL, et al: Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): occupational lung diseases due to inhalation of inorganic dust. *Eur Respir J* 1996; 3:946-949.
- 58 - Agostini G, Semezzato G: Does analysis of bronchoalveolar lavage fluid provide a tool to monitor disease progression or to predict survival in patients with HIV -1 infection? *Thorax* 1994; 49:848-851.
- 59 - Baughman RP. Use of bronchoscopy in the diagnosis of infection in the immunocompromised host. *Thorax* 1994; 49:3-7.
- 60 - Betsuyaku T, Munakata M, Yamaguchi E, et al: Establishing diagnosis of pulmonary malignant lymphoma by gene rearrangement analysis of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;

149:526-529

- 51- Drent M, Wagenaar SS, Mulder PH, et al: Bronchoalveolar lavage fluid profiles in sarcoidosis, tuberculosis, and non-Hodgkin's and Hodgkin's disease. An evaluation of differences. *Chest* 1994; 105:514-519.
- 52- Leblond V, Zouabi H, Sutton L, et al: Late CD8+ lymphocytic alveolitis after allogeneic bone marrow transplantation and chronic graft-versus-host disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1056-1061.
- 53- Akoun GM, Cadranet JL, Rosenow EC III, et al: Bronchoalveolar lavage cell data in drug-induced pneumonitis. *Allergie Immunol* 1992; 23:245-252.
- 54- Coudert B, Bailly F, Lombard JN, et al: Amiodarone pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings in 15 patients and review of the literature. *Chest* 1992; 102: 1005-1012.
- 55- Ramirez-Rivera J, Liebman M, Bartone JC: Pulmonary alveolar proteinosis. Diagnostic and pathologic implications of pulmonary washings. *Am J Clin Pathol* 1966; 45:415-419.
- 56- Martin RJ, Coalson JJ, Rogers RM, et al: Pulmonary alveolar proteinosis: the diagnosis by segmental lavage. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:819-825.
- 57- du Bois RM, McAllister WA, Branthwaite MA: Alveolar proteinosis: diagnosis and treatment over a 10-year period. *Thorax* 1983; 38:360-363.
- 58 - Basset F, Soler P, Jaurand MC, et al: Ultrastructural examination of bronchoalveolar lavage for diagnosis of pulmonary histiocytosis X: preliminary report on four cases. *Thorax* 1977; 32:303-306.
- 59 - Tazi A, Bonay M, Grandsaigne M, et al: Surface phenotype of Langerhans' cells and lymphocytes in granulomatous lesions from patients with pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1531-1536.
- 60- Uebelhoefer M, Bewig B, Stemberg K, et al: Alveolar macrophages from bronchoalveolar lavage of patients with pulmonary histiocytosis X: determination of phenotypic and functional changes. *Lung* 1995; 173: 187 -195.
- 61 - Klech H, Haslam P, Tumer-Warwick M: World wide clinical survey on bronchoalveolar lavage (BAL) in sarcoidosis. Experience in 62 centres in 19 countries. Preliminary analysis. *Sarcoidosis* 1986; 3: 113-122.
- 62 - Costabel V, Zaiss AW, Guzman J: Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. In: Izumi T, ed. Proceedings of the 1991 XII World Congress of Sarcoidosis. Milan: Sigilim Edizioni Bongraf, 1992; 211-214.
- 63 - Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, et al: Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; 104:352-361.
- 64 - Drent M, von Nierop MAMF, Gerritsen FA, et al: A computer program using BALF analysis results as a diagnostic tool in interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:736-741
- 65- Watters LC, Schwarz MI, Chmiack RM: Idiopathic pulmonary fibrosis: pretreatment of bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:696-704.
- 66 - Rudd RM, Haslam PL, Tumer- Warwick M: Cryptogenic fibrosing alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 1-8.
- 67 - Tumer- Warwick M, Haslam PL: The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:26-34.
- 68 - Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, et al: Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:400-406.
- 69 - Peterson MW, Monick M, Hunninghake GW: Prognostic role of eosinophils in pulmonary fibrosis. *Chest* 1987;92:51-56.
- 70 - Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, et al: Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:444-449.
- 71 - Hallgren R, Bjermer L, Lundgren R, et al: The eosinophil component of the alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. Signs of eosinophil activation in the lung are related to impaired lung function. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:373-377.
- 72 - Wells AV, Hansell DM, Rubens MB, et al: Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:462-468.
- 73 - Klech H, Hutter C : Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology task group on BAL. *Eur Respir J* 1990; 3:937-974.
- 74 - Ries AL: Measurement of Lung Volumes. Pulmonary Function Testing . *Clin Chest Med* 1989; 10:2: 177 -86.
- 75 - Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J.: Measurement of Lung Volumes by Plethysmography. *Eur Respir J* 1997;10:1415-1427.
- 76 - Cohen Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, et al: Association between active Wegener's Granulomatosis and Anticytoplasmic Antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149:2461-2465.
- 77 - Cordier J-F, Valeyre D, Guillemin L, et al: Pulmonary Wegener's Granulomatosis: A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97:906-912.
- 78 - Shah SS, Tsang V, Goldstraw P: Open lung biopsy: a safe, reliable and accurate method for diagnosis in diffuse lung disease. *R. respiration* 1992; 59:243-246.
- 79 - Burt ME, Flye MW, Webber BL, et al: Prospective evaluation of aspiration needle, cutting needle, transbronchial and open lung biopsy in patients with pulmonary infiltrates. *Ann Thorac Surg* 1981; 32: 146-153.
- 80 - Gaensler EA, Moister MVB, Hamm J: Open lung biopsy in diffuse pulmonary disease. *N Engl J Med* 1964; 270: 1319-1331.
- 81 - Wamer DO, Wamer MA, Divertie MB: Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute

- respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:90-94.
- 82 - Venn GE, Kay PH, Midwood CJ, et al: Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary shadowing. *Thorax* 1985; 40:931-935.
- 83 - Gaensler EA, Carrington CB: Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic and physiological correlation in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; 30:411-426.
- 84 - Chechani V, Landrenau J, Shaikh SS: Open lung biopsy for diffuse infiltrative lung disease. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:296-300.
- 85 - Bensard DD, McIntyre RC, Waring BJ, et al: Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993; 103:765-770.
- 86 - 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; 11:99-103.
- 87 - Bentzon N, Adamsen S, Jacobsen B, et al: Video thoracoscopic lung biopsy by a stapling technique. *Eur J Surg* 1994; 160:543-546.
- 88 - Camochan FM, Walker WS, Cameron EWJ: Efficacy of video assisted thoracoscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax* 1994; 49:361-363.
- 89 - Krasna MJ, White CS, Aisner SC, et al: The role of thoracoscopy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:348-351.

ESTE ARTICULO SE COMPLETARA EN EL PROXIMO NUMERO DE LA REVISTA