

Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del tejido conectivo. Enfermedades intersticiales difusas del pulmón secundarias: alveolitis alérgica extrínseca. Vasculitis

A. Falces Sierra, C. Maza Ortega

MANIFESTACIONES PULMONARES DE LAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Las enfermedades del tejido conectivo son un grupo heterogéneo de enfermedades mediadas inmunológicamente con manifestaciones pulmonares que pueden preceder a las sistémicas (Tabla I). Asocian una incidencia aumentada de neumonías de la comunidad y secundarias a la inmunodepresión ocasionada por los tratamientos. Histológicamente se distinguen diferentes cuadros predominando: **afectación intersticial** (neumonía intersticial usual, neumonitis intersticial linfocítica, bronquiolitis obliterante), **vascular** (hipertensión pulmonar idiopática o enfermedad tromboembólica), **nódulos parenquimatosos**, **bronquiolitis** y **derrame pleural**.

ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

Es una artropatía inflamatoria simétrica de predominio en sexo femenino con abundantes manifestaciones extraarticulares entre las que se incluyen diferentes procesos pulmonares:

Pleuritis reumatoide

Es la manifestación clínica más frecuente (20% de los casos –40 al 75% en necropsias–). Predomina en varones mayores de 40 años con brotes de artropatía y en pacientes con nódulos subcutáneos. La clínica oscila desde la ausencia de síntomas hasta la típica del derrame pleural. El líquido pleural se caracteriza por ser un exudado con pH bajo y glucosa baja (Tabla II). Puede resolverse espontáneamente o persistir durante semanas evolucionando a fibrotórax o seudoquilotórax.

Nódulos necrobióticos (reumatoides)

Es la única manifestación pulmonar específica de la AR. Equivalen a los nódulos subcutáneos y son más frecuentes en varones con factor reumatoide (FR) positivo. Clínicamente son asintomáticos salvo que su ruptura produzca hemoptisis, neumotórax o derrame pleural. La TC torácica muestra nódulos de tamaño variable, únicos o múltiples, que pueden cavitarse y cambiar su localización. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con procesos malignos o infecciosos. Existe la asociación

Tabla I. Autoinmunidad en enfermedades del tejido conectivo

Artritis reumatoide	Factor reumatoide +
LES	ANA +: anti DNA doble cadena (ds) y anti Sm
Esclerodermia	Anti Scl 70 (antitopoisomerasa I, antinucleolares y anticentrómero)
Enfermedad mixta tejido conectivo	Anti RNP U ₁
Síndrome de Sjögren	Anti Ro (SSA), anti La (SSB)
Polimiositis	Anti Jo-1 y anti ribonucleoproteínas

Tabla II. Diagnóstico de las manifestaciones pulmonares

Historia clínica detallada y exámenes de laboratorio con autoinmunidad que orientarán acerca del origen del cuadro

Radiología

- Rx simple de tórax: para diagnóstico sindrómico (nódulos, EPID, derrame pleural)
- TC (TACAR). Es la prueba radiológica con más sensibilidad

Broncoscopia

- **Lavado broncoalveolar (LBA):** orienta el diagnóstico en la EPID y la actividad inflamatoria de la misma:
 - AR: subclínica: linfocitosis, macrófagos, TNF α ; sintomáticos: neutrófilos y eosinófilos
 - LES: asintomáticos: alveolitis de predominio linfocítico; sintomáticos: neutrófilos
 - Esclerodermia: neutrófilos y eosinófilos. Aumento de IL-1, IL-6 y TNF α
 - Síndrome de Sjögren: alveolitis linfocitaria CD8 con descenso de CD4/CD8
 - Hemorragia pulmonar: macrófagos con hemosiderina
 - Toxicidad por fármacos: CD4/CD8 disminuido. Fórmula variable
- **Biopsia transbronquial:** rentabilidad baja en las EPID. Debe considerarse en el diagnóstico diferencial de nódulos pulmonares

Biopsia pulmonar: por cirugía videoasistida o por toracotomía sobre todo en EPID

Pruebas funcionales respiratorias: patrón restrictivo con disminución de la DLCO salvo en BO que presentará patrón obstructivo. Aumento de la DLCO si existe hemorragia alveolar

Toracocentesis: será imprescindible en el derrame pleural significativo para el diagnóstico diferencial del mismo:

	Artritis reumatoide	LES
Características del líquido	Exudado	Exudado
Células	Linfocitosis	Linfocitos y PMN
Nivel de proteínas	Alto	Alto
Nivel de LDH	Alto	Alto
pH	< 7,20*	< 7,35
Nivel de glucosa	< 20 mg/dl**	> 55 mg/dl
Otros parámetros	FR alto CH50 bajo ADA	FR bajo ANA (+)*** CH50 bajo Células LE muy específicas pero poco frecuentes

*Daño en la salida del CO₂ del espacio pleural.

**Por un defecto en el transporte de la glucosa.

***ANA (> 1:160) es muy sugestiva de pleuritis lúpica. Los títulos de DNA de doble cadena son inespecíficos (a la inversa que en las pruebas séricas).

entre nódulos reumatoides y neumoconiosis de varios orígenes siendo la más conocida el síndrome de Caplan (mineros del carbón).

Enfermedad pulmonar intersticial

Su frecuencia varía dependiendo del criterio diagnóstico (5% por Rx tórax hasta el 80% en biopsias pulmonares). Es más frecuente en varones, fumadores, con FR positivo y nódulos. Los patrones histológicos más frecuentes son la neumonía intersticial usual (NIU) y la neumonía intersticial no específica (NINE). Se diferencia de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) por la existencia de infiltrado linfocítico prominente e hiperplasia linfoide junto con la presencia de reacciones inflamatorias agudas, subagudas y crónicas simultáneamente en la biopsia. El TCAR es imprescindible para el diagnóstico, determinar la extensión y el seguimiento. El pronóstico es más favorable que el de la fibrosis pulmonar idiopática.

Enfermedad de la vía aérea

La afectación de la articulación cricoaritenoides puede causar dificultad inspiratoria con estridor y odinofagia. Se detecta hasta en el 50% por TC.

La afectación bronquiolar histológicamente tiene un predominio linfocítico que puede limitarse a una bronquiolititis obliterante o asociar infiltrado inflamatorio en los alveolos contiguos.

Otras complicaciones

Se pueden incluir cuadros como hipertensión pulmonar, enfermedad fibrobullosa apical si se asocia a espondilitis anquilopoyética (EA), infecciones pulmonares que son la causa de muerte del 15-19% y bronquiectasias. La toxicidad por fármacos (sobre todo por sales de oro y metotrexato) puede causar fibrosis pulmonar que mejora tras la retirada del fármaco.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Las manifestaciones pleuropulmonares son muy diversas, abarcando procesos lúpicos y complicaciones del propio curso de la enfermedad (infecciones, afectación de otros órganos con manifestaciones pulmonares, etc.).

La neumonía es la causa más común de enfermedad pulmonar en el LES y las infecciones en general la causa más frecuente de muerte.

Pleuritis lúpica

Es el proceso lúpico más frecuente (45%). Puede aparecer en fases tempranas, incluso ser la manifestación inicial. De corta duración, a veces tiene remisión espontánea pero con tendencia a la recidiva. El líquido pleural es un exudado con pH normal y glucosa normal. La presencia de células con fenómeno LE es poco frecuente pero con alto rendimiento diagnóstico. La presencia de ANA (> 1:160) es muy sugestiva de pleuritis lúpica (Tabla II).

Neumonitis lúpica aguda (NLA)

Es infrecuente y aparece en el contexto de gran actividad de la enfermedad (pericarditis, artritis, nefritis). Es la manifestación inicial del LES en el 50% de los casos, siendo más frecuente en el periodo postparto. Con microscopio electrónico e inmunofluorescencia se han objetivado depósitos de IgG, C3 y anti DNA en los septos alveolares. Clínicamente se presenta con disnea, crepitantes y fiebre con expectoración herrumbrosa con infiltrados alveolares basales. Los hallazgos son inespecíficos por lo que la broncoscopia sólo ayuda a excluir otros procesos como cuadros infecciosos, hemorragias alveolares o edema pulmonar. Evoluciona a menudo a insuficiencia respiratoria con necesidad de medidas de soporte ventilatorio. La hemorragia pulmonar puede aparecer como complicación. El pronóstico es muy malo, con mortalidad del 50%.

Enfermedad intersticial pulmonar

Se presenta como manifestación primaria o como secuela de NLA. Puede aparecer en un 15% y se asocia a enfermedad de larga evolución y a la presencia de Ac anti Ro (+). Se caracteriza por disnea progresiva durante meses o años. Los patrones histológicos más frecuentes son de neumonía intersticial usual (NIU) y neumonía intersticial no específica (NINE). Las alteraciones radiológicas y funcionales son similares a otras enfermedades intersticiales.

Hemorragia pulmonar

Se sospechará ante la aparición de anemia, hemoptisis y consolidación alveolar. Es poco frecuente pero con mortalidad del 50%. En el LBA aparecerán macrófagos cargados de hemosiderina junto con un aumento de la DLCO en las pruebas de función respiratoria.

Enfermedad vascular pulmonar

Los cuadros principales son la enfermedad tromboembólica venosa y la hipertensión pulmonar primaria.

ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA

Se caracteriza por un daño microvascular que produce una actividad inflamatoria y depósito de colágeno con fibrosis sobre todo a nivel de piel y de órganos internos. Es más frecuente en mujeres de edad media. El pulmón se afecta frecuentemente (en autopsias 70 a 100%) diferenciándose:

Fibrosis pulmonar

Es la manifestación más frecuente en forma de neumonía intersticial no específica (NINE) con infiltrados inflamatorios bibasales. Puede evolucionar a quistes en panal de abejas e hipertensión pulmonar. La supervivencia es mayor que la de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Hipertensión pulmonar

Puede ser primaria por proceso fibroproliferativo a nivel de los vasos o secundaria a la enfermedad intersticial. Se asocia a la variante CREST.

Otros cuadros

Neumonías por aspiración por reflujo gastroesofágico, aumento de frecuencia de adenocarcinomas y neumotórax espontáneo.

POLIMIOSITIS-DERMATOPOLIMIOSITIS

Presenta un daño en la musculatura estriada por lesión autoinmune vascular perimisial o por citotoxicidad directa de la fibra muscular pudiendo afectar también a la piel. A nivel pulmonar pro-

duce complicaciones hasta en el 50% de los casos.

Enfermedad intersticial pulmonar

Aparece entre el 5-65% según las series y precede a las manifestaciones musculares en la mitad de los casos. La neumonitis intersticial no específica y la usual son los tipos histológicos más frecuentes. No se relaciona con la intensidad de los síntomas musculares pero sí con los niveles de Ac anti Jo-1. De curso progresivo en el 60% de los casos, existen formas agudas caracterizadas por daño alveolar difuso (25%) y otras subclínicas sin sintomatología respiratoria (15%).

Otros cuadros

Pueden aparecer neumonías por aspiración por debilidad de la pared torácica, hipoventilación por disfunción de los músculos respiratorios o más raramente ser una miositis paraneoplásica de carcinoma bronquial. Más infrecuentes son la hipertensión pulmonar primaria y neumopatía intersticial secundaria a fármacos.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Exocrinopatía autoinmune caracterizada por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas con queratoconjuntivitis seca, xerostomía y poliartritis. Predomina en mujeres (9:1). Puede ser primario o asociado a otra conectivopatía (AR, LES, esclerodermia). Las manifestaciones pleuropulmonares son frecuentes (1/3 pacientes) pero es difícil determinar cuándo son debidas al propio síndrome de Sjögren o a la conectivopatía asociada.

- Enfermedad pulmonar intersticial. Es la forma de afectación más frecuente caracterizada por infiltración linfocítica, neumonía intersticial linfocítica incluyendo el pseudolinfoma y linfoma pulmonar. El lavado broncoalveolar (LBA) muestra linfocitosis con o sin neutrofilia con descenso del cociente CD4/CD8.
- Disfonía, sequedad bucal o nasal, bronquiectasias o neumonías de repetición debido a la sequedad glandular. Otras manifestaciones son vasculitis e hipertensión pulmonar.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Es muy frecuente su asociación con enfermedad pulmonar (80%), predominando la enfermedad intersticial pulmonar y la hipertensión pulmonar. La pleuritis se presenta hasta en 1/3 de los pacientes y también son frecuentes las neumonías por aspiración y la hipertensión pulmonar.

Diagnóstico

El diagnóstico puede ser complejo por la variabilidad de cuadros clínicos, porque puede ser la primera manifestación de la conectivopatía y porque las pruebas diagnósticas sirven en muchas ocasiones sólo para descartar otros procesos (Tabla II).

En la EPID la prueba radiológica más sensible es el TCAR. El lavado broncoalveolar (LBA) puede orientar el diagnóstico y determina la actividad inflamatoria de la misma. La biopsia transbronquial tiene en general baja rentabilidad por lo que la biopsia pulmonar por cirugía videoasistida o por toracotomía suele ser necesaria para el diagnóstico de certeza. La realización de esta última podría retrasarse si hubiese buena respuesta al tratamiento y estabilidad clínico-radiológica.

En las **pruebas funcionales respiratorias** un patrón restrictivo con disminución de la DLCO será la forma de presentación más frecuente salvo en bronquiolitis obliterante que será un patrón obstructivo. Un aumento de la DLCO aparecerá si existe hemorragia alveolar.

La **toracocentesis** diagnóstica será imprescindible ante un derrame pleural significativo.

La variabilidad de manifestaciones clínicas obligará a utilizar los medios diagnósticos adecuados para cada patología.

Tratamiento

En el tratamiento consideraremos:

- **Medidas generales.** Se corregirán las complicaciones derivadas del proceso de base, como hipoxemia, cor pulmonale, etc., incluso con medidas de soporte vital en los casos más graves (neumonitis lúpica).

El tratamiento de la EPID será similar al de las neumopatías intersticiales difusas primarias

Tabla III. Tratamiento de la enfermedad intersticial

Glucocorticoides (prednisona o su equivalente)

- 0,5-1 mg/kg/día, vía oral, durante 4 a 6 semanas con posterior reducción
- 0,25 mg/kg/día durante 8 semanas
- Reducir hasta 0,125 mg/kg de peso/día

Azatioprina

- 2 mg/kg/día, vía oral (máximo 150 mg)
- Dosis inicial 50 mg/día, aumentando dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas

Ciclofosfamida

- Oral: 2 mg/kg/día. Dosis máxima: 150 mg/día
- Dosis inicial: 25-50 mg/día e incrementar la dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas
- Intravenosa: 600 mg/m²/mes

Tratamientos complementarios

- Asociar TMP/SMF (160/800) 3 veces en semana si inmunosupresión > 8 semanas
- Calcio, vitamina D y bifosfonatos para prevención de osteoporosis

con algunas variantes como en la esclerosis sistémica. Los corticoides son la base del mismo junto con azatioprina y ciclofosfamida si no hay buena respuesta (Tabla III).

Existen otros tratamientos para las enfermedades reumatológicas, como los anticuerpos anti TNF α y el micofenolato de mofetilo, que parecen tener utilidad en el tratamiento de la EPID, pero faltan estudios controlados que lo confirmen.

En la **neumonitis lúpica** la dosis de prednisona será de 1-2 mg/kg/día en bolos. Existen otras medidas inmunomoduladoras, como la ciclofosfamida, plasmaféresis, o gammaglobulina i.v. pero eficacia discutible.

La **hemorragia pulmonar** se tratará con corticoides a altas dosis con ciclofosfamida i.v. y plasmaféresis.

En la **esclerosis sistémica** se recomienda corticoides orales a 10 mg/día junto con ciclofosfamida oral o en bolo i.v. mensual. Por el alto riesgo de infección por *Pneumocystis jiroveci* se recomienda la asociación de trimetoprim-

sulfametoxazol (160/800) tres veces en semana. Algunos autores hacen la misma recomendación para las conectivopatías con tratamiento inmunosupresor crónico mayor de 8 semanas.

En caso de EPID evolucionada se podrá valorar el trasplante pulmonar pero es algo infrecuente ya que el pronóstico es mejor que el de la FPI.

- En el **derrame pleural** de origen lúpico se usarán inicialmente los AINES y, si no hay buena evolución, los corticoides. En la AR se utilizarán los corticoides orales y los inductores de la remisión.
- La enfermedad vascular y las complicaciones pulmonares (neumonías, neumotórax, hipoventilación) tendrán cada una su tratamiento específico.

VASCULITIS PULMONARES

Las enfermedades denominadas vasculitis engloban un grupo heterogéneo de procesos que tienen como sustrato común la presencia de inflamación de los vasos sanguíneos, asociado a necrosis de la pared vascular, determinando la aparición de sintomatología general y el desarrollo de manifestaciones orgánicas locales como consecuencia de la isquemia por oclusión de los vasos. Su etiología es desconocida, y no existe un consenso para la clasificación, siendo la más habitual la de Chapel Hill, que hace referencia al tamaño del vaso afecto (Tabla IV).

Existen algunas vasculitis que afectan al pulmón de forma constante (granulomatosis de Wegener, poliarteritis microscópica, granulomatosis de Churg Strauss, granulomatosis sarcoidea necrosante) y otras en las que la afección pulmonar no es constante ni frecuente (periarteritis nodosa, enfermedad de Behçet, arteritis de la temporal, arteritis de Takayasu, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia mixta esencial).

Granulomatosis de Wegener

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis granulomatosa necrosante, de etiología desconocida que pertenece al grupo de las vasculitis

Tabla IV. Clasificación de las vasculitis primarias

Vasos grandes (aorta y sus ramas principales)

- Arteritis de células gigantes (temporal)
- Arteritis de Takayasu

Vasos de mediano calibre (arterias viscerales principales)

- Poliarteritis nodosa clásica (PAN)
- Enfermedad de Kawasaki

Vasos pequeños (vénuclas, capilares y arteriolas)

- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss
- Poliarteritis microscópica
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Vasculitis crioglobulinémica esencial
- Vasculitis leucocitoclástica cutánea

de pequeño vaso. Clínicamente se caracteriza por la afectación del tracto respiratorio superior e inferior y glomérulos renales. Se trata de una enfermedad poco común que suele afectar con mayor frecuencia a los varones con una media de edad de 45 años, aunque se han descrito casos tanto en ancianos como en niños. Es una enfermedad severa, incluso fatal si no se trata. Sin embargo, los tratamientos disponibles actualmente pueden controlar la evolución e incluso curarla en muchos casos, aunque las recaídas son frecuentes.

Las manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad consisten en la afección de la vía respiratoria superior (sinusitis, rinitis y otitis media; en ocasiones, destrucción del septo nasal con "deformación en silla de montar"), en más del 90% de los pacientes, asociándose a un cuadro general de astenia, anorexia y pérdida de peso. En el parénquima pulmonar se observan nódulos con elevada tendencia a la cavitación en un 85% de los pacientes y sus manifestaciones son tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis que puede llegar a ser masiva. La afectación renal no es precoz pero ocurre en más de un 80% de los casos, con proteinuria y hematuria, con rápida progresión hacia la insuficiencia renal terminal si no es tratada a tiempo. En un 50% de los casos se ven afectados piel y/o mucosas, siendo la manifestación más frecuente la púrpura localizada en extremidades inferiores. Menos

Tabla V. Criterios diagnósticos de la ARA (*American College of Rheumatology*)

Granulomatosis de Wegener	Granulomatosis de Churg-Strauss
<ul style="list-style-type: none"> • Sedimento urinario alterado (cilindros hemáticos o > 5 hematíes/campo) • Alteraciones en la radiografía de tórax (nódulos cavitados o infiltrados) • Úlceras orales o secreciones nasales • Inflamación granulomatosa en la biopsia 	<ul style="list-style-type: none"> • Asma • Eosinofilia en sangre periférica > 10% • Mono o polineuropatía • Infiltrados migratorios en la radiografía • Anormalidad de senos paranasales • Biopsia con eosinofilia extravascular y vasculitis
<p><i>La presencia de 2 o más criterios: sensibilidad del 85%, especificidad del 92%.</i></p>	<p><i>La presencia de cuatro o más criterios: sensibilidad del 85%, especificidad del 99%.</i></p>

frecuente son las afectaciones articular, ocular, cardíaca y la neurológica.

El diagnóstico se establece por la presencia de la clínica antes mencionada, la analítica, siendo el dato más importante la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA), relacionado habitualmente con positividad para PR3. Este hallazgo tiene una especificidad según algunas series del 95% y una sensibilidad del 73%. Sirve tanto para el diagnóstico como para una monitorización de la actividad de la enfermedad. Asimismo existen hallazgos inespecíficos (leucocitosis, elevación de VSG y anemia hemolítica). La biopsia del parénquima pulmonar es la que permite identificar con mayor seguridad las lesiones anatomopatológicas características de la enfermedad, siendo más rentable la biopsia pulmonar abierta. Una clínica compatible junto con la presencia de c-ANCA nos permite iniciar el tratamiento aun en ausencia de datos concluyentes en la biopsia pulmonar, que en muchas ocasiones es inespecífica.

Los criterios diagnósticos fueron establecidos por la ARA (*American College of Rheumatology*) y se exponen en la Tabla V.

El tratamiento se basa en la administración de inmunosupresores y antiinflamatorios esteroideos, en dos etapas:

- **Fase activa de la enfermedad.** Ciclofosfamida 2 mg/kg/día (200 mg día máximo) + prednisona 0,5-1 mg/kg/día (80 mg día máximo), reduciendo estos últimos semanalmente hasta retirar en 8-12 meses. Tras 3-6 meses de la inducción de la remisión la ciclofosfamida se

debe cambiar por un inmunosupresor menos tóxico, como metotrexato o azatioprina.

- **Fase de mantenimiento.** Azatioprina (2 mg/kg/día) o metotrexato (0,3 mg/kg/semana), manteniéndolo al menos durante 12-24 meses tras la remisión.

Durante el tratamiento se debe considerar la profilaxis para *P. jiroveci* con trimetoprim sulfametoxazol 160/800 por vía oral 3 veces en semana, prevención de osteoporosis (calcio, vitamina D, bifosfonatos) y protección gástrica.

La supervivencia a 5 años es aproximadamente del 80%, obteniéndose la remisión en más del 75% de los pacientes. La causa más frecuente de muerte es la afectación renal.

Poliangitis microscópica

Es considerada por muchos autores como parte del espectro clínico de la granulomatosis de Wegener. Clínicamente se diferencia en que la afectación de la vía aérea superior es menos frecuente y en que puede afectar sólo al riñón. Es frecuente la afectación abdominal y la presencia de púrpura. Al igual que el Wegener, se asocia con ANCA, pero con patrón perinuclear (p-ANCA). No suelen formarse granulomas. El tratamiento de ambas entidades es similar.

Granulomatosis de Churg-Strauss

Es una vasculitis de arterias de pequeño y mediano calibre, con granulomatosis vascular y extravascular. Afecta predominantemente al pulmón y a la piel, pero puede ser generalizada. Suele aparecer

entre la 3ª y 4ª décadas de la vida, por igual en ambos sexos. La clínica se desarrolla en 3 fases:

- **Fase prodrómica:** asma (95%), siendo ésta de difícil control, enfermedad atópica y rinitis alérgica.
- **Fase eosinofílica:** aumento de eosinófilos en sangre periférica e infiltración de múltiples órganos, especialmente el pulmón y el tracto gastrointestinal (gastritis eosinofílica).
- **Fase vasculítica:** acompañada de síntomas constitucionales inespecíficos (fiebre, malestar general, astenia, pérdida de peso). Se afecta el sistema nervioso, normalmente en forma de mononeuritis múltiple (75%). La afectación renal es rara.

Los test de *laboratorio* son similares a los de la granulomatosis de Wegener, destacando la eosinofilia periférica y la presencia de ANCA, pero con un patrón perinuclear (p-ANCA).

Las manifestaciones radiológicas son muy diversas. Suelen aparecer infiltrados parcheados cambiantes y nódulos múltiples, que no se suelen cavitarse. En el 30% de las ocasiones aparece derrame pleural, que es un exudado rico en eosinófilos.

Los criterios diagnósticos de la ARA se detallan en la Tabla V.

El *tratamiento* se hace con prednisona a dosis de 0,5-1,5 mg/kg al día durante 6-12 semanas o hasta la desaparición completa de la enfermedad. Posteriormente se reducen de forma muy lenta por lo menos durante un año. Si no hay respuesta, se pueden asociar inmunosupresores, como la azatioprina o ciclofosfamida a la misma dosis que en la enfermedad de Wegener. El *pronóstico* es muy bueno, con una tasa de supervivencia de más del 70% a los 5 años.

Granulomatosis sarcoidea necrotizante

Es una enfermedad muy rara, considerada una variante de la sarcoidosis clásica, que cursa con vasculitis muy llamativa. La *radiografía de tórax* suele presentar múltiples nódulos, que pueden cavitarse, y adenopatías hiliares. En ocasiones puede verse una masa solitaria imitando un carcinoma o existir un derrame pleural. El curso de esta enfermedad es benigno. Tras *terapia* con corticoides y a veces de

forma espontánea, mejora la imagen radiológica, siendo rara la recaída a diferencia de otras vasculitis.

Neumonitis por hipersensibilidad

Etiología y epidemiología

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) o alveolitis alérgica extrínseca (AAE) es una enfermedad pulmonar de base inmunológica producida por una amplia variedad de antígenos que llegan al pulmón por vía inhalatoria, particularmente antígenos orgánicos y, excepcionalmente, inorgánicos (isocianatos, algunos metales) de procedencia muy diversa. Se han descrito más de 300 antígenos diferentes causantes de NH, siendo tres los orígenes principales de las fuentes antigénicas:

- Material orgánico humedecido: hierba segada, grano y forraje para el ganado (pulmón del granjero). Serrín de madera, bagazo de la caña de azúcar (bagazosis), destilerías de malta y cebada, esparto almacenado tras ser pasado por agua (estipatosis), corcho enmohecido (suberosis) y un largo etc.
- Material orgánico procedente de orina y plumas de aves, principalmente de palomas, pero también de periquitos y pavos (pulmón del cuidador de aves).
- Sistemas de acondicionamiento de aire contaminados con hongos, actinomicetos, bacterias o amebas (pulmón de los acondicionadores de aire).

La incidencia y prevaletia de la NH depende de muchos condicionantes: estación del año, condiciones geográficas, proximidad a ciertas industrias y otros, si bien es la frecuencia e intensidad de la exposición lo que determina el grado de enfermedad de los individuos. La NH es de difícil diagnóstico, pudiéndose confundir con infección viral o asma. El pulmón de granjero y el del cuidador de aves son probablemente las dos variedades de NH más conocidas en todo el mundo; en España la AAE más prevalente es la inducida por esparto o estipatosis.

Clínica

De forma clásica se admite que la enfermedad se puede presentar en tres formas: aguda, sub-

aguda y crónica en relación con la intensidad y frecuencia de exposición al agente causal.

- **Forma aguda.** Se produce tras inhalación esporádica pero intensa del antígeno. Los síntomas se producen al cabo de 4-6 horas de la inhalación y desaparecen en un periodo de 12 horas o en pocos días, si cesa la exposición, con recurrencias tras la reexposición. Los síntomas más comunes son malestar general, tos seca, disnea de grado variable sin sibilancias, fiebre que en algunos casos puede llegar a ser elevada, escalofríos y dolor torácico.
- **Forma subaguda.** Ocurre tras inhalación prolongada pero no masiva del agente causal. La clínica es más insidiosa, cursando con malestar general, astenia, pérdida de peso, tos seca (a veces también productiva), disnea, que puede llegar a ser severa e incluso requerir hospitalización. En la radiografía se aprecia la formación de granulomas.
- **Forma crónica.** Tanto las formas agudas como las subagudas pueden evolucionar en un porcentaje variable a la forma crónica si el paciente sigue teniendo contacto con el antígeno. Se caracteriza por una historia, en ausencia de episodios agudos, de tos, disnea, fatiga y pérdida de peso. En esta fase, se produce una fibrosis indistinguible de otras formas de fibrosis pulmonar. Esta forma de presentación puede evolucionar desfavorablemente llegando a precisar tratamiento con oxígeno, producir hipertensión pulmonar y fallecimiento del paciente por fallo respiratorio. Es este estadio la retirada de la exposición del agente causante sólo producirá una discreta mejoría sintomática.

Diagnóstico

El primer paso para hacer un correcto diagnóstico de NH será la sospecha clínica, con cuadros repetidos de síntomas respiratorios que se acompañan de afectación sistémica, con una historia de exposición.

Exploraciones complementarias

- **Radiología.** La radiología de tórax es insignificante en un gran porcentaje de los casos, sien-

do más sensible la TACAR. En la forma aguda de la enfermedad se observan opacidades en vidrio deslustrado y un patrón alveolar con infiltrados micronodulares difusos. En las etapas subagudas lo más típico es la presencia de nódulos centrolobulillares y el patrón en mosaico. La fase crónica se caracteriza por un patrón fibroso y pérdida de volumen con imagen en "panal de abeja". Los hallazgos son más evidentes en campos superiores, a diferencia de lo que ocurre en la fibrosis pulmonar idiopática.

- **Lavado broncoalveolar (LBA).** Es la herramienta más útil para el diagnóstico y manejo de la NH, con la búsqueda de marcadores relacionados con la actividad de la enfermedad. El perfil citológico consiste en un aumento del recuento total de células con un incremento llamativo de linfocitos (> 20%), siendo inespecífico pero de gran utilidad, ya que es infrecuente entre las entidades con las que se establece el diagnóstico diferencial. El cociente CD4+/CD8+ es inferior a 1, más bajo que en sujetos normales. El fenotipo característico es el CD3+/CD8+/CD56+/CD57+/CD10-.
- **Biopsia pulmonar.** Entre los hallazgos más frecuentes nos encontramos con granulomas no caseificantes mal definidos y de pequeño tamaño, infiltrados parcheados mononucleares en paredes alveolares e histiocitos grandes con citoplasma espumoso.
- **Función pulmonar.** Lo más habitual es un déficit restrictivo y una disminución de la DLCO, aunque en pacientes con la enfermedad muy avanzada podemos encontrar un patrón obstructivo. En un 70% de los pacientes puede existir hiperreactividad bronquial.
- **Inmunología.** La presencia de precipitinas habitualmente de tipo IgG indica que existe una exposición al antígeno, siendo una prueba sensible pero no específica.
- **Provocación bronquial específica.** De utilidad limitada debido a la falta de estandarización y dificultad de interpretar los resultados. Éstas deben realizarse bajo riguroso control, siendo preferible y más segura la provocación natu-

Tabla VI. Criterios diagnósticos de las alveolitis alérgica extrínseca

Criterios mayores

- Síntomas compatibles
- Evidencia de exposición antigénica apropiada (por historia, precipitinas)
- Hallazgos radiológicos compatibles
- Linfocitosis en el LBA
- Cambios patológicos compatibles
- Provocación bronquial específica positiva

Criterios menores

- Presencia de crepitantes en bases
- Disminución de la capacidad de difusión
- Hipoxemia arterial en reposo o tras ejercicio

ral en el ambiente sospechoso frente a la provocación en el laboratorio, donde se realiza la nebulización y la inhalación del extracto antigénico previo registro de la situación basal. Para determinar la respuesta respiratoria, se considerará una disminución de la FVC y del FEV1 igual o mayor al 15% de los valores basales, un incremento de la frecuencia respiratoria superior al 30% y presencia de estertores crepitantes y aparición de tos y disnea. Para determinar la respuesta sistémica se considerará una elevación de la temperatura igual o superior a 38 °C; un incremento de la frecuencia cardíaca superior al 30% y la aparición de síntomas sistémicos: artromialgias, escalofríos, quebrantamiento general. Se considera que ha aparecido una respuesta inicialmente positiva cuando al menos dos parámetros respiratorios y otros dos parámetros sistémicos han resultado positivos.

No hay ningún dato clínico o de laboratorio preciso en el NH, por lo que es necesario reunir una serie de datos para poder hacer un diagnóstico definitivo. La combinación de esta serie de datos nos lleva a contar con criterios diagnósticos que, si bien no son patognomónicos, la pueden sugerir. Schuyler y Cormier propusieron seis criterios mayores y tres menores de los que se precisan cuatro y dos, respectivamente, para confirmar la enfermedad (Tabla VI).

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico de la enfermedad es bueno si se reconoce en un estadio temprano y se elimina la exposición antigénica antes del desarrollo de lesiones radiológicas o limitación funcional. Una exposición prolongada de baja intensidad tiene peor pronóstico que la intermitente.

Medidas preventivas

La profilaxis es fundamental con evitación de la exposición antigénica siempre que ésta sea posible. La NH es considerada una enfermedad profesional en España, siendo importante la educación del personal, información y adopción de las medidas necesarias para minimizar la inhalación (filtros, mascarillas, sistemas de ventilación adecuados). Suele ser suficiente en la forma aguda de la enfermedad, aunque si existen síntomas importantes se debe instaurar un tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico

Para la forma subaguda y crónica. Los corticoides orales aceleran la mejoría pero no suelen ser necesarios tratamientos prolongados. Se inicia con dosis única de prednisona 0,5-1 mg/kg/día (60 mg máximo), que se mantiene durante 1-2 semanas y se baja de forma progresiva en 2-4 semanas hasta permanecer con 20 mg, que se mantendrán 2-3 meses.

Algunos autores han encontrado mejoría sintomática con el uso de corticoesteroides inhalados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Rodríguez E. Trastornos pulmonares por enfermedades sistémicas. En: Martín Escibano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldas J, eds. Medicina Respiratoria. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 1181-92.
2. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a trastornos del tejido conectivo. En: Ancochea Bermúdez J, De Miguel Díez J, eds. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Monografías Neumomadrid. Vol. XII. Madrid: Ergon; 2008. p. 61-74.
3. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. Clin Chest Med 2004; 25 (3): 549-59.
4. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. Semin Respir Care Med 2007; 28: 369-78.

5. Vasallo R, Thomas CF. Advances in the treatment of rheumatic interstitial lung diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16 (3): 186-91.
6. Fernández Fabrellas E, Cervera Juan A, Roselló E. Fibrosis pulmonar en colagenosis. En: Villasante C, ed. *Enfermedades Respiratorias*. Vol. II. Madrid: Grupo Aula Médica; 2002. p. 591-8.
7. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 580-600.
8. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl 32): 69S-80S.
9. Varga J. Prognosis and treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). En: Rose BD, ed. *Uptodate Waltham MA*. 2008.
10. Tanoue LT. Manifestaciones pulmonares de las colagenopatías vasculares. En: Fishman AP et al, eds. *Fishman. Manual de enfermedades pulmonares*. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2004. p. 426-44.
11. King TE Jr. Enfermedades pulmonares intersticiales. En: Kasper DL et al., eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. México: McGraw Hill-Interamericana; 2006. p. 1717-24.
12. Lobo Beristain JL, Tomás López I, Zorrilla Lorenzo V, Egea Santaolalla C. Vasculitis y hemorragias pulmonares. En: Carlos Villasante, ed. *Enfermedades respiratorias*. Madrid: Aula Médica; 2002. p. 549-58.
13. Langford CA. Pulmonary Vasculitis. *Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine* 2004; 25 (5): 451-3.
14. Frankel SK et al. Update in the Diagnosis and Management of Pulmonary Vasculitis. *Chest* 2006; 129: 452-65.
15. Manganelli P et al. Respiratory system involvement in systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (2 Suppl 41): S48-59.
16. Burns A. Pulmonary vasculitis. *Thorax* 1998; 53: 220-7.
17. Lee RW, D'Cruz DP. Novel therapies for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Drugs* 2008; 68 (6): 747-70.
18. Roca Torrent J, Ruiz Manzano J. Enfermedades vasculares del pulmón. En: Farreras, Rozman, eds. *Medicina Interna*. Madrid: Mosby-Doyma; 1995. p. 826-35.
19. Almonacid Sánchez C. Alveolitis alérgica extrínseca. En: Villasante C, ed. *Enfermedades respiratorias*. Madrid: Aula Médica; 2002. p. 971-80.
20. Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 401.
21. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. En: King TE, Schwarz MI, eds. *Interstitial Lung disease*, 4th ed. 2003. p. 452.
22. Agostini C et al. New aspects of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 378.
23. Salvaggio JE. Extrinsic allergic alveolitis (Hypersensitivity pneumonitis). *Clin Exper Allergy* 1997; 27: 18-25.

