

11231



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION FACULTAD DE MEDICINA

NEUMOPATIA INTERSTICIAL IDIOPATICA ESTUDIO DE 11 AÑOS

T E S I S

SECRETARIA DE SALUD PARA OBTENER EL TITULO DE HOSPITAL GENERAL DE MEXICO LA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGIA ORGANISMO DESCENTRALIZADO

P R E S E N T A :

DRA. PATRICIA EDITH AGUILAR DOMINGUEZ



DIRECCION DE CALIDAD

[Firma manuscrita]

MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR FRANCISCO NAVARRO REYNOSO
JEFE DEL SEVICIO DE NEUMOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DR. RAÚL CICERO SABIDO
ASESOR

CPNSULTOR DEL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.
PROFESOR TITULAR C. TC.

DR GABRIEL DE LA ESCOSURA ROMERO
COASESOR

PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE POSTGRADO EN NEUMOLOGÍA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Dedicatoria Especial

A mis padres que con ejemplo de vida me enseñaron la honestidad y el respeto a la vida

**Este trabajo fue realizado en el
Servicio de Neumología del Hospital
General de México OD.**

CONTENIDO

ANTECEDENTES

NEUMONÍA INTERSTICIAL IDIOPATICA

Clasificación

DIAGNOSTICO

BIOPSIA PULMONAR

LAVADO BRONCOALVEOLAR

TRATAMIENTO

PRONOSTICO

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

MATERIAL Y METODO

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIÓN

APÉNDICE

TABLA 1

TABLA 2

TABLA 3

TABLA 4

TABLA 5

TABLA 6

BIBLIOGRAFÍA

ANTECEDENTES

La Neumopatía Intersticial Idiopática muy probablemente obedece al desarrollo de procesos inflamatorios difusos de causa desconocida (1), que ocurre predominantemente en el intersticio y en las estructuras de soporte del parenquima pulmonar, presentando una evolución crónica.

En 1944, Hamman y Rich (2) fueron los primeros en describir esta enfermedad en cuatro pacientes, que en forma aguda y dominante provocó sus muertes en pocos meses. Histológicamente, se observó la presencia de una extensa fibrosis pulmonar y daño alveolar. Clínicamente, estos pacientes cursaron con insuficiencia respiratoria progresiva (3).

En 1965 Liebow et al (4) presentaron 18 casos de neumopatía intersticial usual; y en 1975, los primeros autores (5) presentaron la clasificación de neumopatía intersticial, dividiéndola en cinco categorías:

- 1.- Neumopatía Intersticial Usual
- 2.- Neumonía Intersticial Descamativa
- 3.- Neumonía Intersticial con Bronquiolitis Obliterante
- 4.- Neumonía Intersticial Linfoide, asociada a lesiones linfoproliferativas como linfocitos o hiperplasia del tejido linfoide,
- 5.- Neumonía Intersticial de células gigantes asociada a la inhalación de metales pesados.

Posteriormente Scadding et al (6) propusieron el termino de Alveolitis Fibrosante Criptogénica para denominar la fibrosis pulmonar de causa desconocida (este término es aún de uso común entre los británicos).

En 1971, en México Kuthy y Ponce de León (7) publicaron 46 casos de neumopatía intersticial idiopática, diagnosticados con biopsia pulmonar a cielo abierto. En 1975 se reportaron 80 casos más, con claro predominio en personas del sexo femenino (8).

Cano Valle et al en 1978 (9) publican una serie de 41 casos anotados según la clasificación de Liebow, siendo la neumopatía intersticial usual la más frecuente con un total de 31 casos.

Por la falta de correlación tanto patológica como clínica, existe cierta confusión en el empleo de la terminología. En 1998 Katzenstein (10) y colaboradores proponen una nueva clasificación, incluyendo una categoría denominada Neumonía Intersticial Inespecífica:

- I Neumonía Intersticial Usual
- II Neumonía Intersticial Descamativa o Enfermedad Pulmonar Intersticial con Bronquiolitis Respiratoria.
- III Neumonía Intersticial Aguda (Hamman – Rich)
- IV Neumonía Intersticial Inespecífica.

Esta clasificación mantiene en el esquema la neumonía intersticial usual y la descamativa de la clasificación original de Liebow y anota dos entidades nuevas: la neumonía intersticial aguda (Hamman y Rich) y la neumonía intersticial inespecífica (tabla I).

La Neumonía intersticial linfoide y de células gigantes son excluidas de esta clasificación, ya que actualmente se sabe son consecuencia secundaria a lesiones linfoproliferativas como linfomas linfocíticos o hiperplasia del tejido linfoide y a inhalación de metales pesados.

Las neumonías intersticiales con bronquiolitis obliterante tampoco aparecen dentro de la clasificación debido a que son predominantemente una anomalía intraluminal (más que una intersticial).

NEUMONÍA INTERSTICIAL IDIOPATICA

CLASIFICACION

I NEUMONIA INTERSTICIAL USUAL

La Neumonía Intersticial Usual (NIU) histológicamente tiene parches de fibrosis que coinciden con áreas de pulmón normales. Estas zonas se alteran con fibrosis intersticial, inflamación y cambios en panal de abeja (tabla 3), consistentes en el aumento de grosor del septo alveolar y la formación de parches por colagena eosinofílica que coinciden con la presencia de focos de fibroblastos y cicatrización con depósitos de colágena u otros cambio (tambien en panal de abeja).

La heterogeneidad temporal en los hallazgos histológicos es característico en el diagnóstico de la neumonía intersticial usual.

La inflamación es de grado moderado en áreas de depósito de colágena o cambios en panal de abeja, y existen principalmente linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. A su vez, la inflamación no es mas prominente en las etapas tempranas de la enfermedad. La acumulación de macrófagos alveolares es un hallazgo común y no específico de la neumopatía intersticial descamativa como una entidad temprana.

El cuadro clínico se presenta en pacientes adultos de mediana edad, con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (2 a 1).

Los principales síntomas son disnea y tos, que se presentan en forma insidiosa. Los síntomas sistémicos incluyen fiebre, malestar general, síntomas articulares y pérdida de peso.

En la exploración física la acropaquia y los crujiidos son comunes. En los exámenes de laboratorio puede haber aumento de la sedimentación globular, anticuerpos antinucleares, crioglobulinas y factor reumatoide sin la asociación con enfermedades de la colágena.

La radiografía de tórax y la tomografía axial computada de alta resolución demuestran la disminución de los volúmenes pulmonares y opacidades, nodulares o ambas, imagen en vidrio despulido e imagen en panal de abeja (15).

Las pruebas de funcionamiento respiratorio muestran un patrón restrictivo y la disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono.

El pronóstico de la neumopatía intersticial usual es pobre, tiene una mortalidad del 50 al 70%, con seis años de promedio desde que se establece el diagnóstico (3, 13).

II NEUMONIA INTERSTICIAL DESCAMATIVA o ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL CON BRONQUIOLITIS RESPIRATORIA

La segunda categoría corresponde a la neumopatía intersticial descamativa o enfermedad pulmonar intersticial con bronquiolitis respiratoria (NID-EPIBR)

El hallazgo más notable es el aumento de los macrófagos alveolares dentro del alveolo. Anteriormente se penso que representaba células epiteliales exfoliadas o descamadas, actualmente se acepta que no es así.

En el septo alveolar se encuentran depósitos de colágena con escaso infiltrado de celulas inflamatorias. Los de fibroblastos no estan presentes, tampoco los cambios de panal de abeja. Todos los cambios se realizan de forma uniforme.

La acumulación de macrófagos en la Neumonía Intersticial Descamativa frecuentemente se acentúa dentro de los espacios peribronquiales; cuando la acumulación de macrófagos esta confinada a esta área y existe limitación para los espacios aéreos más distales, el proceso es llamado Enfermedad Pulmonar con Bronquiolitis Respiratoria (EPIBR). La entidad con estas dos alteraciones se denota como NID-EPIBR.

Dentro de los bronquólos respiratorios se encuentran acumulaciones de macrófagos pigmentados, sin la presencia de la enfermedad intersticial de manera significativa.

Al parecer, ambas entidades NID y EPIBR representan diferentes aspectos de la misma enfermedad, la distinción histológica entre ambas lesiones es difícil. El termino de EPIBR es anatómicamente más correcto que el de NID, ya que histológicamente es más apropiado, además de que esta asociado al hábito de fumar.

El promedio de edad en la presencia de NID es de 45 años (10 años de diferencia con NIU, que es de 55); se presenta con mayor frecuencia en mujeres.

El paciente tiene presencia insidiosa de disnea y tos, en la mitad de los casos se presentan los dedos hipocráticos.

Las pruebas de funcionamiento respiratorio muestran un patrón restrictivo y disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, siendo ésta en grado menor al que se presenta en la NIU.

En la radiografía de tórax y en la TAC se encuentran imágenes en vidrio despulido, patrón reticular o nodular, o ambos; y en contraste con la NIU, no se encuentra imagen en panal de abeja al igual que en la TAC.

La NID tiene mejor pronóstico, encontrándose mayor respuesta a los esteroides en el 60% de los casos.

III NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA (HAMMAN- RICH)

La tercera categoría dentro de la clasificación de Katzenstein es la Neumonía Intersticial Aguda (NIA), que se distingue de las dos anteriores por la presencia de fibrosis intersticial difusa activa, proliferación de fibroblastos y miofibroblastos con mínimo depósito de colágena; refleja una reacción a la lesión pulmonar ocurrida varias semanas antes.

Existe también necrosis epitelial y colapso alveolar, presencia de remanentes de membrana hialina dentro de los espacios alveolar

Clínicamente existe un predominio por el sexo masculino, con un promedio de edad de 49 años. La presentación de ésta categoría es aguda, con disnea rápidamente progresiva que lleva a la falla respiratoria en todos los casos (Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto), fiebre y ataque general.

En la radiografía de tórax, se encuentran opacidades en los espacios aéreos de forma bilateral, que usualmente son difusos y con imagen en vidrio despulido.

El pronóstico es malo, con rango de entre 50 y 80% de mortalidad dentro de los primeros dos meses.

IV NEUMONIA INTERSTICIAL INESPECIFICA

La cuarta categoría es la Neumopatía Intersticial Inespecífica (NIU), que difiere de las otras por la presencia de inflamación y fibrosis de las paredes alveolares sin cambios más específicos, que indicarían NIU, NID o NIA.

El proceso puede ser en parches con áreas de pulmón no afectado, pero los cambios son menos uniformes, esto contrasta bruscamente con la heterogeneidad temporal de la NIU. Dentro de los espacios alveolares se encuentran un infiltrado inflamatorio crónico, con contenido de linfocitos y células plasmáticas.

En la mitad de los casos existe inflamación con poca o ninguna fibrosis. La densidad del infiltrado inflamatorio es lo que caracteriza a este tipo de Neumopatía Intersticial; que es considerablemente mayor a los demás categorías. Es rara la presencia de panal de abeja. Los focos de fibroblastos pueden estar presentes en algunos casos, pero no son numerosos.

El depósito de colágena intersticial puede estar presente, pero esto ocurre en un 10% de los casos. El proceso aparece inactivo; probablemente presenta áreas de cicatrización antigua, en forma de parches o difusa. Aunque la presencia de una extensa fibrosis sugiere una NIU, la uniformidad de los cambios y la carencia de fibrosis activa distingue fácilmente la NIU de la demás categorías.

El cuadro clínico que acompaña a la neumopía intersticial inespecífica difiere de las otras, por el pronóstico que es bueno en general, cerca de la mitad de los pacientes se recuperan completamente, y la otra mitad permanecen estables o mejoran. El pronóstico parecen depender de la extensión de la fibrosis. Estos pacientes tienen una buena respuesta a la terapia con esteroides. En algunos pacientes con enfermedad progresiva los cuales han sido tratados adicionalmente con ciclofosfamida o azatriopina no han presentado evidencia de beneficio (10, 17).

La diversa etiología y las condiciones clínicas se han asociado a este tipo como son la Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Polimiositis, Esclerodermia y síndrome de Sjögren entre otros.

DIAGNOSTICO

Para llegar al diagnóstico conviene seguir una serie de lineamientos según Reynolds (17 19 20), basados en la historia clínica del paciente y se clasifican en las siguientes categorías:

- 1) Historia ocupacional / ambiental
- 2) Parte de una enfermedad sistémica
- 3) Causa no obvia.

Es de gran importancia investigar la historia ocupacional, que puede ser causada por antígenos orgánicos, partículas inhaladas o reacciones a drogas. Una exposición prolongada puede ser oscura o remota en el tiempo, o en su caso considerada casual.

En el caso de que se trate de una exposición en el trabajo debe ser investigada meticulosamente, ya que en ocasiones, es necesario llegar hasta la biopsia pulmonar para el análisis de las partículas que el paciente estuvo expuesto; la revisión de una placa de tórax previa, es de gran ayuda en cualquiera de los casos, ya que nos permite evaluar el tiempo de inicio de la enfermedad, la evolución y el patrón radiológico de esta.

Excluyendo enfermedades específicas por medio de la práctica de exámenes de laboratorio y gabinete se podrá llegar al diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Dentro de los métodos de diagnóstico se encuentra la prueba con inhaladores que contienen la sustancia que el paciente estuvo expuesto, es un estudio controlado para reproducir los síntomas, ya establecido el cuadro clínico ya no será necesario la biopsia pulmonar, y se documentara el diagnóstico de Neumonitis por hipersensibilidad.

Existen algunas drogas que causan enfermedad pulmonar intersticial difusa y son frecuentemente sobre-estimadas, pero deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial. El oro y el metotrexate utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide puede causar por si mismo reacciones toxicas en el pulmón.

En el caso de que la enfermedad pulmonar intersticial difusa sea un componente de una enfermedad sistémica, esta puede ser diagnosticada fácilmente, o con un mínimo de pruebas de laboratorio. Por otra parte el carcinoma broncoalveolar, o la diseminación linfangítica del cáncer de mama pueden dar la imagen radiológica como un proceso intersticial.

Los pacientes con infecciones recurrentes o aquellos con episodios repetidos de neumonitis por aspiración secundaria a reflujo esofágico puede crear fibrosis pulmonar (21), la endoscopia y la medición del ph pueden ser requeridas.

La enfermedad pulmonar intersticial difusa es una manifestación frecuente de las enfermedades colágeno-vasculares, las pruebas serologicas y la tomografía axial de tórax de alta resolución son indispensables para documentar el diagnóstico. Los estudios invasivos tales como la broncoscopia y biopsia pulmonar, usualmente no son necesarios.

Por último la tercera categoría de causa no obvia comprende todos aquellos casos de etiología desconocida, y por lo tanto se necesitan pruebas diagnósticas mas invasivas. En esta categoría se encuentran el síndrome renal-pulmonar, sarcoidosis entre otros.

La tele de tórax puede ser normal en el 10% de los casos confirmados con biopsia pulmonar a cielo abierto, pero al evolucionar la enfermedad siempre proporciona datos de enfermedad intersticial (22).

La tomografía axial de alta resolución de tórax (23) es de gran utilidad para el diagnóstico y evaluación de la actividad de enfermedades parenquimatosas. Es de gran utilidad para examinar el parénquima pulmonar tanto en imagen en vidrio despulido que histológicamente es compatible con reacción celular, así la apariencia retículo-nodular muestra mayor avance en la enfermedad y menos áreas de fibrosis. La tomografía axial de alta resolución sin embargo puede ser normal hasta en un 12 % de los casos confirmados por biopsia pulmonar

BIOPSIA PULMONAR

En una tercera parte de los pacientes es requerida una muestra de tejido pulmonar, y es necesaria en los casos en quienes no es definido la exposición al medio ambiente o en la enfermedad sistémica que frecuentemente involucra al pulmón. En todos los casos es necesaria una muestra representativa de tejido pulmonar para definir histológicamente el diagnóstico y el estadio de la enfermedad (10 17).

La biopsia transbronquial tomada durante la broncoscopia es un método seguro (24) pero tiene el inconveniente de obtener muestras pequeñas y solo se obtiene el diagnóstico en el 25% de los pacientes. Por lo que es necesario la biopsia pulmonar a cielo abierto.

La toracoscopia video-asistida es un procedimiento que tiene una disminucion en la morbilidad y en el tiempo de estancia intrahospitalaria, ademas de disminuir las complicaciones posteriores al procedimiento, obtiene un volumen de tejido pulmonar comparable con la toma de biopsia por toracotomia. Pero existe el inconveniente que el procedimiento puede tardar mas que la toracotomia..

En caso de que no se realice la biopsia pulmonar por cualquier razon, se puede administrar un ensayo de tratamiento con esteroides orales, y en caso de no existir mejoría se procedera a realizar la biopsia pulmonar a cielo abierto.

LAVADO BRONCOALVEOLAR

Se puede realizar sin complicaciones el lavado broncoalveolar durante la broncoscopia en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa. El perfil celular del lavado broncoalveolar puede servir para inferir de que exista alveolitis en ciertas formas de enfermedad pulmonar intersticial, como la sarcoidosis y la neumonitis por hipersensibilidad (25).

En algunos casos el analisis del lavado broncoalveolar puede obviar la necesidad de realizar biopsia pulmonar como en la proteinosis alveolar o en la neumonitis por hipersensibilidad. El analisis del lavado broncoalveolar no es muy util para evaluar la actividad de la enfermedad o monitorear la progresion de la enfermedad (17).

TRATAMIENTO

La mayoría de las formas de enfermedad pulmonar intersticial difusa, no remiten y existen a lo largo de la enfermedad periodos de exacerbación dentro de una enfermedad crónica.

La neumonía intersticial descamativa puede resolverse espontáneamente no así como en los casos de la neumonía intersticial usual.

La calidad de vida de los pacientes con neumonía intersticial idiopática puede ser pobre en general. El tratamiento esta lejos de ser satisfactorio, en ocasiones no es fácil conservar estables a los pacientes.

Según Reynolds (17) la terapia incluye tres areas que deben ser manejadas simultáneamente:

- 1) Drogas anti-inflamatorias o inmunosupresoras en los procesos inmunológicos tisulares.
- 2) Apoyo auxiliar en los síntomas en general o complicaciones de los organos-específicos
- 3) Monitoreo de la respuesta al tratamiento.

Para los pacientes con fibrosis pulmonar idiopatica se recomienda un ensayo de terapia anti-inflamatoria basada en los conceptos siguientes.

- 1) Extensa y severa alveolitis, y fibrosis mostrada en las imágenes en vidrio despulido y en el patron retículo-nodular en la tomografía axial de tórax de alta resolución o encontradas en la biopsia pulmonar.
- 2) Síntomas que reflejan enfermedad (tos y disnea).
- 3) Pruebas de funcionamiento pulmonar anormales

En los pacientes que presentan cambios avanzados como la enfermedad fibroquística que nunca han recibido ningún tratamiento un ensayo puede ser aconsejado aunque una mejoría significativa no es probable.

En la extensa revisión de Reynolds (17) propone que los pacientes con neumopatía intersticial idiopática se dividan en mayores y menores de 60 años, ya que los pacientes mayores de 60 años presentan algunas limitaciones terapéuticas, como el trasplante pulmonar o el uso de corticoides por la razón de que causan osteoporosis. Además de que en este grupo de pacientes existe la mayor la probabilidad de enfermedades concomitantes como la diabetes mellitus tipo II o la enfermedad cardiovascular.

Para los pacientes menores de 60 años el proceso de enfermedad puede ser reciente y la expectativa de vida puede ser buena. Esta indicado elaborar un tratamiento agresivo, estableciendo un diagnóstico definitivo como en el caso de enfermedades de la colágena o vasculitis que son muy frecuentes en gente joven.

La reversibilidad de la alveolitis con terapia anti-inflamatoria es lo mas importante del tratamiento corroborado por la disminución de las imágenes en vidrio despulido en la tomografía axial de tórax de alta resolución y en la biopsia pulmonar.

El programa de trasplante de pulmón debería ser considerada tempranamente, sobre la base de que se trata de una enfermedad progresiva, o si la terapia inicial no es efectiva. Una vez aceptado el paciente en la lista de trasplante pulmonar, puede esperar hasta dos años o mas, y por lo tanto el tratamiento a largo plazo de inmunosupresión permanece siendo el principal manejo. En esta situación el usos de altas dosis de esteroides esta indicado, y se agregan citotóxicos, como la ciclofosfamida (17,26).

La prednisona oral es usualmente prescrita a grandes dosis de 1mg/Kg/día por 8 semanas. Si la mejoría es evidente la dosis puede ser suspendida paulatinamente en unos meses y mantener unos niveles de 0.25 mg/kg., durante el intervalo de la disminución de la dosis es recomendado la administración en dosis alternas, para reducir efectos colaterales y aun mantener efectos anti-inflamatorios.

Los corticoides orales son administrados por lo menos 6 meses y frecuentemente por espacio de un año. Cuando los parámetros de la función pulmonar y la evaluación de la disnea indican que el paciente no tiene buena respuesta al tratamiento y las condiciones clínicas del paciente se deterioran mientras reciben esteroides, se pueden administrar ciclofosfamida preferentemente que la azatriopina, aunque esta ultima tambien es administrada. Sin embargo lo resultados no han sido alentadores para ninguna de estas dos ultimas drogas (17)

Alternativamente el tratamiento quincenal de ciclofosfamida intravenoso es recomendada en la mayoría de los pacientes siempre y cuando previamente tengan un ensayo previo como mínimo de 6 meses de esteroides y el paciente no tenga mejoría (17,27).

La ciclofosfamida disminuye la alveolitis neutrofilica identificada por el análisis del lavado bronquioloalveolar en un 15 a 20% de la cuenta celular de neutrófilos, dentro de los primeros 3 meses de tratamiento oral con ciclofosfamida a una dosis recomendada 1.5mg/Kgr/dia, pero no se ha visto mejoría en las pruebas de funcionamiento respiratorio.

Para los pacientes mayores de 60 años el tratamiento debe estar encaminado en mantener al paciente en máxima funcionalidad con los mínimos efectos secundarios.

Como la terapia anti-inflamatoria, una droga efectiva pero menos potente es la colchicina la cual actúa inhibiendo la migración de los granulocitos. Esta droga es bien establecida para el tratamiento de los pacientes con gota. Además de que inhibe la liberación de los macrófagos alveolares, de fibronectina y el factor de crecimiento derivados de los macrófagos (28) e inhibe la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de la colágena .

Douglas (29) comparó la prednisona y a la colchicina como terapia única inicial, en los pacientes con neumopatía intersticial usual y concluyó que la colchicina fue una alternativa satisfactoria, al igual que con la terapia con prednisona, no hubo diferencia en las pruebas de funcionamiento respiratorio y tampoco no hubo diferencia en el progreso de la enfermedad entre los dos grupos de pacientes.

La dosis de colchicina recomendada es de 0.6 mg/día , la cual parece estabilizar o mejorar los síntomas de la función pulmonar, en algunos pacientes con fibrosis intersticial difusa, pero a una dosis de 1.2 mg/día el paciente puede presentar diarrea, pero al disminuir la dosis mejora o desaparece.

La terapia puede continuar por largos períodos de tiempo si esta parece ser útil. En caso de que posterior a 6 meses de tratamiento con colchicina, el paciente no tiene una mejoría evidente, se pueden dar dosis de 20 mg / día.

Si son presentes síntomas de obstrucción de la vía aérea y tos se pueden administrar esteroides inhalados a dosis convencionales. Después de varios meses de la administración de esteroides orales se puede dar en días alternos para disminuir los efectos secundarios.

Así una pequeña pero permanente y adecuada dosis anti-inflamatoria de corticoides orales unida con dosis inhaladas, resulta ser una combinación con resultados satisfactorios con un mínimo de efectos colaterales en algunos pacientes ancianos.

La tos es frecuentemente un problema en el manejo de estos pacientes, los supresores como la codeína incluso no siempre son efectivos. Ocasionalmente terapia mas agresiva con opiaceos inhalados o anestésicos locales son necesarios (30).

Actualmente la cuenta celular del lavado bronquioloalveolar o el gamagrama con galio que son utilizados para identificar a los pacientes que están respondiendo a el tratamiento, no son del todo satisfactorios.

Para el seguimiento la tomografía axial de alta resolución, ha sido de gran ayuda ya que además de no ser ínvasivos proporciona imágenes muy nítidas del parénquima pulmonar.

Existe una mejoría transitoria en los pacientes posterior a la administración de los primeros seis meses de esteroides por vía oral, pero en muchos pacientes esta mejoría clínica y por pruebas de laboratorio y gabinete, desafortunadamente solo dura unos meses, y posteriormente se van deteriorando la función con el tiempo.

Para evaluar la progresión de la enfermedad es necesario una serie de pruebas que pueden aportar una información muy valiosa para evaluar el estado del paciente, como las pruebas de funcionamiento respiratorio, la tomografía axial de alta resolución, la velocidad de sedimentación globular, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, capacidad de difusión de monóxido de carbono, desaturación de O₂ al ejercicio, gasometría arterial con y sin aporte de O₂, entre otras nos ayuda a evaluar las condiciones actuales del paciente y normar conducta a seguir.

PRONOSTICO

La neumopatía intersticial idiopática, es una enfermedad crónica, generalmente agresiva y progresiva; presenta una expectativa de vida de cinco años en promedio (18), se ha encontrado una morbi-morbilidad en aumento. El riesgo de morir va asociado al sexo masculino, con edad mayor de 65 años y al hecho de vivir en zonas industrializadas.

Se ha sugerido que el aumento de los neutrófilos y eosinófilos en el lavado bronquioloalveolar, se asocia una mayor probabilidad de progresar hacia un pulmón terminal, que condiciona una pobre respuesta al tratamiento inmunosupresor, (11, 16), pero el incremento en la concentración de linfócitos parece relacionarse directamente en una mejor respuesta al tratamiento. Selman sugiere que el pronóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas esta directamente relacionado con el grado de fibrosis pulmonar y la consecuente destrucción del parenquima, por lo tanto a mayor fibrosis menor calidad de vida (12)

Además del deterioro funcional respiratorio, muchos de estos pacientes presentan una variedad de complicaciones graves asociadas a la enfermedad y a la terapia agresiva inmunosupresora.

En relación a extensión de la fibrosis y la hipertensión. La terapeutica debe orientarse a prevenir la fibrosis, o a inhibirla, el empleo de interferon alfa-1b y de pirfenidona son promisoras (32).

Las principales causas de muerte dependen de 1) Progresión de la fibrosis pulmonar y de la insuficiencia respiratoria con el desarrollo secundario de hipertensión arterial pulmonar y cor pulmonale. 2) Enfermedad cardiovascular incluyendo isquemia del miocardio e insuficiencia ventricular izquierda. 3) Carcinoma Broncogénico. 4) Embolismo pulmonar. 5) Infección pulmonar favorecida por el uso de esteroides y agentes citotóxico (3).

El cancer pulmonar se ha presentado en el 10% de los pacientes con neumopatía intersticial idiopática (12), las estirpes mas frecuentes con el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma. En la mayoría de los casos, las neoplasias se encuentran en las áreas perifericas del pulmón, estrechamente relacionadas con áreas con lesiones quísticas de panalización.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Se define como una enfermedad inflamatoria difusa del parenquima pulmonar provocada por la inhalación repetida de partículas orgánicas, que afectan a los alvéolos y al espacio intersticial (3).

Este tipo de neumopatía no esta incluida dentro de la categoría de la neumopatía intersticial idiopática ya que es secundaria a la exposición de antígenos aviares entre otros, tiene la característica que en etapas terminales presenta pulmón fibrótico al igual que en las neumopatías intersticiales idiopáticas y además comparte aspectos clínicos y radiológicos, por lo que se considera debe de efectuarse un diagnóstico diferencial entre ambos.

En la neumonitis por hipersensibilidad la respuesta inflamatoria esta mediada principalmente por linfocitos T sin embargo la formación de complejos inmunes puede participar en los cuadros agudos.

Es importante destacar que esto no ocurre en los sujetos no atópicos.

La inhalación de partículas orgánicas menores de 3 micras permite que se depositen en los bronquios terminales y en los alvéolos, parece ser que los macrófagos alveolares tiene cierta dificultad para ingerirlas, así como su capacidad de activación de la vía alterna del complemento.

En México la forma más común de neumonitis por hipersensibilidad, es la inducido por la inhalación de proteínas aviares en especial palomas y pichones (12), aunque la enfermedad se puede presentar por exposición a pericos y otras aves domésticas.

Durante su contacto con aves los pacientes se sensibilizan creando anticuerpos específicos contra proteínas de plumas de plumas y excretas de las aves.

El cuadro clínico puede presentarse en forma aguda o crónica, la forma aguda a su vez puede ser progresiva e intermitente, con mejoría espontánea después de evitar la exposición al antígeno, o aguda progresiva que requiere la administración de esteroides con evolución variable.

Las principales manifestaciones de las formas crónicas es la presentación de disnea progresiva, fatigabilidad fácil, tos con expectoración mucosa, hiporexia, y baja de peso, a la exploración física se encuentra hipocratismo digital, datos de cor pulmonale crónico, e insuficiencia respiratoria. En la teleradiografía de tórax se encuentra patrón reticular o nodular, y en la forma progresiva se aprecian zonas quísticas (panal de abeja). En la tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución se encuentra aumento difuso de la densidad del parénquima (vidrio despulido) y nódulos pequeños.

Se ha sugerido de las imágenes tomográficas pueden reflejar los cambios morfológicos encontrados en la biopsia pulmonar, la imagen en vidrio despulido representa una disminución del contenido del aire en el parénquima pulmonar sin obliteración total de los alvéolos, coincide con la presencia de granulomas y con llenados de los espacios alveolares por líquidos y células inflamatorias.

Las opacidades en parches de los espacios aéreos refleja la presencia de neumonitis intersticial, bronquiolitis y granulomas, y las opacidades lineales irregulares corresponden a áreas de fibrosis.

El gamagrama con Galio 67 muestra inflamación aguda, es de gran utilidad en la evolución de la enfermedad. Las pruebas de funcionamiento respiratorio se encuentran con patrón restrictivo por la reducción de los volúmenes pulmonares que se refleja en una disminución de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total, así como una distensibilidad pulmonar.

Existe una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, la cual es de valor predictivo de la desaturación de O₂ durante el ejercicio, que se ve reflejado en un incremento del gradiente alveolo arterial de oxígeno. La PaO₂ se encuentra generalmente dentro de los límites normales.

En las pruebas hemodinámicas se puede encontrar hipertensión arterial pulmonar. Por lo expuesto con anterioridad, se revisaron de manera retrospectiva expedientes de pacientes con probabilidad diagnóstica de neumopatía intersticial; que fue confirmada por biopsia a cielo abierto en el Servicio de Neumología del Hospital General de México, con el objeto de conocer la frecuencia de las distintas categorías de la neumopatía intersticial idiopática según Liebow y Katzenstein.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de Neumopatía Intersticial Idiopática y de alveolitis alérgica extrínseca.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas de 15 a 76 años, en los que se realizó el diagnóstico a través de biopsia a cielo abierto durante el periodo de junio de 1987 a septiembre de 1998.

Se determinó el tiempo de inicio de sintomatología como disnea tos; y se registraron antecedentes de hábito tabáquico.

Se excluyeron todos aquellos pacientes, que aún teniendo datos clínicos y funcionales de neumopatía intersticial, no fueron sometidos a biopsia pulmonar por diversas razones.

Los hallazgos histológicos se clasificaron según Liebow, y posteriormente, según la clasificación según Katzenstein (10), y el grado de clasificación de Edwards (14), Se determinó desviación estándar, promedio y mediana para el tiempo de inicio de sintomatología con respecto al diagnóstico.

RESULTADOS

Se estudiaron 133 pacientes con el diagnóstico de Neumopatía Intersticial, de estos, 84 fueron Neumopatía Intersticial Idiopática, 44 correspondieron a Alveolitis Alérgica Extrínseca.

La distribución de los tipos histológicos fue:

- Neumopatía Intersticial de tipo Usual: 84 casos (63.1%).
- Neumopatía Intersticial Descamativa: 2 casos (1.5%).
- Neumopatía Intersticial Linfoide: 3 casos (2.2%).
- Alveolitis Alérgica Extrínseca: 44 casos (35%).

Tabla 4.

Hubo un franco predominio por el sexo femenino con 115 casos por 18 casos del sexo masculino.

El promedio de edad para cada tipo histológico fue de: El promedio para Neumopatía Intersticial Usual fue de 48.5+-13.1 años; para Neumopatía Intersticial Descamativa es de 38.5 +-9.1%; de 49.6 +-6.1 años para Neumopatía Intersticial Linfoide y de 45.3+-14 años para Alveolitis Alérgica Extrínseca.

El síntoma más común fue la tos con 132 casos (99.25%), seguido por disnea con 129 casos (96.9%).

Un signo frecuente fue la presencia de cianosis en 54 pacientes (40.6%). La mediana del tiempo fue de 12 meses, con un rango de 1 a 260 meses.

En 37 pacientes se encontró el hábito del tabaquismo(27.8%), en 15 pacientes (11.28%) se encontró enfermedad de la colágena.

En los ultimos 50 pacientes, se reportó el grado de hipertensión arterial pulmonar: 15 pacientes (30%) tuvieron grado 1, 20 casos (56%) grado II, 6 pacientes (12%) grado III, y un caso (2 %) grado IV, TABLA 5.

Se cuantificó el numero total de pacientes internados de 1987 a 1998 por cualquier patología y se cuantifico los pacientes que fueron diagnosticados como nuevos casos de neumopatía intersticial idiopatica por medio de biopsia pulmonar a cielo abierto, lo cual no muestra ninguna tendencia de incremento significativo por año. TABLA 6

DISCUSIÓN

En esta revisión encontramos que la Neumopatía Intersticial Usual fue la más frecuente con 84 pacientes, lo que coincide con otras series publicadas (7, 8, 9). Hubo claro predominio del sexo femenino, esto difiere ampliamente de otros autores que presentan mayor frecuencia en el sexo masculino, lo cual no ocurre en ésta serie, ni en las presentadas por los doctores Kuthy y Ponce de León (8), y Cano Valle (9); realizadas en 1975 y 1978 respectivamente, en el Servicio de Neumología del Hospital General de México.

En cuanto al promedio de edad, se encontró que la Neumopatía Intersticial Descamativa tuvo el menor promedio con 38.5 años.

Es importante señalar, que ésta serie de pacientes aún esta clasificada según Liebow; y que es de gran importancia clínica y para un mejor pronóstico que se clasifiquen según Katzstein, ya que esta clasificación ofrece una mayor precisión en el diagnóstico de la Neumopatía Intersticial Idiopática tanto clínica como histológicamente.

Se encontró que la Neumopatía Intersticial es un padecimiento relativamente común, tanto en consulta como en hospitalización, con una evolución tórpida; lo que hace de suma importancia el diagnóstico temprano de ésta.

En los pacientes que se encuentran en fase inflamatoria, con la administración de esteroides en forma regular logran una estabilidad más prolongada. En algunos pacientes, sobre todo en casos de Neumopatías Intersticiales Descamativas e Inespecíficas, el curso tiene un mejor pronóstico.

Se encuentra una gran discusión sobre la administración de ciclofosfamida en los pacientes con neumopatía intersticial idiopática ya que el tratamiento puede ser muy agresivo para algunos pacientes. Reynolds (17) que el tratamiento de inicio son los corticoides orales por lo menos durante 6 meses y frecuentemente por un año, y siempre y cuando los parámetros de la función y la evaluación de la disnea indican que el paciente no tiene buena respuesta al tratamiento y las condiciones clínicas del paciente lo permiten se podrá administrar un ciclo de ciclofosfamida con los parámetros de laboratorio de control bien establecidos.

Es importante considerar el beneficio de la biopsia pulmonar en los casos de pacientes mayores de 60 años ya que en la mayoría presentan enfermedades concomitantes como Diabetes Mellitus o enfermedad cardiovascular y el beneficio de la biopsia es controvertida ya que con la tomografía axial de alta resolución nos puede brindar una gran información, además por otra parte se debe considerar la alternativa terapéutica de la administración de colchicina ya que con dosis adecuadas tiene un buen efecto anti-inflamatorio sin tantos efectos secundarios como los tiene la administración crónica de esteroides.

Es interesante el hecho que en la población estudiada la mayor frecuencia fue del sexo femenino en un 84% de la muestra y que las series de otros países muestran que en el sexo masculino es más frecuente, lo que amerita estudios posteriores.

Actualmente en relación a la extensión de la fibrosis y la hipertensión, la terapéutica debe orientarse a prevenir la fibrosis, o a inhibirla, el empleo de interferon alfa-1b y perfenidona son promisorios (32).

CONCLUSIONES

I En esta revisión se encontró que la Neumopatía Intersticial Usual fue la más frecuente, con 84 pacientes (63.15%).

II Hubo un claro predominio por el sexo femenino, 115 casos por 18 casos en el sexo masculino

III Es de gran importancia realizar un diagnóstico temprano, ya que en la fase inflamatoria el paciente tiene mayor probabilidad de mejoría.

IV Es importante unificar criterios en la clasificación de la Neumopatía Intersticial Idiopática, ya que ha existido por años una confusión al respecto. La clasificación de Katzstein es de fácil comprensión, además de que establece con precisión el diagnóstico diferencial.

V Obteniendo el diagnóstico definitivo por medio de biopsia pulmonar a cielo abierto bajo la clasificación de Katzstein se puede brindar un tratamiento mas específico.

VI El pronóstico es fatal aunque en un plazo variable

APENDICE

TABLA 1: Clasificación de la Neumopatía Intersticial Idiopática

TABLA 2 : Hallazgos Clínicos de la Neumopatía Intersticial Idiopática.

TABLA 3 : Hallazgos Patológicos de las Neumonías Intersticiales Idiopática.

TABLA 4 : Frecuencia de tipo Histológico
Neumopatía Intersticial Difusa 133 casos.

TABLA 5 : Hipertensión Arterial Pulmonar en pacientes con Neumopatía
Intersticial en 50 casos.

TABLA 6 : Pacientes Hospitalizados en el lapso 1987-1998

TABLA 1
Clasificación de la Neumopatía Intersticial Idiopática

Katzenstein 1998 (10)	Liebow 1975 (5)
Neumonía Intersticial Usual (NIU)	Clásica Usual
Neumonía Intersticial Descamativa o Enfermedad Pulmonar Intersticial con Bronquiolitis Respiratoria (NID /EPIBR)	Descamativa
Neumonía Intersticial Aguda (NIA) Hamman- Rich	
	Clásica con Bronquiolitis Obliterante
Neumonía Intersticial Inespecífica	
	Linfoide
	Células Gigantes

(10) Katzenstein Al, Myers J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Relevance of Pathologic classification. Am J. Respir Crit Care Med 1998; 157,1301-1315.

TABLA 2
Hallazgos Clínicos de la Neumopatía Intersticial Idiopática

HALLAZGOS	NIU	NID	EPIBR	NIA	NII
Promedio de edad	57	42	36	49	49
Frecuencia en niños	NO	RARA	NO	RARA	OCASIONAL
Presentación	Insidiosa	Insidiosa	Insidiosa	Aguda	Subaguda Insidiosa
Mortalidad	5 a 6 años	12 años	-	1 a 2 meses	13 años
Respuesta a esteroides	Pobre	Buena	Buena	Pobre	Buena
Posible completa recuperación	No	Si	Si	No	No

(10)Katzstein Al, Myers J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Relevance of Pathologic classification. Am J. Respir Crit Med 1998;157,1301-1315.

ABREVIATURAS: NIU Neumonía Intersticial Usual; NID Neumopatía Intersticial Descamativa; EPIBR Enfermedad Pulmonar Intersticial con Bronquiolitis Respiratoria; NIA Neumonía Intersticial Aguda (Hamman -Rich);, NII Neumonía Intersticial Inespecífica.

TABLA 3
Hallazgos patológicos de las Neumonías Intersticiales Idiopáticas

HALLAZGOS	NIU	NID/EPIBR	NIA	NINE
Apariencia Temporal	Variable	Uniforme	Uniforme	Uniforme
Inflamación Intersticial	Escasa	Escasa	Escasa	Usualmente predominante
Colágena		difusa NID	NO	Variable difusa
Fibrosis		Focal EPIBR		
Proliferación de Fibroblastos	Focos de fibroblastos ++++	NO	Difusa	Ocasional
Panal de abeja	SI	NO	NO	Ocasional parches
BOOP *	NO	NO	NO	Raro
Macrófagos alveolares	Ocasional	Difusa NID	NO	Ocasional parches
Membrana Hialina	NO	NO	Ocasional	NO

TABLA 4
Frecuencia por tipo Histológico
Neumopatía Intersticial Difusa 133 casos.

TIPO HISTOLÓGICO	Número de casos
Neumopatía Intersticial Usual	84
Neumopatía Intersticial Descamativa	2
Neumopatía Intersticial Linfoide	3
Alveolitis Alérgica Extrínseca	44
TOTAL	<hr style="width: 10%; margin-left: auto; margin-right: 0;"/> 133 casos

Unidad de Neumología del Hospital General de México SSA. De junio de 1987 a septiembre de 1998.

TABLA 5

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con Neumopatía Intersticial en 50 casos.

GRADO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE
GRADO I	15 (30%)
GRADO II	28(56%)
GRADO III	6(12%)
GRADO IV	1(2%)

De acuerdo a los criterios de Edwards

(14) Edwards EW: The Pathology of secondary Pulmonary hipertension in Fishman AP (Edition), The Pulmonary Circulation : Normal and abnormal. Philadelphia University of Pennsylvania Press, 1990.pp 329.342.

TABLA 6

PACIENTES HOSPITALIZADOS DE 1987-1998

AÑO	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	CON DIAGNOSTICO CLINICO DE NID	COMPROBADOS CON BIOPSIA PULMONAR
1987	556	84	640	37	10
1988	449	60	509	44	10
1989	543	119	662	39	13
1990	576	105	681	46	14
1991	322	67	389	40	7
1992	577	88	665	43	11
1993	513	123	636	53	14
1994	740	113	853	47	9
1995	620	121	741	55	12
1996	683	296	979	35	8
1997	746	261	1007	51	19
1998	522	126	648	27	6
TOTAL	6847	1536	8410	517	133

TOTAL DE CASOS 8410 (100%)

CON DIAGNOSTICO CLINICO DE NID 517 (6.1%)

CASOS CON NID 517 (100%) COMPROBADOS CON BIOPSIA 133 (25.7%)

HOMBRES 18 (13.5%)
MUJERES 115 (86.4%)

Tabla 6: Muestra el número total de pacientes hospitalizados por neumopatía, de 1987 a 1998 correlacionados con los nuevos casos diagnósticos clínicamente con neumopatía intersticial, corroborados con biopsia pulmonar a cielo abierto por año.

Fuente: Pabellón de Neumología del Hospital General de México.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Katzenstein AI, Askin F, Idiopathic Interstitial Pneumonia/ Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Surgical Pathology of non-neoplastic Lung Disease. Edit WB. Saunders Company. 1990; 58-93.
- 2.- Hamman L ., Rich AR: Acute diffuse Interstitial fibrosis of the lungs. Bull. John Hopkins Hospital. 74:177-212,1994.
- 3.- Selman M. Neumopatías Intersticiales Difusas. Editorial Médica Panamericana. 1995 ; 89-105.
- 4.- Liebow AA, Steer A., Billingsley JG. Desquamative Interstitial Pneumonia. Prog. Respir.Res. 1970; 12-16.
- 5.- Liebow M. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. Prog. Respir. Res. 1975; 8:1.
- 6.- Scadding JG. Fibrosing Alveolitis. Brit. Med. J. 1964; 68.
- 7.- Kuthy Porter, Ponce de león H. La problemática de la fibrosis pulmonar intersticial difusa. Gaceta Médica de México, 1975; Vol. 110; 127-140.
- 8.- Kuthy Porter J., Ponce de león. Fibrosis Pulmonar Intersticial y Difusa. Prensa Médica Mexicana. 1971; 1-2: 47-59.
- 9.- Cano Valle F; Enfermedades Intersticiales del pulmón. Revista Médica del Hospital General. 1978; Vol.XLI; 9-10:367-379.

10.- Katzenstein AL., Myers J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical relevance of pathology classification. Am J. respir. Crit. Care. Med. 1998, 157, 1305-1515.

11.- Katzenstein AL., Fiorelli Non-Specific interstitial pneumonia/ fibrosis; Histological patters and clinical significance. Am J Surg.Pathol 1994;136-147.

12.- Watters Lc. Schawars MI Idiopathic pulmonary fibrosis: Pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. Am Rev Respir. Dis. 1987; 135;696-701.

13.- Crystal RG, Interstitial lung disease of unknown cause: Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. N. Engl. J Med. 1984; 310: 154-159.

14.- Edwards EW: The pathology of secondary pulmonary hypertension in fishman AP (editorial), The pulmonary circulation: Normal and abnormal. Philadelphia University of Pennsylvania Press. 1990. Pp 329-322.

15.- Bois Rm. Diffuse lung disease: An approach to management. Brit.Med J. 1994; 309: 175-181.

16.- Marjolein D., A. Computer program using Balf Analisis results as diagnostic tool in interstitial lung disease. Am J. Respir Crit. Care. Med. 1996; Vol 294:736-747.

17.- Reynolds HY. Diagnostic and Management Strategies for difusse interstitial lung disease. Chest 1998;113:192-202.

18.- BJORAKER J. Pronostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J. Respir Crit Care Med 1889: 157: 199-205.

19.-Reynolds HY. Hypersensitivity pneumonitis. In: Fulmer JD, ed. Clinics in chest medicine (vol 3). Philadelphia: WB Saunders, 1982; 503-19.

20.- Reynolds HY. Immunologic concepts relating to the pathogenesis of diffuse interstitial lung disease. Trans Am Clin Climatol Assoc 1980; 91:16-31.

21.- Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease. JAMA 1996; 276:983-88.

22.- Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA, et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. N Engl J Med 1978; 298:934-39

23.- Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, et al. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy: a prospective study. Chest 1995; 108:109-15.

24.- Levin DC, Wicks A B, Ellis JH Jr. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope. Am Rev Respir Dis 1974; 110:4-12.

25.- Semenzato G, Chilosi M, Ossi E, et al. Safety of fiberoptic bronchoalveolar lavage and lung histology: comparative analysis of inflammatory and immunocompetent cells in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. Am Rev Respir Dis 1985; 132:400-4.

26.- Lynch JP, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacology for pulmonary disorders. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:395-420

27.- Baughman RP, Lower EE. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 1992; 102:1090-94.

28.- Entizian P , Schlaak M, Seitzer U, et al, Anti-inflammatory and antifibrotic properties of colchicines: implications for idiopathic pulmonary fibrosis. Lung 1997; 175:41-51

29.- Douglas WW, Rvu JH, Bjoraker JA, et al. Colchicine therapy for idiopathic pulmonary fibrosis (abstract). Am Rev Respir Crit Med 1996; 153:A149

30.- Trochtenberg S. Nebulized lidocaine in the treatment of refractory cough. Chest 1994, 105:1592-93

31.- Erbes R Schaberg T, Loddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: are they helpful for predicting outcome Chest 1997; 111:51-57.

32.- Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Challenges for the future. Chest 2001;120:8-10.