

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Rendimiento diagnóstico de la tomografía axial computarizada en pacientes con diagnóstico histopatológico de Neumonía intersticial no específica y Neumonitis de Hipersensibilidad

Luis Hernan Calderon Mesa

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de medicina interna, Unidad de neumología

2019

Rendimiento diagnóstico de la tomografía axial computarizada en pacientes con diagnóstico histopatológico de Neumonía intersticial no específica y Neumonitis de Hipersensibilidad

Luis Hernan Calderon Mesa

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Neumología Clínica

Directora:

Dra. Diana María Palacios

Línea de investigación:

Neumología

Grupo de Investigación:

Unidad de Neumología y Patología

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de medicina interna, Unidad de neumología

2019

Resumen

La neumonitis de hipersensibilidad (NH) y la neumonía intersticial no específica (NINE) son dos entidades que se encuentran incluidas dentro de las enfermedades intersticiales del pulmón, siendo de las más prevalentes luego de la neumonía intersticial usual y de la neumonía de organización. El diagnóstico de la NH y la NINE no es fácil dadas sus formas de presentación clínica poco específicas, así como sus hallazgos radiológicos diversos; es por eso por lo que el diagnóstico se basa en la adecuada realización de la historia clínica que documenta factores de riesgo, los hallazgos radiológicos compatibles y la confirmación histopatológica. Es por eso que planteamos este trabajo de prueba diagnóstica, en el que pretendemos describir las características radiológicas de un grupo de pacientes con Neumonitis de Hipersensibilidad y Neumonía intersticial no específica confirmadas por biopsia en la fundación Santa Fe de Bogotá en el periodo comprendido entre 2013 y 2018. Se tomaron todos los pacientes a quienes se le practico estudio histopatológico por sospecha de enfermedad intersticial, y se extrajeron sus hallazgos radiológicos en la tomografía de tórax para calcular las características operativas de cada signo radiológico para el diagnóstico de NINE y NH. En los resultados, parecen ser significativas las asociaciones de las variables consolidación, localización y reticulación con $p=0,049$; $p=0,0315$ y $p=0,013$ respectivamente, con la existencia de NINE. En la tomografía de los pacientes con NH, se encontraron asociaciones significativas con las variables Bronquiectasias/Bronquioloectasias, distribución, engrosamiento liso de los septos, panalización y reticulación con valores de P de 0.042, 0.021, 0.0071, 0.0003 y <0.0001 , respectivamente.

Palabras clave: Enfermedad intersticial pulmonar; Neumonía intersticial no específica; Neumonitis de hipersensibilidad.

Abstract

Hypersensitivity pneumonitis (NH) and non-specific interstitial pneumonia (NINE) are two entities that are included in interstitial lung diseases, being the most prevalent after usual interstitial pneumonia and organization pneumonia. The diagnosis of NH and NINE is not easy given its very nonspecific clinical presentation forms, as well as its diverse radiological findings; that is why the diagnosis is based on the adequate realization of the clinical history that documents risk factors, compatible radiological findings and histopathological confirmation. That is why we propose this diagnostic test study, in which we intend to describe the radiological characteristics of a group of patients with Hypersensitivity Pneumonitis and non-specific interstitial pneumonia confirmed by biopsy at the Santa Fe de Bogotá Foundation in the period between 2013 and 2018. All patients who underwent a histopathological study for suspected interstitial disease were taken, and their radiological findings were extracted from chest tomography to calculate the operational characteristics of each radiological sign for the diagnosis of NINE and NH. In the results, the associations of consolidation, location and reticulation variables, with $p = 0.049$ appear to be significant; $p = 0.0315$ and $p = 0.013$ respectively, with the existence of NINE. In tomography of patients with NH, significant associations were found with the variables Bronchiectasis / Bronchioloectasias, distribution, smooth thickening of the septa, panalization and reticulation with P values of 0.042, 0.021, 0.0071, 0.0003 and <0.0001 , respectively.

Keywords: Interstitial Lung Diseases; Nonspecific Interstitial Pneumonia; Hypersensitivity pneumonitis.

Contenido

	<u>Pág.</u>
Resumen	III
Lista de figuras	VI
Lista de tablas	VII
Lista de Símbolos y abreviaturas	VIII
Introducción	1
1. Materiales y métodos	8
2. Resultados	12
3. Discusión	20
Bibliografía	22

Lista de figuras

	<u>Pág.</u>
Figura 1: Regresión logística y curva ROC.....	18

Lista de tablas

	<u>Pág.</u>
Tabla 1: Variables medidas en la tomografía de tórax.....	8
Tabla 2: Test de Fisher respecto a la NINE.....	14
Tabla 3: Test de Fisher respecto a la NH.....	15
Tabla 4: NINE.....	16
Tabla 5: NH.....	17

Lista de símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura Término

NINE	Neumonía intersticial no específica
NH	Neumonitis de hipersensibilidad

Introducción

La Neumonía intersticial no específica (NINE) y la Neumonitis de hipersensibilidad (NH) hacen parte de las Enfermedades pulmonares intersticiales difusas, que son un grupo heterogéneo de enfermedades que se originan al presentarse daño de distinta naturaleza en el intersticio pulmonar con compromiso de forma variable en estructuras del alveolo, la vía aérea distal, los vasos sanguíneos o los linfáticos. Estas pueden ser secundarias a causas conocidas, sospechadas o desconocidas(1,2).

Para su diagnóstico se requiere de una evaluación detallada y sistemática de la información clínica, radiológica e histológica disponible de cada paciente, que permita clasificar la enfermedad de acuerdo con sus hallazgos radiológicos y patológicos(1).

En la NINE la característica histológica definitoria es la presencia de homogeneidad temporal y espacial en los campos de la biopsia, en contraste con la marcada heterogeneidad observada en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), en la que se mezclan áreas de fibrosis severa con regiones de tejido pulmonar relativamente normal(3). Las apariencias en la NINE se subcategorizaron como celulares, fibróticas o mixtas. En la mayoría de las series subsiguientes, las dos últimas categorías se han fusionado como "NINE fibrótica" basado en sus desenlaces idénticos. La NINE celular casi siempre tiene un buen resultado al tratamiento, pero en la mayoría de las series solo presenta una pequeña proporción de los casos de esta neumonía intersticial(4,5).

En la Neumonitis de Hipersensibilidad (NH), ya sea aguda o insidiosa, incluyen las siguientes cuatro características histológicas en cantidades variables y combinaciones(6):

- Bronquiolitis celular, que es la presencia de células inflamatorias crónicas que recubren las vías respiratorias pequeñas, a veces con la ulceración epitelial resultante(7–10).
- Infiltrados inflamatorios intersticiales crónicos difusos, principalmente linfocitos y células plasmáticas, pero a menudo incluyen eosinófilos, neutrófilos y mastocitos(7–10).
- Granulomas intersticiales (no caseificantes) poco circunscritos que consisten en linfocitos, células plasmáticas e histiocitos epitelioides, con o sin células gigantes(7–10). La inflamación mononuclear y la inflamación granulomatosa tienden a formarse alrededor de los bronquiolos y puede ocurrir una bronquiolitis obliterante. Áreas dispersas de neumonía organizada con pólipos intraluminales bronquiales también son comunes(7–10).
- Células gigantes individuales en los alvéolos o intersticio. Estas células pueden contener inclusiones de productos metabólicos endógenos, como hendiduras de colesterol, cuerpos de Schaumann (partículas azules laminadas concéntricas, calcificadas) y cristales de oxalato birrefringentes(7–10).

En algunos pacientes con NH de inicio insidioso, el enfisema es un componente prominente. La fibrosis también puede desarrollarse, generalmente en uno de tres

patrones: fibrosis peribronquiolar irregular; asemejarse a la neumonía intersticial usual (NIU), el patrón histológico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI): fibrosis parcheada subpleural que borra la estructura subyacente y distorsiona la arquitectura, con pocas células inflamatorias acompañantes; o se asemeja a la neumonía intersticial no específica fibrótica (NINE): fibrosis homogénea sin distorsión arquitectónica(11). En la Neumonitis de hipersensibilidad crónica (NHC) la fibrosis predomina en la zona superior. En 2008, Takemura et al(12), demostraron en 7 de 17 casos de autopsia (41%) distribución zonal superior en NHC, sin embargo, en 2009, Akashi et al(13) encontraron solo 1 de 16 casos (6%) con predominio del lóbulo superior. Este predominio en la zona superior es útil para distinguir NHC de NIU/FPI, que suele ser de predominio basal. Sin embargo, muchos casos de NHC muestran predominio en región basal.

La radiografía de tórax es útil en la aproximación inicial, aunque un 10% de pacientes pueden tener radiografías normales(14). La radiografía de tórax también permite excluir diagnósticos alternativos, por ejemplo, neumotórax o neoplasia; además también puede ser útil para evaluar la progresión de la enfermedad(14). La tomografía computarizada de tórax con cortes de alta resolución (TACAR) caracteriza de manera más precisa a las enfermedades pulmonares intersticiales, permitiendo identificar los hallazgos predominantes (fibrosis, nódulos, vidrio esmerilado, quistes, consolidaciones, mosaico de atenuación) y su distribución, con lo que se pueden establecer patrones de presentación que junto a la historia clínica pueden ser suficientes para clasificar definitivamente la causa de esta. En el 11% de los casos puede ser normal(14,15).

Dentro de los hallazgos radiológicos en la NINE, la radiografía de tórax suele ser normal(14,15). En la TACAR, lo que caracteriza al patrón de NINE es el “vidrio esmerilado” periférico, en las zonas medias y basales de ambos pulmones(16–18). La Panalización ocurre en el 27% de los pacientes, y a medida que progresa la fibrosis, las bronquiectasias y bronquioloectasias de tracción son más visibles(19,20). Los hallazgos radiológicos pueden desaparecer por completo tras el tratamiento con esteroides si se trata de una variedad celular.

Antes se pensaba que la apariencia de la NINE en la TACAR era bastante uniforme. Se ha encontrado en diferentes estudios, Cottin et al(21), Kim et al(22) y Park et al(23,24), un proceso predominante en el lóbulo inferior con áreas irregulares de opacidades en vidrio esmerilado y diversos grados de patrón reticular y consolidación.

La panalización se pensaba era un acontecimiento raro. Sin embargo, dada la variabilidad histológica de la NINE, no es sorprendente que su apariencia radiológica en la tomografía de alta resolución haya demostrado ser más heterogénea de lo que se pensaba originalmente. En el año 2000, Hartman et al(25) mostraron que los hallazgos en TACAR de la NINE descritos anteriormente se encontraron en solo el 22% de los pacientes con esta entidad en su estudio. Más importante aún, se descubrió que la panalización, que se pensaba era extremadamente rara en pacientes con NINE, variaba en sus grados en el 30% de

los pacientes del estudio. En el año 2001, MacDonald et al(26) confirmaron que los hallazgos en TACAR de NIU y NINE pueden significativamente superponerse.

Dada la heterogeneidad clínica, patológica y radiológica de la NINE, a menudo es difícil hacer un diagnóstico preciso de la misma. Si bien ningún hallazgo tomográfico es diagnóstico, la presencia de múltiples hallazgos puede ayudar a sugerir el diagnóstico en un entorno clínico correcto.

La ubicación es uno de los factores clave para ayudar a hacer un diagnóstico de NINE. Al igual que en la NIU, en la NINE se demuestra con mayor frecuencia una distribución en lóbulos inferiores. Elliot et al, en el año 2005(27) encontraron que el 90% de pacientes con NINE tenían un predominio basal, mientras que el 6% tenían un patrón difuso. Igualmente, Johkoh et al en 2002(28) y Jeong et al(29) en 2005 describieron un predominio en lóbulos inferiores en el 95% y el 84% de aquellos con NINE, respectivamente, y una distribución difusa en el 5% y el 16%, respectivamente. En primer lugar, la enfermedad en los lóbulos superiores es muy rara en la NINE y debe hacer que se consideren otros diagnósticos, como neumonitis de hipersensibilidad crónica o sarcoidosis.

En principio se pensaba que la NINE se distribuía principalmente en la periferia pulmonar. Sin embargo, al igual que muchas de las creencias iniciales sobre la enfermedad, muchos estudios han demostrado una variabilidad significativa en su distribución axial. Hartman et al(25), Elliot et al(27), MacDonald et al(26) y Johkoh et al(20) encontraron que solo el 68%, 74%, 60% y 38% de los pacientes con NINE, respectivamente, tenían un patrón predominantemente periférico, mientras que el resto con mayor frecuencia tenía una distribución difusa o aleatoria de la enfermedad. El predominio peribroncovascular en lóbulos inferiores, con preservación subpleural, es bastante común en la NINE. Otro hallazgo en la TACAR que puede ayudar en el diagnóstico de NINE es la simetría. Casi todos los pacientes tienen enfermedad bilateral. Además, en la gran mayoría de los pacientes, la enfermedad es bilateral y simétrica(29). Sin embargo, ciertos hallazgos en las imágenes, como el patrón en vidrio esmerilado y la panalización, pueden ser asimétricos o incluso, en ocasiones, unilaterales. No obstante, la enfermedad completamente unilateral en la NINE no se ha descrito en la literatura. Si hay una enfermedad unilateral, esto debería hacer pensar en un diagnóstico diferente. El patrón en vidrio esmerilado focal se puede ver con infección crónica, neumonía organizada, carcinoma de células bronquiolo alveolares o incluso linfoma(29).

Las opacidades en vidrio esmerilado son la característica principal de la NINE en la tomografía y se encuentra en casi todos los casos. Las áreas de vidrio esmerilado han sido ampliamente reportadas en la literatura, y se encuentran presentes en el 76% al 100% de los casos(27–29). En algunos casos de NINE celular, las opacidades en vidrio esmerilado están presentes en ausencia de bronquiectasias de tracción y, por lo tanto, es probable que represente áreas de inflamación. Sin embargo, en la NINE fibrótica, casi siempre se asocia con bronquiectasias de tracción y opacidades reticulares; por lo tanto, es probable que represente fibrosis fina en lugar de inflamación(18). No obstante, una prominente opacidad en vidrio

esmerilado es un hallazgo común en muchas enfermedades pulmonares difusas, incluidas todas las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), excepto la NIU. Por lo tanto, aunque su presencia no puede ayudar a hacer un diagnóstico de NINE, la ausencia de vidrio esmerilado puede conducir hacia un diagnóstico de NIU, incluso si no hay presencia de panalización.

El patrón reticular fino se observa en casi todos los pacientes con NINE fibrótica y representa áreas de fibrosis fina. Distintos estudios desde el año 2000 han encontrado anomalías reticulares en 80% a 94% de los pacientes con NINE(26,27). Aunque la reticulación puede ayudar a guiarnos hacia el diagnóstico de NINE, su presencia por sí sola no debe considerarse indicativa de la misma, ya que se puede encontrar en varias otras enfermedades, como la NIU, la neumonitis de hipersensibilidad o la sarcoidosis. Pese a, la reticulación es poco común en Neumonía intersticial descamativa (NID), Enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria (EPI-BR), Neumonía de organización criptogénica (NOC) y Neumonía intersticial linfocítica (NIL)(27). La reticulación es poco frecuente en la neumonía intersticial aguda temprana, pero un porcentaje significativo de pacientes con esta entidad pueden progresar a un patrón fibrótico con un patrón reticular asociado.

Las bronquiectasias de tracción o bronquiolectasias son casi universales en los pacientes con NINE fibrótica y están relacionadas con cambios fibróticos subyacentes. En la gran mayoría de los pacientes con NINE, las bronquiectasias de tracción son más prominentes en los lóbulos inferiores, ya que es donde los cambios fibróticos más se acentúan. Varios estudios han demostrado un amplio rango de presencia de bronquiectasias de tracción(18,26,28), otros estudios, como son los de Nishiyama et al en el año 2000(30) y Tsubamoto et al en el año 2005(31) demostraron bronquiectasias de tracción en el 93% y 100% de los pacientes con NINE, respectivamente. Las bronquiectasias de tracción se pueden ver en cualquier paciente con enfermedad pulmonar fibrótica subyacente, por lo que su valor diagnóstico aislado es limitado.

La pérdida de volumen en lóbulos inferiores a menudo se observa en pacientes con NINE fibrótica y generalmente se ve junto con otros signos de fibrosis pulmonar, como las bronquiectasias de tracción y el patrón reticular. Este patrón no se describe específicamente en la mayoría de los artículos, pero en un estudio del 2002(20) se encontró este hallazgo en el 91% de los pacientes con NINE.

La presencia de panalización, una vez que se pensaba que excluía el diagnóstico de NINE, ocasionalmente se puede ver en la fase fibrótica de esta. La literatura reporta una prevalencia de panalización que va de 0% al 44%(26–29). La presencia de este patrón en pacientes con NINE puede reflejar focos de NIU en sitios donde las muestras de biopsia revelaron NINE, ya que se sabe que existe heterogeneidad histológica entre las muestras de biopsia(32,33). En general, sin embargo, su presencia es un fuerte predictor de la NIU(34).

La NINE celular es mucho menos común que la NINE fibrótica(32). A menudo se caracteriza por la ausencia de cambios fibróticos severos o panalización. Un estudio del año 2005(31) y otro del año 2006(35) evaluaron el alcance de las anomalías parenquimatosas tanto en la NINE celular como en la fibrótica. Aunque hubo un mayor grado de reticulación en la fase fibrótica, la reticulación también se pudo ver en la fase celular. Además, no hubo diferencias en la extensión de las opacidades en vidrio esmerilado, las consolidaciones y las bronquiectasias de tracción entre los dos grupos. En un estudio del año 2001(26) compararon las características tomográficas de la NINE fibrótica y celular; encontraron que en la fase celular estaba asociada con un patrón más fino de opacidades reticulares y era menos frecuente su distribución subpleural. Sin embargo, las características imagenológicas de la NINE celular y fibrótica a menudo se superponen, y no hay una manera confiable de diferenciar entre los dos subtipos.

Aunque muchos casos de NINE son idiopáticos, esta se asocia comúnmente con enfermedades del colágeno subyacentes, como la esclerosis sistémica, la polimiositis o la dermatomiositis, el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide. Dada esta asociación, es importante buscar anomalías adicionales que puedan ayudar en el diagnóstico. Los hallazgos que pueden sugerir una colagenopatía subyacente incluyen alteraciones esofágicas, derrames o engrosamientos pleurales o pericárdicos, agrandamiento de la arteria pulmonar y enfermedad en los huesos y articulaciones. Aunque la enfermedad pleural es muy común en el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad intersticial fibrótica es relativamente poco frecuente en esta enfermedad en comparación con otras enfermedades vasculares del colágeno(19). La linfadenopatía se puede observar tanto en la NINE idiopática como en la secundaria.

El diagnóstico de NINE con TACAR puede ser difícil incluso para radiólogos expertos en neumología. En un estudio del 2002(36) se encontró que solo 18 de 44 pacientes (41%) que se pensaba tenían una NINE definitiva o probable en la tomografía, en realidad tenían una NINE en el estudio histopatológico. En 2005, Tsubamoto et al(31) y Elliot et al(27) encontraron que los radiólogos realizaron el diagnóstico correcto del NINE en el 65% y el 68% de los casos, respectivamente. Más recientemente, Sumikawa et al(35) diagnosticaron con precisión la NINE en 55 de 64 pacientes, con una tasa mucho más alta. Curiosamente, solo 25 de 40 casos de NIU (62%) fueron diagnosticados con precisión. Sin embargo, los radiólogos no son los únicos que tienen dificultades para hacer el diagnóstico correcto de NINE. Los patólogos también tienen dificultades para hacer este diagnóstico. Múltiples artículos de patología han mostrado una alta variación inter observador y bajos niveles de acuerdo en el diagnóstico de NINE. Este problema se agrava por el error de muestreo y los altos niveles de variabilidad intra paciente, ya que las muestras de biopsia de diferentes partes del pulmón pueden mostrar diferentes enfermedades(32,33). Debido a la superposición de las características clínicas, de imagen y patológicas de la NINE, la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) han recomendado que los neumólogos, patólogos y radiólogos trabajen juntos para llegar a un diagnóstico por consenso. En un estudio del 2004(37), encontraron que el uso de un enfoque basado en el consenso resultó

en la alteración del diagnóstico clínico, radiológico y patológico en el 34%, 53% y 19% de los casos, respectivamente.

En la Neumonitis de hipersensibilidad los hallazgos radiológicos dependen de la fase clínica. En las fases agudas se observa la presencia de múltiples imágenes nodulares de contornos mal definidos, o también opacidades alveolares bilaterales con broncograma aéreo visible(38,39). En la fase crónica se caracteriza por la presencia de fibrosis de predominio en campos superiores.

En la TACAR, la fase aguda de la NH se caracteriza por la presencia de un patrón pulmonar difuso en “vidrio esmerilado”, un patrón nodulillar o un patrón mixto, asociado muchas veces a áreas parcheadas de atrapamiento aéreo (Mosaico de perfusión). En las fases crónicas, la presencia de un patrón reticular con desestructuración y retracción de los ejes broncovasculares refleja la presencia de fibrosis. Es frecuente el hallazgo asociado de áreas focales de atrapamiento aéreo(38,39).

Las radiografías de tórax obtenidas en muchos pacientes con neumonitis de hipersensibilidad son normales(40). Los hallazgos radiológicos anormales observados en algunos pacientes incluyen numerosas opacidades pequeñas poco definidas (menos de 5 mm) en ambos pulmones, a veces con preservación de los ápices y bases. La enfermedad del espacio aéreo se representa a menudo como opacidades en vidrio esmerilado (que puede ser parcheada o difusa, parecida a un edema pulmonar) o, más raramente, como consolidación(41). También puede verse un patrón de reticulación fina. La distribución zonal varía de un paciente a otro y puede variar con el tiempo en el mismo paciente(42). Cuando se desarrolla fibrosis, las radiografías de tórax muestran un patrón reticular y panalización, que a veces son más evidentes en los lóbulos superiores que en los inferiores. Puede producirse una pérdida de volumen, especialmente en la parte superior, y puede observarse engrosamiento peribronquial(40). La cardiomegalia puede desarrollarse como resultado de cor pulmonale(40).

En la TACAR se observan anomalías en más del 90% de los pacientes(43). Varias características pueden aparecer en cualquier etapa de la enfermedad. Una de ellas es la opacidad homogénea en vidrio esmerilado, que suele ser bilateral y simétrica, pero a veces irregular y concentrada en la parte media y la base de los pulmones(44) o en una distribución broncovascular.

La opacidad en vidrio esmerilado generalmente representa una inflamación intersticial crónica, pero en ocasiones puede ser causada por fibrosis fina o neumonía de organización. Otro rasgo característico son las numerosas opacidades centrilobulillares redondas, generalmente de menos de 5 mm de diámetro y densidad de tejidos blandos; sin embargo, con mayor frecuencia tienen bordes irregulares y densidad de vidrio esmerilado y, en lugar de ser sólidos, contienen una pequeña lucencia central causada por el aire en un bronquiolo patente. Estos hallazgos se describen en la literatura como opacidades centrilobulillares de vidrio

esmerilado para describir las características de la neumonitis de hipersensibilidad. Estas anomalías probablemente representan bronquiolitis celular, inflamación intersticial peribronquiolar o, con menor frecuencia, neumonía de organización focal(45).

El mosaico de atenuación que persiste en las tomografías computarizadas espiratorias es indicativo de atrapamiento aéreo, que es causado por la inflamación y obstrucción bronquiolar. Este también se refleja en las pruebas de función pulmonar como un incremento en la relación volumen residual y capacidad pulmonar total(46). Por lo tanto, las anomalías típicas de la TACAR en la neumonitis de hipersensibilidad de inicio agudo y de inicio insidioso sin fibrosis incluyen opacidad del vidrio esmerilado, atrapamiento aéreo y opacidades centrilobulillares en vidrio esmerilado.

La combinación de opacidades de vidrio esmerilado en parches, regiones normales y atrapamiento aéreo en la tomografía a menudo se conoce como el signo de “queso de cabeza”(47). También puede producirse engrosamiento de la pared bronquial. Los quistes pulmonares se han encontrado ocasionalmente(48) y probablemente son causados por una obstrucción parcial de los bronquiolos.

Ocasionalmente, en pacientes con un inicio insidioso de la enfermedad, existe una consolidación focal, que presumiblemente representa una neumonía de organización o un proceso no relacionado superpuesto como la neumonía por aspiración o la neumonía infecciosa. El agrandamiento de los ganglios linfáticos mediastinales (generalmente de 10 a 20 mm en el diámetro del eje corto) se encontró en aproximadamente el 30% de los pacientes con pulmón de granjero en una serie(44). Las arterias pulmonares en ocasiones se agrandan, probablemente reflejando hipertensión pulmonar(43). En algunos pacientes, particularmente aquellos con pulmón de granjero o enfermedad de las aves, el enfisema centrolobulillar se desarrolla, incluso en aquellos que nunca han fumado(43,44).

Cuando se desarrolla la fibrosis, la TACAR generalmente muestra reticulación, principalmente en la parte media de los pulmones o de manera bastante uniforme en los pulmones, pero con una relativa conservación de los ápices y bases(38). Otros hallazgos incluyen bronquiectasias de tracción y bronquiolectasias(49). Se puede producir panalización, generalmente con una distribución subpleural y de la región medial, pero a veces en las bases, se asemeja a esto en pacientes con NIU(50).

En algunos pacientes con fibrosis se observan opacidades de vidrio esmerilado generalizadas o centrolobulillares. Estos son sugestivos de inflamación activa. También puede haber atrapamiento aéreo. Cuando se combinan con reticulación fina y bronquiectasias de tracción, estos hallazgos pueden parecerse a los de NINE. Cuando se compara la neumonitis de hipersensibilidad fibrótica con NIU o NINE, las características tomográficas que favorecen el diagnóstico de NH son el atrapamiento aéreo lobular, las opacidades centrolobulillares de vidrio esmerilado y la ausencia de predominio en los lóbulos inferiores(50).

1. Materiales y métodos

Estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas de un grupo de pacientes con Neumonitis de Hipersensibilidad o Neumonía intersticial no específica atendidos en la Fundación Santa Fe de Bogotá, a quienes se le realizó biopsia pulmonar para confirmar el diagnóstico (Gold standard) entre el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2018. Se tomaron todos los pacientes a quienes se le practicó estudio histopatológico por sospecha de enfermedad intersticial, y se extrajeron sus hallazgos radiológicos en la tomografía de tórax para calcular las características operativas de la prueba para el diagnóstico de NINE y NH.

Se revisaron las historias clínicas para la recolección de la información sociodemográfica y posteriormente se tomaron las imágenes de tomografía de tórax de fecha más cercana a la toma de la biopsia para ser evaluadas con el servicio de radiología de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

Se tomaron como criterios de inclusión la edad de 18 años con diagnóstico de enfermedad intersticial por biopsia pulmonar de la Fundación Santa Fe entre enero de 2013 y mayo de 2018 que contaban con TAC de tórax para su estudio. Criterios de exclusión: falta disponibilidad de tomografía de tórax al momento del diagnóstico, hallazgos histopatológicos de neoplasia asociados a la enfermedad intersticial, procesos infecciosos documentados en la histopatología y pacientes trasplantados.

No se realizó tamaño de la muestra dado el limitado número de pacientes. Se tomó un censo de los pacientes que cumplían con los criterios de selección. Desde el 2013 al 2018 se obtuvo una base de datos de 211 pacientes con los diagnósticos referidos, de los cuales aproximadamente el 40% contaban con imágenes diagnósticas disponibles para su evaluación. Tipo de muestreo no probabilístico por conveniencia.

En la siguiente tabla se relacionan las variables medidas en la tomografía de tórax:

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Número de identificación.	Número de identificación registrado en historia clínica del paciente.	Números ordinales.	Cuantitativa discreta.
Edad.	Edad en años registrada en historia clínica del paciente al momento de la biopsia.	Años.	Cuantitativa continua.

Sexo.	Sexo biológico del paciente.	0. Masculino. 1. Femenino.	Cualitativa dicotómica.
Hallazgo histopatológico	Descripción del hallazgo histopatológico	0. Otro diagnostico 1. Neumonitis de hipersensibilidad 2. Neumonía intersticial no específica	Cualitativa nominal
Localización predominante de los hallazgos radiológicos.	Descripción de la zona pulmonar en la que predominan las lesiones pulmonares con aumento de la atenuación en el TAC.	0. Predominancia en lóbulos superiores. 1. Predominancia en lóbulos inferiores. 2. Compromiso difuso	Cualitativa nominal.
Distribución predominante de las lesiones	Descripción de la distribución predominante de las lesiones pulmonares con aumento de la atenuación	0. Predominio subpleural. 1. Predominancia central o peribroncovascular. 2. Aleatorio.	Cualitativa nominal.
Micronódulos, nódulos o masas.	Descripción de opacidades redondeadas como micromódulo (menor de 3 mm), nódulo (entre 3 y 30 mm) o masa (mayor a 30 mm). En caso de describirse micromódulo se establecerá su localización como centrolobulillar, perilinfática o aleatorio, y si su atenuación corresponde a solido o en vidrio esmerilado	0. No. 1. Micronódulos solidos centrilobulillares. 2. Micronódulos solidos perilinfáticos. 3. Micronódulos solidos aleatorios 4. Micronódulos en vidrio esmerilado centrilobulillares. 5. Micronódulos en vidrio esmerilado perilinfáticos. 6. Micronódulos en vidrio esmerilado aleatorios 7. Nódulos solidos 8. Nódulos en vidrio esmerilado 9. Masa	Cualitativa nominal.

Quiste.	Descripción de radiolucencias parenquimatosas redondeadas con una interfase bien definida con el parénquima pulmonar adyacente.	0. No. 1. Si.	Cualitativa dicotómica.
Reticulación.	Reticulación es descrita como múltiples opacidades lineales irregulares interconectadas (engrosamiento de septos intra e interlobulillares)	0. No. 1. Predominio en lóbulos superiores. 2. Predominio en lóbulos inferiores. 3. Difusa	Cualitativa nominal.
Engrosamiento de septos interlobulillares	Descripción radiológica del intersticio como engrosamiento liso o nodular	0. NO 1. Engrosamiento liso 2. Engrosamiento nodular	Cualitativa nominal
Panalización	Descripción de grupos de quistes llenos de aire de paredes bien definidas que están compartidas por más de dos quistes	0. No. 1. Predominante en lóbulos superiores 2. Predominante en lóbulos inferiores 3. Difusa.	Cualitativa nominal.
Mosaico de atenuación.	Descripción radiológica consistente en parches de regiones con diferente atenuación	0. No. 1. Si.	Cuantitativa dicotómica.
Bronquiectasias y/o bronquiloectasias	Descripción radiológica consistente en dilatación de la vía aérea	0. No. 1. Si.	Cualitativa dicotómica.
Opacidades en vidrio esmerilado	Descripción de opacidad pulmonar incrementada sin	0. No. 1. Si.	Cualitativa dicotómica.

	que impida la visualización de los márgenes bronquiales y vasculares		
Consolidación	Descripción de opacidad pulmonar incrementada que impide la visualización de los márgenes bronquiales y vasculares	0. No. 1. Si.	Cualitativa dicotómica.
Opacidades en árbol en gemación	Descripción radiológica de nódulos centrilobulillares y opacidades ramificándose que semejan un árbol en gemación	0. No. 1. Si.	Cualitativa dicotómica.
Patrón de adoquinado desordenado (Crazy-Paving)	Descripción radiológica de engrosamiento de las líneas intralobulillares e interlobulillares sobre un área de opacidad en vidrio esmerilado	0. No. 1. Si.	Cualitativa dicotómica.
Signo del anillo de sello	Descripción radiológica de una vía aérea dilatada con su arteria pulmonar adyacente	0. No. 1. Si.	Cualitativa dicotómica.
Signo del halo	Descripción radiológica de masa o nódulo de tejido blando rodeado una variable cantidad de vidrio esmerilado	0. No. 1. Si.	Cualitativa dicotómica.
Signos del halo reverso	Descripción radiológica de una opacidad central en vidrio esmerilado rodeada por un área	0. No. 1. Si.	Cualitativa dicotómica.

	concéntrica de consolidación		
Diagnostico por el radiólogo en informe de Radiología	El radiólogo en el informe de la fecha sugiere el diagnostico de Neumonitis de Hipersensibilidad o Neumonía Intersticial no especifica	1. Neumonitis de Hipersensibilidad 2. Neumonía Intersticial no especifica 3. Otro diagnostico	Cualitativa nominal

La población a estudio no estuvo expuesta a intervenciones por parte del grupo de investigación; los investigadores no tuvieron ninguna participación en la solicitud, toma o procesamiento de las pruebas. El grupo de investigación cumplió con todas las normas y criterios del comité de ética institucional en lo relacionado con la veracidad y la confidencialidad de la información recolectada.

Se planteo como plan de análisis un ejercicio bivariado con variables cualitativas en tablas de contingencias, indicando las frecuencias y la asociación entre los ítems de interés. Se establecieron los valores de P de la prueba exacta de Fisher y se tomarán como significativos aquellos menores a 0.05.

Tomando al resultado de patología como Gold Estándar y al diagnóstico del radiólogo como prueba a evaluar se realizaron tablas rx2 donde se determino el rendimiento diagnóstico de cada signo radiológico. El rendimiento diagnóstico estaría comprendido por la regresión logística y razones de verosimilitud.

2. Resultados

Se identificaron un total de 115 paciente con enfermedad intersticial documentada por biopsia y que también tenían TAC de tórax para su estudio, de los cuales 8 (6.95%) tenían diagnostico histopatológico de NINE y 10 (8.6%) un diagnóstico de Neumonitis de hipersensibilidad. Cabe resaltar que se esos 8 pacientes con NINE, solo 1 tuvo una impresión diagnostica radiológica correcta, mientras que, de los 10 pacientes con NH, a 3 de ellos se les sospecho correctamente el diagnóstico por el estudio de la TAC.

Teniendo en cuenta el propósito de determinar si existe la posibilidad de predecir la existencia o inexistencia de la neumonitis de hipersensibilidad (NH) y neumonía intersticial no especifica (NINE), a través de los hallazgos radiológicos en la

tomografía de tórax, se plantearon dos regresiones logísticas con la presencia de NH y NINE como variables respuesta y algunas de las variables identificadas en la tomografía, como variables explicativas.

Así las cosas, el primer paso es identificar aquellas variables que presenten asociación real con las variables respuesta. A través de tablas de contingencia χ^2 y la prueba exacta de Fisher (ideal cuando existen bajas frecuencias) se obtienen las variables que hacen parte de la regresión, como variables explicativas.

Este análisis se desarrolla en dos pasos, con el propósito de evitar conclusiones incorrectas producidas por frecuencias demasiado bajas en algunas de las celdas de las tablas de contingencias. Lo primero es analizar las variables con las categorías descritas en este documento:

Tabla 2. Tablas de contingencias y probabilidad del test exacto de Fisher, respecto a la existencia de NINE.

	Clasificacion_NINE			PROB		Clasificacion_NINE			PROB
	NO	SI	Total			NO	SI	Total	
Genero				0,4675	Micronodulos, nodulos o masas				0,9412
F	48	5	53		0	73	6	79	
M	59	3	62		1	2	0	2	
Anillo de sello				1	3	1	0	1	
0	107	8	115		4	7	0	7	
Arbol en gemacion					5	1	0	1	
0	95	7	102	0,4675	7	11	1	12	
1	12	1	13		8	9	1	10	
Bronquiectasias y/o bronquioloec					9	3	0	3	
0	59	3	62	0,049	Mosaico de atenuacion			0,1438	
1	48	5	53		0	99	6		105
Consolidacion					1	8	2		10
0	66	8	74	1	Panalizacion			0,399	
1	41	0	41		0	86	6		92
Crazy-Paving					1	9	2		11
0	97	8	105	2	10	0	10		
1	10	0	10	0,1499	3	2	0	2	
Distribucion					Vidrio Esmerilado				
0	32	4	36		0	23	3	26	
1	32	0	32	1	84	5	89		
2	43	4	47	Reticulacion					
Engrosamiento de septos				0,2027	0	48	1	49	
0	48	1	49		1	12	0	12	
1	56	7	63		2	21	6	27	
2	3	0	3		3	26	1	27	
Localizacion				0,0315	Signo de halo			1	
0	20	0	20		0	101	8		109
1	40	7	47		1	6	0	6	
2	47	1	48	Signo del halo reverso					
					0	105	8	113	
					1	2	0	2	

En este primer paso, parecen ser significativas las asociaciones de las variables consolidación, localización y reticulación con $p=0,049$; $p=0,0315$ y $p=0,013$ respectivamente, con la existencia de NINE. Se identifico reticulación en el 87.5% de los pacientes con NINE, adicionalmente, la reticulación en los lóbulos inferiores es del 75% y parece existir una asociación de esta variable con la aparición de la NINE. La localización fue la segunda variable con asociación estadística significativa, mas específicamente la localización inferior del aumento de la

atenuación que se presentó en el 87.5% de los casos de NINE. Respecto a la consolidación se identifican 0 casos de esta característica en los pacientes diagnosticados con NINE y aparentemente existe una asociación negativa entre esta característica y la presencia de la enfermedad ($p=0.049$).

Tabla 3. Tablas de contingencias y probabilidad del test exacto de Fisher, respecto a la existencia de NH

		Clasificacion_NH				Clasificacion_NH				
		NO	SI	Total	PROB	NO	SI	Total	PROB	
Genero						Micronodulos, nodulos o masas				
F	47	6	53	0.5094	0	70	9	79	0.9580	
M	58	4	62		1	2	0	2		
Anillo de sello						3	1	0		1
0	105	10	115		4	7	0	7		
Arbol en gemacion						5	1	0		1
0	92	10	102	0.6005	7	11	1	12	1	
1	13	0	13		8	10	0	10		
Bronquiectasias y/o bronquioloec						9	3	0		3
0	60	2	62	0.0423	Mosaico de atenuacion			1		
1	45	8	53		0	96	9			105
Consolidacion						1	9	1	10	
0	67	7	74	1	Panalizacion			0.0003		
1	38	3	41		0	89	3		92	
Crazy-Paving						1	6		5	11
0	97	8	105	0.2098	2	8	2		10	
1	8	2	10		3	2	0		2	
Distribucion						Vidrio Esmerilado			0.3098	
0	34	2	36	0.0219	N	24	2	26		
1	32	0	32		S	81	8	89		
2	39	8	47		Reticulacion			<.0001		
Engrosamiento de septos						0	49		0	49
0	49	0	49	0.0071	1	8	4		12	
1	53	10	63		2	27	0		27	
2	3	0	3		3	21	6		27	
Localizacion						Signo de halo			1	
0	18	2	20	1	0	99	10	109		
1	43	4	47		1	6	0	6		
2	44	4	48		Signo del halo reverso			1		
					0	103	10		113	
					1	2	0	2		

En la tomografía de los pacientes con NH se encontraron asociaciones significativas con las variables Bronquiectasias/Bronquioloectasias, distribución, engrosamiento liso de los septos, panalización y reticulación con valores de P de 0.042, 0.021, 0.0071, 0.0003 y <0.0001, respectivamente.

Se encuentra en los pacientes con NH mayor presencia de panalización (70% vs 25%) que en los pacientes con NINE. La localización también difiere ampliamente respecto a los pacientes con NINE, pues en los pacientes con NH el compromiso de los lóbulos inferiores se presenta únicamente en el 40% de los casos, mientras que la localización en los lóbulos superiores asciende al 20%. Al igual que en pacientes con NINE, la reticulación se hace presente en los sujetos con NH (100% de los casos), pero con la diferencia significativa que ningún individuo con NH, tiene predominio en los lóbulos inferiores. En este caso particular, la aparición de bronquiectasias de tracción o bronquiolectasias se da en el 80% de los diagnosticados con NH. El engrosamiento liso de los septos parece ser una característica asociada fuertemente con la existencia de NH, teniendo en cuenta que la ausencia de engrosamiento (43% de los 115 sujetos de estudio) se asocia con ausencia de la enfermedad ($P=0.0071$).

Tablas 2x2

En algunas ocasiones el hecho de contar con una frecuencia tan baja en la variable de estudio (8 casos de NINE y 10 de NH) y características de análisis con muchas categorías hace que las asociaciones reales se vean aparentemente inexistentes ó que se evidencien asociaciones inexistentes. Con el propósito de corroborar lo hallado en el punto anterior, se llevaron todas las tablas de contingencias a tablas 2x2, encontrando finalmente:

Tabla 4. NINE.

	Clasificacion_NINE			PROB
	NO	SI	Total	
Consolidacion				0,049
N	66	8	74	
S	41	0	41	
Localización Inferior				0,0078
N	67	1	68	
S	40	7	47	
Reticulación en lóbulos inferiores				0,0013
N	86	2	88	
S	21	6	27	

Tabla 5. NH.

	Clasificacion_NH			PROB
	NO	SI	Total	
Bronquiectasias y/o bronquioloectasias				
N	60	2	62	0,0423
S	45	8	53	
Distribucion Central				
N	73	10	83	0,0148
S	32	0	32	
Engrosamiento de septos				
N	49	0	49	0,0048
S	56	10	66	
G_EDAD				
<60	39	8	47	0,0148
>60	66	2	68	
Panalizacion				
N	89	3	92	0,0004
S	16	7	23	
Reticulacion				
N	49	0	49	0,0048
S	56	10	66	

Como se puede observar, las asociaciones identificadas anteriormente para los dos diagnósticos continúan siendo las mismas (no se muestran las tablas 2x2 para las que la asociación no es significativa). Se incluye la variable Grupo Etéreo con las categorías menor o igual a 60 años y mayor a 60, resultando una asociación significativa con la Neumonitis de Hipersensibilidad.

Para el caso de la Neumonía intersticial no específica, la variable Localización se reagrupó en los casos para los cuales no se presenta predominancia en los lóbulos inferiores (N) y en los que sí (S). La Reticulación fue igualmente reagrupada: S para presencia en lóbulos inferiores y N para el resto de los casos.

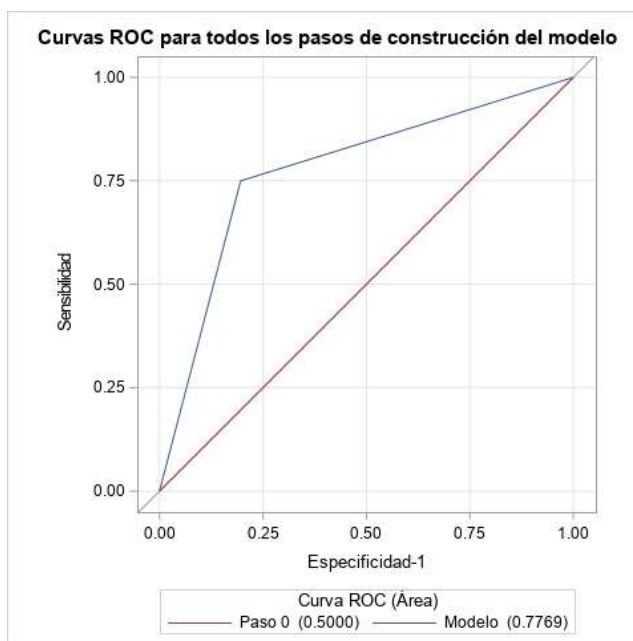
En la NH la Reticulación se reagrupó en los que No la presentan y los que Si, sin importar la ubicación. La distribución, entre los que presentan Predominancia central o peribroncovascular (S) y los que no (N).

Teniendo claro que las variables con asociación significativa, siguen siendo las mismas, se procedió a la regresión logística.

Regresión Logística

Seleccionando una regresión logística paso a paso para los dos modelos con variables dependientes NINE y NH y variables explicativas las detectadas en el inciso anterior, se llega a los siguientes resultados:

Resumen de selección paso a paso							
Paso	Efecto		DF	Número en	cuadrado de puntuación	cuadrado de Wald	Pr > ChiSq
	Introducido	Eliminado					
1	Reticulacion		1	1	127.038		0.0004
Análisis de estimación de verosimilitud máxima							
Parámetro		DF	Estimación	Error estándar	Chi-cuadrado de Wald	Pr > ChiSq	
Intercept		1	-25.070	0.4260	346.320	<.0001	
Reticulacion	N	1	-12.542	0.4260	86.681	0.0032	
Estimadores de ratio de probabilidades							
	Efecto	Estimador de punto	Límites de confianza de Wald al 95%				
	Reticulacion N vs S	0.081	0.015	0.432			



Estimación	
RETICULACIÓN	P(NINE=1)
N	0,02273
S	0,22222

De donde se concluye q la única variable con un efecto real sobre la existencia de NINE, es la existencia o ausencia de reticulaciones. Evidenciando adicionalmente (estimador de razón de probabilidades) que no presentar reticulaciones es 10 veces más protector que el tenerlas, frente a la existencia de NINE. En otras palabras, si existen reticulaciones es 10 veces más probable que el paciente presente la enfermedad, que si no se evidencian reticulaciones.

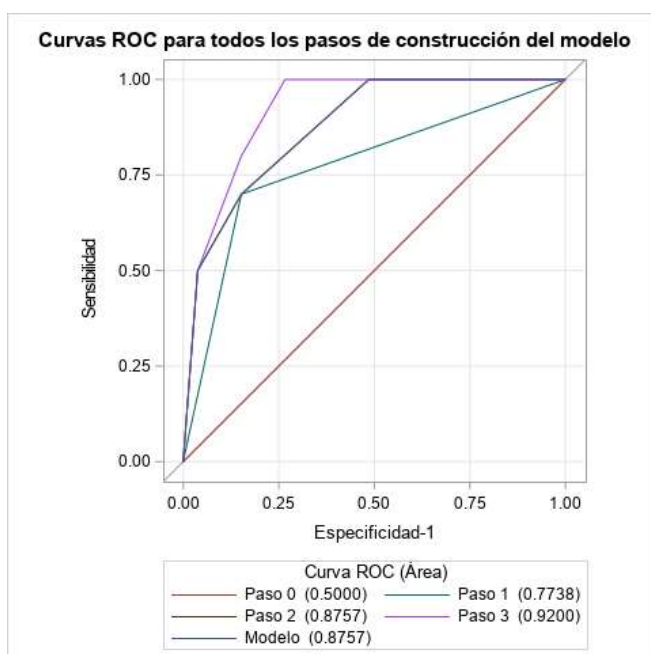
Observando la curva ROC, se encuentra un modelo aceptable en términos de sensibilidad y especificidad, sin embargo al revisar la estimación de la probabilidad de presentar NINE, cuando se presentan las reticulaciones (S) indica que este modelo nunca va a predecir la existencia de la enfermedad. Para el caso de

ausencia de reticulaciones (N), parece correcto suponer que la enfermedad también se encuentra ausente.

Resumen de selección paso a paso							
Paso	Efecto		DF	Número en	Chi-cuadrado de puntuación	Chi-cuadrado de Wald	Pr > ChiSq
	Introducido	Eliminado					
1	Panalización		1	1	171.131		<.0001
2	G_EDAD		1	2	86.798		0.0032
3	Engrosamiento de sep		1	3	46.150		0.0317
4		Eng de sep	1	2		0.0051	0.9433

Análisis de estimación de verosimilitud máxima						
Parámetro		DF	Estimación	Error estándar	Chi-cuadrado de Wald	Pr > ChiSq
Intercept		1	-23.076	0.4530	259.454	<.0001
G_EDAD	<60	1	12.037	0.4602	68.415	0.0089
Panalización	N	1	-14.911	0.4169	127.944	0.0003

Estimadores de ratio de probabilidades			
Efecto	Estimador de punto	confianza 95%	
G_EDAD <60 Vs >60	11.105	1.828	67.444
Panalización N vs S	0.051	0.010	0.260



Estimación		
Panalizac	G_EDAD	P(NINE=1)
N	<60	0,06946
N	>60	0,00668
S	<60	0,59562
S	>60	0,11710

Para el caso de la NH, el modelo detecta el grupo Etéreo y la panalización como variables con efecto sobre la enfermedad. Particularmente el tener menos de sesenta años, tiene once veces más “riesgo”. Y no identificar panalización en la tomografía hace 19 veces más probable la ausencia de la enfermedad, que cuando dicha panalización se hace evidente.

Nuevamente a pesar de tener un modelo estadísticamente significativo, con una curva ROC buena, la existencia de la enfermedad no se hace tan evidente con base únicamente en éstas dos variables.

3. Discusión

Se han descrito en la literatura médica los hallazgos radiológicos asociados a la neumonía intersticial no específica; entre ellos se encuentra la panalización que se describe en las series con una frecuencia de 0 - 44%. Los resultados de nuestro trabajo arrojan una frecuencia del 25% de panalización en los pacientes con neumonía intersticial no específica, hecho que está de acuerdo con los datos mundiales.

Clásicamente se describe el compromiso basal pulmonar bilateral en la neumonía intersticial no específica con una frecuencia del 84 al 95%, signos radiológicos que se presentan en el 88% de los pacientes en nuestro trabajo.

Algunos autores hacen referencia a la preservación subpleural de la neumonía intersticial no específica, sin embargo las series describen que puede verse un compromiso subpleural en el 38 al 74% de los casos, fenómeno que se repitió en nuestra serie en el 50% de los casos.

El vidrio esmerilado es el hallazgo más común en la literatura médica en los pacientes con neumonía intersticial no específica encontrándose en el 76 al 100% de los casos, pero en este estudio se encontró una pobre relación estadística con este signo radiológico encontrándose sólo en el 62.5% de los pacientes.

Las bronquiectasias de tracción, especialmente en las formas fibroticas de la neumonía intersticial no específica, se ha descrito entre el 93 al 100% de los casos. La regresión logística realizada en este trabajo mostró como la reticulación es el hallazgo con mayor asociación a la NINE presentándose en el 87.5% de los casos.

Podemos concluir del presente estudio, que los hallazgos clásicos de la literatura en la tomografía de los pacientes con neumonía intersticial no específica dados por el compromiso bilateral predominante de los lóbulos inferiores con vidrio esmerilado y opacidades reticulares con bronquiectasias de tracción, con ausencia de panalización y respeto subpleural, no se confirman en la población colombiana estudiada. Y que sigue sin haber una combinación de signos radiológicos lo

suficientemente poderosa para hacer el diagnóstico de neumonía intersticial no específica sin la ayuda de la biopsia.

Los trabajos de tomografía axial computarizada en neumonitis de hipersensibilidad son menos abundantes, pero se describen con frecuencia signos clásicos que orientan más hacia su diagnóstico, como por ejemplo, las opacidades en vidrio esmerilado difusas, la reticulación, los nódulos centrilobulillares con densidad de vidrio esmerilado y el mosaico de atenuación que se observan con mayor frecuencia en las formas agudas y subagudas; así como la reticulación y la panalización de predominio en lóbulos superiores en las formas fibróticas. Al ser comparados estos datos con los resultados de nuestro trabajo observamos como no se encontró una asociación fuerte en el proceso de regresión logística en la gran mayoría de estos signos, con excepción de la panalización que se localiza hacia las áreas más superiores del pulmón y que se ve reforzada si se acompaña de una edad menor a 60 años.

Este comportamiento radiológico en estas dos entidades es concordante con las amplias descripciones de la literatura en las que se describe la alta heterogeneidad en el comportamiento de estas enfermedades y que sigue siendo indispensable la realización de un ejercicio clínico que incluya una historia clínica completa haciendo énfasis en los factores de riesgo exposicionales y antecedentes médicos, acompañados de un estudio radiológico por un experto y la toma de una biopsia. De ahí se desprende la recomendación de las sociedades internacionales a que un equipo interdisciplinario sea el que se enfrente a los pacientes con enfermedad del intersticio pulmonar.

Bibliografía

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013 Sep 15 [cited 2019 Mar 19];188(6):733–48. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201308-1483ST>
2. Ryerson CJ, Collard HR. Update on the diagnosis and classification of ILD. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2013 Sep [cited 2019 Mar 19];19(5):453–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23872860>
3. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, Hansell DM, Harris J, Colby T V, et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 Sep [cited 2019 Mar 19];160(3):899–905. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.160.3.9903021>
4. Nicholson AG, Colby T V, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Dec [cited 2019 Mar 19];162(6):2213–7. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.162.6.2003049>
5. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2000 Jan [cited 2019 Mar 19];24(1):19–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10632484>
6. Yi ES. Hypersensitivity Pneumonitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2002 Jan 29 [cited 2019 Mar 19];39(6):581–629. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12484500>
7. Barrios RJ. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2008 Feb [cited 2019 Mar 19];132(2):199–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18251576>
8. Coleman A, Colby T V. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1988 Jul [cited 2019 Mar 19];12(7):514–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3389449>
9. Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, Emanuel DA. The pulmonary pathology

- of farmer's lung disease. *Chest* [Internet]. 1982 Feb [cited 2019 Mar 19];81(2):142–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7035083>
10. Trahan S, Hanak V, Ryu JH, Myers JL. Role of Surgical Lung Biopsy in Separating Chronic Hypersensitivity Pneumonia From Usual Interstitial Pneumonia/Idiopathic Pulmonary Fibrosis*: Analysis of 31 Biopsies From 15 Patients. *Chest* [Internet]. 2008 Jul [cited 2019 Mar 19];134(1):126–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339775>
 11. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2019 Mar 19];30(2):201–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434894>
 12. Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2008 Sep [cited 2019 Mar 28];14(5):440–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18664975>
 13. Akashi T, Takemura T, Ando N, Eishi Y, Kitagawa M, Takizawa T, et al. Histopathologic Analysis of Sixteen Autopsy Cases of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis and Comparison With Idiopathic Pulmonary Fibrosis/Usual Interstitial Pneumonia. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2019 Mar 28];131(3):405–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228646>
 14. Behr J. Approach to the Diagnosis of Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med* [Internet]. 2012 Mar [cited 2019 Mar 19];33(1):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22365241>
 15. Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, Johkoh T, King TE, Travis WD. American Thoracic Society–European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. *RadioGraphics* [Internet]. 2015 Nov [cited 2019 Mar 19];35(7):1849–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26452110>
 16. MacDonald SLS, Rubens MB, Hansell DM, Copley SJ, Desai SR, du Bois RM, et al. Nonspecific Interstitial Pneumonia and Usual Interstitial Pneumonia: Comparative Appearances at and Diagnostic Accuracy of Thin-Section CT. *Radiology* [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 Mar 19];221(3):600–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11719652>
 17. Park JS, Lee KS, Kim JS, Park CS, Suh YL, Choi DL, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology* [Internet]. 1995 Jun [cited 2019 Mar 19];195(3):645–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7753988>
 18. Kim EY, Lee KS, Chung MP, Kwon OJ, Kim TS, Hwang JH. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: serial high-resolution CT findings with functional correlation. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1999 Oct [cited 2019 Mar

- 19];173(4):949–53. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10511155>
19. Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, et al. Idiopathic Interstitial Pneumonias: CT Features. *Radiology* [Internet]. 2005 Jul [cited 2019 Mar 19];236(1):10–21. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987960>
 20. Johkoh T, Müller NL, Colby T V., Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Nonspecific Interstitial Pneumonia: Correlation between Thin-Section CT Findings and Pathologic Subgroups in 55 Patients. *Radiology* [Internet]. 2002 Oct [cited 2019 Mar 19];225(1):199–204. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12355005>
 21. COTTIN V, DONSBECK A-V, REVEL D, LOIRE R, CORDIER J-F. Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1998 Oct [cited 2019 Mar 28];158(4):1286–93. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9769293>
 22. Kim TS, Lee KS, Chung MP, Han J, Park JS, Hwang JH, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1998 Dec [cited 2019 Mar 28];171(6):1645–50. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843306>
 23. Park CS, Jeon JW, Park SW, Lim GI, Jeong SH, Uh ST, et al. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: clinical manifestations, histologic and radiologic features. *Korean J Intern Med* [Internet]. 1996 Jun [cited 2019 Mar 28];11(2):122–32. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8854648>
 24. Park JS, Lee KS, Kim JS, Park CS, Suh YL, Choi DL, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology* [Internet]. 1995 Jun [cited 2019 Mar 28];195(3):645–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7753988>
 25. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby T V., Myers JL, Tazelaar HD, et al. Nonspecific Interstitial Pneumonia: Variable Appearance at High-Resolution Chest CT. *Radiology* [Internet]. 2000 Dec [cited 2019 Mar 28];217(3):701–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110931>
 26. MacDonald SLS, Rubens MB, Hansell DM, Copley SJ, Desai SR, du Bois RM, et al. Nonspecific Interstitial Pneumonia and Usual Interstitial Pneumonia: Comparative Appearances at and Diagnostic Accuracy of Thin-Section CT. *Radiology* [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 Mar 28];221(3):600–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11719652>
 27. Elliot TL, Lynch DA, Newell JD, Cool C, Tuder R, Markopoulou K, et al. High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial

- pneumonia and usual interstitial pneumonia. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. [cited 2019 Mar 28];29(3):339–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15891504>
28. Johkoh T, Müller NL, Colby T V., Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Nonspecific Interstitial Pneumonia: Correlation between Thin-Section CT Findings and Pathologic Subgroups in 55 Patients. *Radiology* [Internet]. 2002 Oct [cited 2019 Mar 28];225(1):199–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12355005>
 29. Jeong YJ, Lee KS, Müller NL, Chung MP, Chung MJ, Han J, et al. Usual interstitial pneumonia and non-specific interstitial pneumonia: serial thin-section CT findings correlated with pulmonary function. *Korean J Radiol* [Internet]. 2005 [cited 2019 Mar 28];6(3):143–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145289>
 30. Nishiyama O, Kondoh Y, Taniguchi H, Yamaki K, Suzuki R, Yokoi T, et al. Serial high resolution CT findings in nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. [cited 2019 Mar 28];24(1):41–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10667656>
 31. Tsubamoto M, Müller NL, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pathologic subgroups of nonspecific interstitial pneumonia: differential diagnosis from other idiopathic interstitial pneumonias on high-resolution computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. [cited 2019 Mar 28];29(6):793–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16272854>
 32. FLAHERTY KR, TRAVIS WD, COLBY TV, TOEWS GB, KAZEROONI EA, GROSS BH, et al. Histopathologic Variability in Usual and Nonspecific Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2019 Mar 28];164(9):1722–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11719316>
 33. Nicholson AG, Addis BJ, Bharucha H, Clelland CA, Corrin B, Gibbs AR, et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2019 Mar 28];59(6):500–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170033>
 34. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Müller N, Schwartz DA, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* [Internet]. 2003 Oct [cited 2019 Mar 28];124(4):1215–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14555549>
 35. Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, et al. Usual Interstitial Pneumonia and Chronic Idiopathic Interstitial Pneumonia: Analysis of CT Appearance in 92 Patients. *Radiology* [Internet]. 2006 Oct [cited 2019 Mar 28];241(1):258–66. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908678>

36. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby T V, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* [Internet]. 2002 Feb [cited 2019 Mar 28];19(2):275–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11866008>
37. Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, Colby T V., Travis WD, et al. Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2004 Oct 15 [cited 2019 Mar 28];170(8):904–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256390>
38. Adler BD, Padley SP, Müller NL, Remy-Jardin M, Remy J. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology* [Internet]. 1992 Oct [cited 2019 Mar 19];185(1):91–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1523340>
39. Hirschmann J V., Pipavath SNJ, Godwin JD. Hypersensitivity Pneumonitis: A Historical, Clinical, and Radiologic Review. *RadioGraphics* [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 Mar 19];29(7):1921–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926754>
40. Unger GF, Scanlon GT, Fink JN, Unger J de B. A radiologic approach to hypersensitivity pneumonias. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 1973 Aug [cited 2019 Mar 28];11(2):339–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4580423>
41. Chassé M, Blanchette G, Malo J, Malo JL. Farmer's lung presenting as respiratory failure and homogeneous consolidation. *Chest* [Internet]. 1986 Nov [cited 2019 Mar 28];90(5):783–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3769592>
42. Cook PG, Wells IP, McGavin CR. The distribution of pulmonary shadowing in farmer's lung. *Clin Radiol* [Internet]. 1988 Jan [cited 2019 Mar 28];39(1):21–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3338238>
43. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Müller NL. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* [Internet]. 1993 Oct [cited 2019 Mar 28];189(1):111–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8372179>
44. Cormier Y, Brown M, Worthy S, Racine G, Müller NL. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up. *Eur Respir J* [Internet]. 2000 Jul [cited 2019 Mar 28];16(1):56–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10933085>
45. Silva CIS, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity Pneumonitis: Spectrum of High-Resolution CT and Pathologic Findings. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2007 Feb 23 [cited 2019 Mar 28];188(2):334–44. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.05.1826>

46. Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* [Internet]. 1996 Apr [cited 2019 Mar 28];199(1):123–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8633133>
47. Webb WR, Muller NL ND. Hypersensitivity pneumonitis and eosinophilic lung diseases. In: Webb WR, Muller NL ND, editor. *High resolution CT of the lung*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 156–157.
48. Franquet T, Hansell DM, Senbanjo T, Remy-Jardin M, Müller NL. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. [cited 2019 Mar 28];27(4):475–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12886127>
49. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE, Müller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Roentgenol* [Internet]. 1995 Oct [cited 2019 Mar 28];165(4):807–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7676971>
50. Silva CIS, Müller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific Interstitial Pneumonia and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Changes in Pattern and Distribution of Disease over Time. *Radiology* [Internet]. 2008 Apr [cited 2019 Mar 19];247(1):251–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270375>