

# Enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a neumonitis por hipersensibilidad de patrón mixto: reporte de caso y revisión de literatura

## Diffuse interstitial lung disease secondary to mixed pattern hypersensitivity pneumonitis: Case report and literature review.

Juan Santiago Serna-Trejos<sup>1</sup>, Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano<sup>2</sup>, Mario Alejandro Bautista-Vargas<sup>3</sup>, Jorge Fernando Miño-Bernal<sup>4</sup>

### Resumen

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) supone un amplio grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por hallazgos en su intersticio pulmonar, específicamente relacionados con su engrosamiento, lo cual impacta significativamente en el intercambio gaseoso y la mecánica ventilatoria del paciente. El diagnóstico se genera acorde a la clínica del paciente, el uso de imágenes y la histopatología. El tratamiento guarda relación directa con el patrón pulmonar estructural que presente la EPID. Se presenta el caso clínico de una paciente femenina de 32 años, indígena, quien ingresa por exacerbación de disnea, con antecedente de neumonitis por hipersensibilidad, adicional a otros antecedentes clínicos que guardan relación estrecha con la EPID.

**Palabras clave:** Enfermedades pulmonares intersticiales; alveolitis alérgica extrínseca; enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa.

### Abstract

Diffuse interstitial lung disease (ILD) is a large heterogeneous group of diseases characterized by findings in the pulmonary interstitium, specifically changes related to thickening of the interstitium, which significantly impacts the patient's gas exchange and ventilatory mechanics. The diagnosis is generated according to the patient's clinical presentation, imaging and histopathology. The treatment is directly related to the structural pulmonary pattern of ILD. We present the clinical case of a 33-year-old female patient of indigenous ethnicity who is admitted for exacerbation of dyspnea, with a history of hypersensitivity pneumonitis in addition to other clinical antecedents that are closely related to ILD.

**Keywords:** Interstitial Lung Diseases; Extrinsic Allergic Alveolitis; Diffuse Parenchymal Lung Disease.

<sup>1</sup> Médico Magister en Epidemiología, Doctorando en Salud Pública. Hospital Universitario del Valle.

<sup>2</sup> Médico asistencial Unidad de cuidado intensivo, Hospital Universitario del Valle.

<sup>3</sup> Médico Internista, Reumatólogo, Pontificia Universidad Javeriana.

<sup>4</sup> Médico Urgenciólogo, Intensivista, Hospital Universitario del Valle.

### Autor de correspondencia:

Juan Santiago Serna-Trejos

Correo electrónico:

juansantiagosernatrejos@gmail.com

**Recibido:** 05/09/2022

**Aceptado:** 14/06/2023

## Introducción

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) corresponde a un grupo de entidades clínicas de aspecto heterogéneo que se correlacionan por sus manifestaciones clínicas y radiológicas y tienen en común hallazgos en su intersticio pulmonar, específicamente cambios con relación a su engrosamiento, lo cual impacta significativamente en el intercambio gaseoso y la mecánica ventilatoria del paciente (1-2).

El diagnóstico de la EPID supone un reto diagnóstico considerable para el clínico que la aborda debido al gran número de entidades clínicas suscitadas en el grupo EPID. Se han descrito cerca de 150 entidades de las cuales su etiología sólo se logra identificar en aproximadamente un tercio de los casos registrados. La etiología se enlista en dos grandes grupos, que corresponden a causas exógenas y endógenas; en el primer grupo se encuentran causas asociadas a exposición a tóxicos, aerosoles, fármacos y radiaciones. En el segundo grupo se encuentran causas endógenas principalmente enmarcadas en el espectro de entidades autoinmunes y reflujo gastroesofágico (3).

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) antiguamente llamada alveolitis alérgica extrínseca, se encuentra incluida en el grupo de la EPID. Supone una entidad caracterizada por una desestructuración del parénquima pulmonar, producto de una reacción inflamatoria de etiología inmunológica, secundaria a una sobreestimulación por la constante inhalación de una extensa gama de antígenos. La NH se categoriza en tres grupos: patrón no fibrótico (inflamatorio), patrón mixto y patrón fibrótico (crónica) (4).

## Presentación del caso

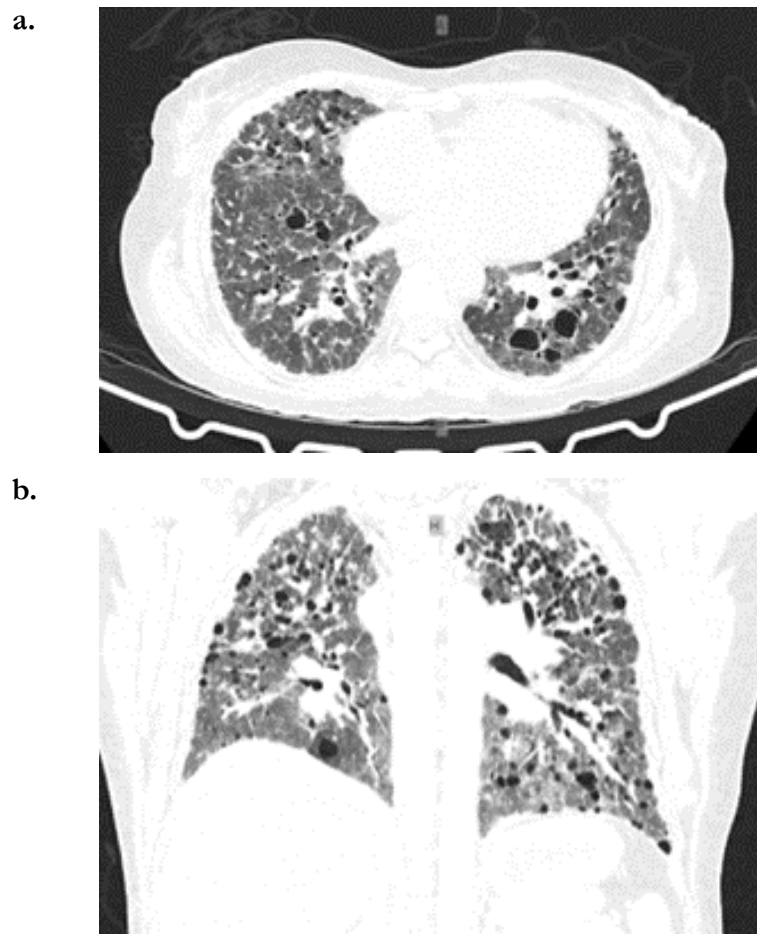
Paciente femenina de 32 años de edad, indígena, con antecedentes clínicos de importancia de tuberculosis latente en tratamiento activo con isoniazida 250 miligramos diarios, exposición a humo producto de la combustión de biomasa, síndrome de Sjögren, sífilis latente tratada, gestación actual de 24 semanas de gestación por ecografía transvaginal y enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a neumonitis por hipersensibilidad de patrón no fibrótico, diagnosticada por biopsia pulmonar transbronquial del año 2020, lo

cual la condicionó a requerir suplencia de oxígeno. En seguimiento clínico por los servicios de reumatología y neumología quienes instauraron tratamiento con terapia inmunomoduladora en conjunto con tratamiento con esteroides: micofenolato 500 mg vía oral cada 12 horas, rituximab 1 gramo intravenoso diario (para los días 1 y 15) y metilprednisolona 50 mg intravenoso diario. Por el servicio de neumología clínica fue manejada con oxígeno por cánula nasal permanente, umeclidinio 62.5 microgramos 1 puff diario. Ingresa al servicio de urgencias luego de seis semanas desde su última visita de consulta externa al servicio de neumología; es redireccionada por neumología al servicio de urgencias por presentar cuadro clínico de tres semanas de evolución de disnea franca persistente a pesar de suplencia de oxígeno. Ingresa en muy malas condiciones generales, con franco distrés respiratorio, con alteración de su patrón respiratorio, sin respuesta a ajuste de FiO<sub>2</sub>. Durante su estancia en urgencias la paciente continua sin presentar respuesta a tratamiento con inhaloterapia (salbutamol, beclometasona, budesonida y bromuro de ipratropio) y esteroides sistémicos. Persiste con desaturación, mal patrón respiratorio, por lo cual evoluciona a falla respiratoria, de manera seguida se procedió a realizar secuencia de intubación rápida con propofol 1.5mg/kg, fentanyl 1,5mcg/kg y rocuronio 1.2mg/kg. Se procedió a dejar en ventilación mecánica invasiva. Se traslada a la unidad de cuidado intensivo, donde se optimiza manejo médico. Presenta inestabilidad hemodinámica asociada a signos de hipoperfusión, por lo que se instaura manejo vasopresor y se obtiene respuesta clínica parcial a nivel gasométrico. Durante su estancia en UCI presenta parto pretérmino extremo, posteriormente difícil acople a ventilación mecánica invasiva pese a múltiples ajustes de sedoanalgesia. Toleró volúmenes de ventilación bajos, PEEP en parámetros protectores, relación I:E 1,2 y saturaciones en rangos limítrofes. Se realiza tomografía de tórax de control con hallazgos sugestivos de lesiones de características infiltrativas en vidrio deslustrado en forma difusa y aspecto de panal de abejas; se observa sin cambios la presencia de incontables lesiones microquísticas dispersas de forma aleatoria en ambos campos pulmonares, específicamente centrales y subpleurales, siendo predominante en ambos lóbulos superiores en donde se agrupan, con pérdida de la arquitectura del parénquima pulmonar. También se reconocen escasas bronquiectasias bilaterales en

ambos campos pulmonares, de predominio central (Figura 1 y 2).

Continuó su estancia hospitalaria con severo compromiso a nivel pulmonar, dado hallazgo de áreas de fibrosis hacia los ápices y regiones medias, condicionando una neumonitis de hipersensibilidad en fase fibrótica, lo cual hace que su volumen pulmonar sea bajo y su distensibilidad se encuentre muy comprometida. Persistió con hipoxemia refractaria con mal pronóstico clínico (Tabla 1), razón por la cual

se decide iniciar trámite de remisión para ofrecerle terapia de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y valoración por junta nacional de trasplante de órganos. Finalmente presenta deterioro hemodinámico por hipoxemia refractaria al manejo médico instaurado, sin respuesta a reanimación con esquema vasopresor e hídrico, posteriormente presentó bradicardia extrema asociado a ausencia de pulso, se activa código azul, se procede a realizar maniobras de reanimación cardiopulmonar, sin respuesta a las mismas.



**Figura 1.** Imagen por tomografía computarizada de tórax. a,b: corte transversal y sagital donde se observan múltiples formaciones quísticas intraparenquimatosas y subpleurales que comprometen de forma difusa ambos campos pulmonares, predominando el lóbulo inferior izquierdo y los lóbulos superiores, manejando dicho gradiente con predominio apical. Dichas formaciones quísticas tienden a panalizar en los ápices pulmonares y se asocian a bronquiectasias y bronquiolectasias, relacionada con una probable intersticiopatía. No hay áreas de consolidación ni derrame pleural. Múltiples imágenes ganglionares de aspecto adenopático, que no superan rango megálico, a nivel mediastinal. Axilas libres de lesión. No se evidencian otras alteraciones por este método.



**Figura 2.** Imagen por radiografía de tórax. Se observan múltiples infiltrados algodonosos generalizados en todo el parénquima, sugestivos de EPID.

**Tabla 1.** Resumen de paraclínicos

Paraclínicos de importancia	Fecha							
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
<b>Gases Arteriales</b>								
pH	7,3	7,23	7,24	7,41	7,22	7,27	7,22	7,14
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	53	84	93	63	121	106	120	124
HCO <sub>3</sub> (mmHg)	23,8	30	32	35,8	39	39,2	39	31,9
BE	-1,2	6,5	10	15,7	18,2	18,4	18	13,2
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	75	145	87	63	73	93	76	64
SaO <sub>2</sub> (%)	93	98	94	97	92	95	93	87
FIO <sub>2</sub> (%)	21	60	52	50	80	80	100	100
PAO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	357	241	174	126	91	116	76	64
Ácido Láctico (mmol/L)	-	1,3	1	1	-	0,8	1	1,3
<b>Hemograma</b>								
Leucocitos	6390	12380	11200	7610	7920	8000	9850	12120
Neutrófilos (%)	87,9	88,9	95	94	73,9	92,5	94	93,8
Hemoglobina (g/dL)	9,5	8,6	9	7,7	8,9	8,7	8,3	8,9
Hematocrito	31	29	31	25,6	29,8	30,8	30	32,5
Plaquetas	247000	195000	205000	171000	209000	190000	155000	118000
<b>Electrolitos</b>								
Sodio (mmol/L)	136	138	137	135	139	139	140	141
Potasio (mmol/L)	3	3,1	3,6	3,3	4	3,9	3,8	4,5
<b>Función Renal</b>								
Creatinina (mg/dL)	0,32	0,26	0,26	0,45	0,21	0,67	0,24	0,61
Nitrógeno Ureico (mg/dL)	7,3	8,8	10	10,6	10,6	10,1	14	43,7

Continuación tabla 1

<b>Perfil de autoinmunidad</b>	
IgA, IgG e IgM anticardiolipina	no reactivo
IgM, e IgG B2 Glicoproteína I	no reactivo
IgA ANTI B2 Glicoproteína I	10 reactivo
Anticoagulante lúpico <i>screening</i>	Negativo
IgA	443 mg/dL elevada
IgG	2596 mg/dL elevada
IgM	221 mg/dL normal
IgE	2398 mg/dL elevada
ANAS	0,166666667
ENAS	18 (positivo)
ANTI-LA	19 (borderline)
ANTI RNP	1.4 negativo
ANTI RO	200 (positivo)
ANTI SM	2.88 (negativo)
C3	126 mg/dl (normal)
C4	14 mg/dl (normal)
FR	8.6 iu/ml (normal)
Test Schirmer	Positivo
<b>Perfil de infecciosas</b>	
Prueba treponémica	74.9 mg/dL (Positiva)
Toxoplasma gondii anticuerpos	IgM 0.22 mg/dL
Hepatitis b antígeno de superficie (HBSAg)	0.15 mg/dL
Toxoplasma gondii anticuerpos IgG	10.1 mg/dL
Prueba no treponémica manual técnica RPR	1:2 DILS (reactivo)
RT-PCR-SARS-CoV-2	negativa

## Discusión

La EPID supone una patología con una gran variedad en su espectro clínico, por la gran cantidad de patologías que se incluyen en este grupo; en el caso presentado se abordó con relación a la NH.

La prevalencia de la EPID es desconocida debido a su heterogeneidad de enfermedades, sumado a las diversas clasificaciones a las que se someten dichas enfermedades y los subregistros en los diferentes centros de salud, lo cual hace realmente difícil conocer datos epidemiológicos. Sin embargo, la epidemiología global de la EPID es diversa, en Norteamérica se estima una prevalencia para el sexo femenino y masculino de 67 y 80 casos por cada 100.000 habitantes respectivamente. En otras áreas como Europa, se han estimado prevalencias de 71 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que en Asia se estima que su prevalencia se puede estimar hasta en 130 casos por cada 100.000 habitantes en zonas como la India. Estos datos pueden también variar con relación a otras patologías asociadas a EPID como es el caso de:

sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, neumonitis por hipersensibilidad, entre otras (5–7).

A la NH se le atribuyen cerca del 20 % de todas las EPID. Esta condición guarda especial relación con predisposiciones genéticas, a la reacción frente a diversos antígenos en condiciones de sobreestimulación, predisponiendo una constante reacción inflamatoria o respuesta inmune y por consiguiente puede desencadenar con el tiempo síntomas más progresivos, dada la fibrosis de la vía aérea y el parénquima pulmonar. La EPID se ha visto condicionada a una exposición a diferentes factores ambientales, los cuales pueden trasponerse al ámbito laboral. Los principales agentes externos causantes de EPID se relacionan con la inhalación de sílice (silicosis), generando periodos de latencia de hasta 10-30 años para el desarrollo de la EPID; este elemento suele encontrarse en grandes cantidades en concreto, cerámica, ladrillos y azulejos, propiciando a los trabajadores de obras a desarrollar este tipo de EPID. Otro elemento ampliamente circunscrito en el desarrollo de la EPID es el asociado con la



exposición a carbón o polvo mezclado con carbón, asociado a profesiones como la minería. El espectro clínico asociado a esta partícula en etapas tempranas es asintomático, sin embargo, varía con relación a la exposición ocupacional, genera afectación en la funcionalidad pulmonar y condiciona la aparición de disnea de esfuerzo, de característica insidiosa y progresiva (8).

El asbesto constituye otra molécula de gran importancia en el desarrollo fisiopatológico de la EPID, puesto que dicho agente inhalante tiene un periodo de latencia de 20-30 años aproximadamente, con un amplio espectro clínico asociado a EPID como derrame pleural, cáncer broncogénico, mesotelioma, entre otros. Las profesiones más afectadas por esta partícula inhalada son mecánica aeronáutica, electricistas, marineros, entre otras (8,9).

Respecto al enfoque diagnóstico de esta enfermedad, este se ha convertido en el mayor reto frente a cada paciente para llegar a un diagnóstico correcto y preciso, puesto que el enfoque inicial debe guiarse en buscar mediante la historia clínica y el examen físico, claves diagnósticas como: una adecuada anamnesis por la exposición frecuente de alérgenos, exposición a drogas potencialmente neumotóxicas o antecedentes familiares de enfermedades asociadas al colágeno, etc. (10).

La existencia de síntomas generales como disnea progresiva con el esfuerzo, tos seca y fatiga son los síntomas cardinales. En el caso clínico de la paciente prevalecieron los síntomas de un patrón no fibrótico inicialmente, el cual es más frecuente en pacientes menores de 65 años, cuyos síntomas más comunes son: tos seca, disnea, fiebre, mialgias y puede presentarse de 6-8 horas posterior a la exposición masiva a un antígeno. La sobreexposición a lo largo del tiempo conlleva a una fibrosis de la vía aérea generando un patrón fibrótico propiamente dicho o si persiste inflamación, podría tratarse de un patrón mixto (11). La tomografía computada de alta resolución (TAC) es el pilar fundamental en el diagnóstico, encontrándose “manifestaciones radiológicas que se caracterizan por un patrón intersticial, que puede evidenciarse como imagen en “vidrio deslustrado”, imagen reticular, imagen micronodular, imagen reticulonodular o pulmón en “panal de abeja”. Así mismo se pueden

hallar otras manifestaciones radiológicas según la enfermedad causal de este síndrome como adenopatías, calcificaciones, nódulos pulmonares o afección de los vasos pulmonares, entre otras” (10,11).

Cuando la información clínica y el patrón de TAC no son concluyentes en su aporte diagnóstico, el clínico debe sopesar algunas alternativas diagnósticas que encaminen el diagnóstico de la EPID. Entre las herramientas diagnósticas a considerar se encuentran: la espirometría, la medición de volúmenes pulmonares, DLCO (prueba de difusión de monóxido de carbono), caminata de 6 minutos, entre otros. Estas pruebas constituyen una herramienta funcional y de alto valor predictivo en la valoración de las EPID y su seguimiento clínico (7).

Es necesario considerar la realización de biopsia pulmonar por vía quirúrgica, la cual es considerada el estándar diagnóstico de preferencia, dado que su realización permite el estudio histopatológico, el cual posibilita configurar el diagnóstico del paciente. En este se deben tener en cuenta los siguientes hallazgos para un patrón fibrótico: distorsión de la arquitectura foco fibroblasto y panalización subpleural, metaplasia peribronquiolar y granulomas no necrotizantes no bien formados. En cuanto al patrón no fibrótico es necesario considerar los siguientes hallazgos: predominio linfocítico, macrófagos en espacio alveolar, grupos de células epitelioides, ausencia de células plasmáticas e hiperplasia linfoide (12).

El tratamiento de la NH se ajusta según el patrón pulmonar del paciente, en el caso de la NH de patrón no fibrótico consiste principalmente en el retiro del alérgeno que esté induciendo sobreestimulación inmunológica, usualmente se resuelve de manera satisfactoria; en algunos casos es necesario emplear esteroides como prednisona a 0.5mg/kg (12).

En la NH de patrón fibrótico, su tratamiento se proporciona en estadios iniciales, similar al patrón no fibrótico. Cuando no se obtiene respuesta, se opta por el uso de terapia inmunomoduladora de tipo azatioprina o micofenolato (13). Otra terapia empleada son los anticuerpos monoclonales tipo rituximab, este no ha presentado avances significativos en su uso para esta condición clínica, dada la poca evidencia científica concluyente disponible (14).

Es necesario realizar la rehabilitación pulmonar en patrones pulmonares fibróticos, el uso de oxígeno en pacientes con hipoxemia e hipertensión pulmonar y, de ser necesario, considerar el trasplante pulmonar en hipoxemias refractarias a manejo médico (15).

El caso presentado supone gran interés para la comunidad médica, dado que se trata de una paciente con alta carga de enfermedad relacionada con las EPID, puesto que en sus antecedentes personales se encuentran entidades como síndrome de Sjögren en las cuales se encuentran frecuentemente trastornos del colágeno (16), tuberculosis latente la cual contribuye a la formación de granulomas y posterior fibrosis del pulmón (17), exposición a biomasas como una sobreactivación de la respuesta inmune generando estadios iniciales, más específicamente patrones no fibróticos (18). Respecto a la sífilis latente, si bien es poco usual su compromiso pulmonar dado que se han descrito menos de 16 casos a nivel mundial desde 1967, se hace necesario la aplicación de los criterios de Coleman: hallazgo de historia y examen físico, test serológicos positivos, infiltrados radiológicos, exclusión de otras causas y mejoría de las imágenes, de los cuales la paciente cumplió solamente con dos de cinco criterios (19). Otro antecedente clínico de importancia es su gestación en curso que, si bien no modifica directamente su patrón fibrótico mixto, sí impacta considerablemente en su función pulmonar por las alteraciones producidas en periodos de gestación, generando como primer síntoma la disnea y su exacerbación. Es poca la literatura documentada respecto al impacto de la gestación sobre la EPID; algunos autores como King describe la no afección de la fertilidad y la gestación por EPID (20). Durante la gestación existen una serie de cambios fisiológicos gestacionales que pueden modificarse, como el aumento de la capacidad vital hasta en 200 ml, como también un aumento en la capacidad inspiratoria en 300 ml durante el tercer trimestre. Se puede presentar un compromiso del volumen de reserva espiratorio hasta en 200 ml como también una disminución en el volumen residual en 300 ml, condicionando que las pacientes gestantes no toleren determinadas enfermedades que fuera del embarazo sí pudieran llevar, sumado al compromiso pulmonar que supondría presentar EPID durante la gestación (11). En lo que respecta al seguimiento imagenológico es necesario connotar que la radiación ionizante suele tener un efecto conocido

sobre las estructuras biológicas, considerando al feto en desarrollo, un paciente con alta exposición a dichos efectos deletéreos relacionadas a su edad gestacional y la dosis ionizante aportada. Se debe entonces tener una indicación razonable e informada sobre dichos estudios bajo condiciones de radioprotección, que permitan realizar el control imagenológico de forma oportuna durante la gestación bajo un concepto integral e interdisciplinario primando las condiciones de la paciente gestante y el desarrollo fetal (21).

Si bien el pronóstico del paciente se relaciona con las pruebas imagenológicas y funcionales como tomografías computadas de tórax y pruebas de esfuerzo; esta última supone como indicativo de mejoría en el tratamiento según la ATS (*American Thoracic Society*) oxígeno mayor de 4 mmHg en las pruebas de esfuerzo, mientras que un aumento de (A-a)O<sub>2</sub> superior a 4-6 mmHg indica empeoramiento de la patología (22).

Las limitaciones de este caso corresponden principalmente al manejo de la paciente dada su condición indígena, puesto que la trazabilidad de su patología se vio seriamente perjudicada por sus condiciones socioeconómicas, su vivienda rural y el poco acceso al sistema de salud, generando inasistencias a los controles médicos y la poca adherencia al tratamiento.

### Contribución de autores

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción de borrador y la redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

### Referencias

1. Barata DD, Cort BP, Durán AC, Figuera AP, Royo RN, Bobillo JR. ¿Es la ecografía pulmonar útil en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades intersticiales pulmonares difusas? *Rev Patol Respir.* 2021;24(4):150–2. doi: 10.1016/j.reuma.2020.10.003
2. Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, Fernandez JM, DeMorvil GAAO, Pereira CAC, et al. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease bringing together clinical, radiologic, and histologic clues. *Arch Pathol Lab Med.*

- 2017;141(7):901–15. doi:10.5858/arpa.2016-0299-SA
3. Elsevier Connect. Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) [Internet]. Elsevier. 2019. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/enfermedad-pulmonar-intersticial-difusa-manifestaciones-y-exploracion>
  4. Argentina. Ministerio de trabajo empleo y seguridad social A. Guía de actuación y diagnóstico de enfermedades profesionales: Neumonitis por hipersensibilidad. [Internet]. 2021. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/19\\_guia\\_neumonitis\\_por\\_hipersensibilidad.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/19_guia_neumonitis_por_hipersensibilidad.pdf)
  5. Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R, Muthu V, Prasad KT, Kathirvel S, et al. Incidence, prevalence, and national burden of interstitial lung diseases in India: Estimates from two studies of 3089 subjects. *PLoS One*. 2022;17(7 July):1–14. doi:10.1371/journal.pone.0271665
  6. Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med*. 2021;8(November):1–10. doi:10.3389/fmed.2021.751181
  7. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(12):580–600. doi:10.1016/s0300-2896(03)75457-x
  8. Rodríguez EA, Castro Madrigal A, Penón Portmann M, Ramírez Cisneros B, Vargas Soto I. Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas en el ámbito laboral. *Med leg Costa Rica*. 2015;32(1):125–33.
  9. Matiz Bueno CE. Neumonitis por Hipersensibilidad. *Rev Colomb Neumol*. 2021;33(2):37–50. doi:10.30789/rcneumologia.v33.n2.2021.551
  10. Salinas M. Enfermedades pulmonares intersticiales. Una perspectiva actual. *Rev Med Chil*. 2019;147(11):1458–67. doi:10.4067/s0034-98872019001101458
  11. Eguiluz I, Barber MA, Martín-Martínez A, Plascencia W, García-Hernández JA. Diffuse interstitial lung disease and pregnancy. *Clin Invest Gynecol Obstet*. 2005;32(5):218–21. doi:10.1016/s0210-573x(05)73499-7
  12. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36–69. doi:10.1164/rccm.202005-2032ST
  13. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017;151(3):619–25. doi:10.1016/j.chest.2016.10.029
  14. Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, Koschel D, Bonella F, Spagnolo P, et al. Hypersensitivity pneumonitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):65. doi:10.1038/s41572-020-0191-z
  15. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680–9. doi:10.1164/rccm.201611-2201PP
  16. Demedts M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: An epidemiological overview. *Eur Respir Journal, Suppl*. 2001;18(32):2–16. doi:10.1183/09031936.01.18s320002
  17. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002;166(2):215–35. doi:10.1164/rccm.2109105
  18. British Thoracic Society. The Diagnosis, Assessment and Treatment of Diffuse Parenchymal Lung Disease in Adults. *Thorax* [Internet]. 1999;54(Suppl 1):1–28. doi:10.1136/thx.54.suppl\_1.S1
  19. Campos J, Ernst G, Simionato C, Ferraro M, Viggivich F, Salvado A. Sífilis secundaria con compromiso pulmonar. *Med*. 2019;79(5):415–8.
  20. Lapinsky SE, Tram C, Mehta S, Maxwell C V. Restrictive lung disease in pregnancy. *Chest* [Internet]. 2014;145(2):394–8. doi:10.1378/chest.13-0587
  21. Ortega F. X, Silva F. C. Radiología diagnóstica en la embarazada: consideraciones sobre exposición a radiación y riesgo del feto. *Rev Méd Clín Condes*. 2008;298–303.
  22. Directors AB of, Committie EE. American Thoracic Society Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:646–64. doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00