

# Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Fibrosis pulmonar idiopática

J.A. Rodríguez Portal, A. Díaz Baquero, E. Rodríguez Becerra

## DEFINICIÓN

Las enfermedades intersticiales difusas del pulmón (EPID) constituyen un grupo muy heterogéneo de afecciones que tienen manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales comunes, en las cuales las principales alteraciones anatomopatológicas afectan a estructuras alveolointersticiales, es decir, afectan al epitelio, las paredes alveolares, al endotelio capilar y al tejido conjuntivo (perilinfático y perivasculares) comprendido entre los septos y situado en el tejido peribronquial y peribronquiolar<sup>(1)</sup>.

## ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Se conocen más de 150 entidades que se pueden agrupar en EPID, aunque sólo es posible identificar el agente causal en aproximadamente un tercio de los casos. Según el consenso de la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society*<sup>(2)</sup> se distinguen tres grupos de EPID (Tabla I). El primer grupo está constituido por **neumonías intersticiales idiopáticas**, es decir, de causa desconocida. El segundo grupo, incluye a las EPID de **causa conocida o asociadas a otras enfermedades**, incluyendo las asociadas a enfermedades del colágeno, ocasionadas por fármacos, polvos orgánicos (alveolitis alérgica extrínseca), polvos inorgánicos (neumoconiosis) y las asociadas a enfermedades hereditarias. El tercer grupo está forma-

do por un conjunto de entidades que, a pesar de ser **idiopáticas, presentan una clínica e histología bien definidas**.

## EPIDEMIOLOGÍA

Existen pocos datos sobre la epidemiología de las enfermedades intersticiales y los datos que hay acerca de la incidencia y prevalencia son muy variables. En España la incidencia de EPID estimada es de 7,6 casos/100.000 habitantes, siendo la más frecuente la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con una incidencia de 1,6 casos/100.000 habitantes. Estos datos son superponibles a los obtenidos en Andalucía (estudio RENIA)<sup>(3)</sup>.

## PATOGENIA

La mayoría de las EPID tienen una patogenia similar. Las teorías aceptadas en el pasado sostenían que, como consecuencia de la acción de un agente causal (conocido o no), se producen lesiones a nivel del epitelio alveolar, activando las células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, linfocitos) y células parenquimatosas (fibroblastos, células epiteliales) que secretan mediadores celulares (citocinas, radicales libres...) que actúan de forma autocrina y/o paracrina entre sí, dando lugar a inflamación alveolar crónica (alveolitis) y a la aparición de fibrosis pulmonar. En el caso de la FPI los estudios recientes

**Tabla I.** Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID)

**Neumonías intersticiales idiopáticas**

- Fibrosis pulmonar idiopática
- Neumonía intersticial aguda
- Neumonía intersticial no específica
- Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial
- Neumonía intersticial descamativa
- Neumonía organizada criptogénica
- Neumonía intersticial linfocítica

**De causa conocida o asociada**

- Asociadas a enfermedades del colágeno
- Neumoconiosis
- Inducida por fármacos y radioterapia
- Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca)
- Asociadas a enfermedades hereditarias (neurofibromatosis, síndrome de Hermansky-Pudlak, hipercalcemia hipercalcemia...)

**Primarias o asociadas a otras enfermedades no bien definidas**

- Sarcoidosis
- Proteínosis alveolar
- Microlitiasis alveolar
- Linfangioleiomiomatosis
- Eosinofilia pulmonares
- Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (histiocitosis X)
- Amiloidosis
- Otras EPID

consideran que la inflamación constituye un fenómeno secundario. Las nuevas teorías postulan que el acontecimiento principal en el desarrollo de la FPI sería la lesión celular del epitelio alveolar, lo que estimularía la proliferación de fibroblastos y el desarrollo de la fibrosis<sup>(4,5)</sup>. Esto explicaría en cierto modo la ineficacia de los tratamientos antiinflamatorios basados en el uso de los corticosteroides.

No todas las EPID conducen a la fibrosis pulmonar, existen ciertos factores que modulan la evolución de la alveolitis hacia la fibrosis pulmonar. Entre ellos cabe destacar la naturaleza del agente etiológico, la integridad de la membrana basal del

intersticio pulmonar, la predisposición genética y factores hereditarios<sup>(6)</sup>.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de las EPID requiere una metódica y sistemática aproximación multidisciplinar, es decir, la combinación de la información clínica, radiológica e histológica<sup>(7,8)</sup>.

### Anamnesis

Una buena anamnesis puede orientar hacia el diagnóstico de alguna entidad en concreto y puede resultar muy útil en el diagnóstico diferencial. Debe ir dirigida a averiguar:

### Historia laboral/ocupacional

De interés en las neumopatías intersticiales por inhalación de polvos inorgánicos (neumoconiosis) u orgánicos (neumonitis por hipersensibilidad). También debe investigarse la utilización de fármacos (amiodarona, nitrofurantoína, citostáticos) o tratamientos que sean potencialmente tóxicos para el pulmón, como la radioterapia.

### Factores de riesgo

- **Tabaco.** Algunas entidades ocurren con más frecuencia en fumadores, como son la neumonía intersticial descamativa (NID), la bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPID) y la histiocitosis X. No ha resultado ser un factor de riesgo para la FPI. Los fumadores son menos susceptibles a presentar sarcoidosis o neumonitis por hipersensibilidad. Una historia de tabaquismo puede orientar hacia la coexistencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- **Edad y sexo.** Algunas EPID son más frecuentes entre los 20-40 años de edad, como es el caso de la sarcoidosis y la histiocitosis X. Por el contrario la mayoría de los pacientes con FPI tienen más de 55 años. La linfangioleiomiomatosis (LAM) ocurre exclusivamente en mujeres de edad fértil.
- **Ocupación, hobbies, viajes, entorno.** Historia de exposición, su duración y si realizó protección respiratoria.

- **Antecedentes familiares.** El 5% de las FPI pueden ser familiares. La microlitiasis alveolar, la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis son ejemplos de EPID con historia hereditaria.
- **Tratamientos previos.** Quimioterapia, radioterapia. Existe una amplia lista de fármacos capaces de provocar enfermedad intersticial.
- **Consumo de drogas.**
- **Síntomas de enfermedades sistémicas.**
- **Factores de riesgo para VIH,** por posibles enfermedades oportunistas.

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas fundamentales son la disnea de esfuerzo progresiva y tos, habitualmente seca. Los signos más frecuentes son los crepitantes inspiratorios tipo velcro y las acropaquias, aunque no están presentes en todos los pacientes.

### Exploración pulmonar respiratoria

Representa un elemento fundamental en el momento del diagnóstico, valoración de la evolución y del pronóstico de la enfermedad.

A todo paciente con sospecha de EPID, se le debe realizar una **espirometría, volúmenes, difusión de CO (DLCO) y valoración del intercambio gaseoso**. El patrón espirométrico más frecuente es el restrictivo con DLCO reducida. En las EPID el descenso de la capacidad vital (FVC) es habitualmente mayor que el de la capacidad residual funcional (FRC) y que el del volumen residual (RV), por lo que la capacidad pulmonar total (TLC) suele estar menos reducida que la FVC y la relación RV/TLC suele estar aumentada. Existen algunas excepciones, pudiendo encontrar un patrón obstructivo en sarcoidosis o si coexiste enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y un patrón mixto en histiocitosis X y linfangioleiomiomatosis.

El nivel de DLCO, en el momento del diagnóstico, es el parámetro más sensible en la detección precoz de la afectación intersticial y resulta muy útil en la monitorización de la enfermedad. La DLCO está normalmente disminuida y si es inferior al 40% respecto al valor de referencia indica enfermedad avanzada. La DLCO es el mejor parámetro para valorar la gravedad, permitiéndonos realizar una esti-

mación de la supervivencia; con la DLCO inferior al 39% y la DLCO inferior al 35% la esperanza de vida es de 2 y 1 año, respectivamente.

En la FPI un descenso desde el valor basal superior al 10% de FVC o mayor del 15% de DLCO en los 6-12 primeros meses está relacionado con una mayor mortalidad.

La desaturación durante y/o después del **test de la marcha de los 6 minutos**, así como una distancia recorrida pequeña (< 250 metros), en el momento del diagnóstico, son signos de mal pronóstico, con alto poder predictivo de mortalidad. En fases avanzadas de la enfermedad se desarrolla insuficiencia respiratoria hipoxémica y cor pulmonale.

### Radiología

#### Radiografía simple de tórax

Nos permite valorar la distribución de las lesiones, monitorizar su evolución y diagnosticar la aparición de complicaciones.

En la mayoría de los pacientes con clínica, existen alteraciones radiológicas, pero existe un 10% de pacientes con radiografías normales. Los patrones radiológicos relacionados con EPID son: vidrio deslustrado, nodulillar, reticular, reticulonodular y pulmón en panal de abeja, que suelen afectar de forma difusa a ambos hemitórax y acompañarse de disminución del tamaño de los campos pulmonares. Algunas EPID pueden cursar con un patrón alveolar: neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica, proteinosis alveolar, neumonía intersticial descamativa (NID), neumonía organizada criptogénica (NOC), neumonía intersticial linfoide (NIL), alveolitis alérgica extrínseca y eosinofilia pulmonares.

#### Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)

Es más sensible que la radiografía simple para el diagnóstico de las alteraciones del intersticio (94%, frente a la radiografía convencional 80%). Permite la detección de la enfermedad en pacientes con radiografía normal. La mayoría de los pacientes con clínica sugestiva de EPID, tienen imágenes

de TCAR anormal, pero su normalidad no excluye una EPID en todos los casos. Es útil para valorar la distribución, extensión y naturaleza de las lesiones, por lo que puede ser usada como guía para valorar la localización del sitio óptimo para realizar el lavado broncoalveolar y/o la biopsia pulmonar. Las imágenes reticulares son indicativas de fibrosis, y las imágenes en vidrio deslustrado, de inflamación. No obstante, cuando las imágenes en vidrio deslustrado van acompañadas de imágenes reticulares, pueden representar conglomerados de fibrosis y no inflamación.

En la FPI, histiocitosis X, asbestosis y la linfangioleiomiomatosis, los hallazgos de la TCAR se consideran prácticamente diagnósticos. En otras entidades clínicas, los hallazgos de la TCAR son orientativos de algunas entidades (Tabla II).

### **Análisis de sangre**

Ante la sospecha de una EPID, se debe realizar una analítica general, incluyendo: funciones renal y hepática, hemograma, reactantes de fase aguda, anticuerpos antinucleares y factor reumatoideo.

Los hallazgos en los análisis sanguíneos tienen interés en el diagnóstico de algunas EPID (Tabla III).

La enzima de conversión de angiotensina (ECA), así como la hipercalciuria, pueden estar elevadas en algunas EPID, especialmente en la sarcoidosis. En dicho caso, ha sido utilizada para valorar la actividad de la enfermedad, con resultados controvertidos.

### **Lavado broncoalveolar**

El análisis celular e inmunocitoquímico del lavado broncoalveolar (BAL) es de gran interés en la valoración diagnóstica de las EPID. Su práctica seriada no ha demostrado ser de utilidad en la valoración del pronóstico o respuesta al tratamiento. El valor diagnóstico del LBA, en la mayoría de los casos, va a ser orientativo (Tabla IV), aunque en alguna ocasión podría evitar la realización de la biopsia pulmonar.

### **Biopsia pulmonar**

La biopsia transbronquial realizada mediante fibrobroncoscopia puede permitir el diagnóstico de algunas EPID: sarcoidosis, alveolitis alérgica extrín-

**Tabla II.** Alteraciones de las radiografías de tórax en las EPID

#### **Afectación predominante en los campos pulmonares inferiores**

- Fibrosis pulmonar idiopática
- EPID asociadas a enfermedades del colágeno
- Neumonía intersticial no específica
- Asbestosis

#### **Afectación predominante en los campos pulmonares superiores**

- Silicosis
- Alveolitis alérgica extrínseca
- Sarcoidosis
- Histiocitosis X
- Neumonía eosinófila

#### **Adenopatías hiliares o mediastínicas**

- Frecuentes: sarcoidosis
- Infrecuentes: neumonía intersticial linfocítica, amiloidosis
- Calcificaciones en cáscara de huevo: silicosis, sarcoidosis

#### **Derrame y/o engrosamiento pleural**

- Linfangioleiomiomatosis
- Neumonitis por fármacos
- Sarcoidosis
- Neumonitis por radioterapia
- Enfermedades del colágeno
- Asbestosis

#### **Tamaño de los campos pulmonares normales o aumentados**

- Histiocitosis X
- Linfangioleiomiomatosis
- Enfisema pulmonar asociado
- Sarcoidosis
- Alveolitis alérgica extrínseca
- Neurofibromatosis

#### **Líneas B de Kerley**

- Linfangioleiomiomatosis

#### **Neumotórax**

- Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans
- Linfangioleiomiomatosis
- Calcinosi subcutánea
- Esclerosis sistémica
- Dermatomiositis

Tabla III. Alteraciones analíticas

Alteración analítica	Enfermedades
Eosinofilia	Eosinofilia pulmonar
Aumento de la LDH	Proteinosis alveolar
Hipercalciuria, hipercalcemia	Sarcoidosis
Enzimas musculares anticuerpo anti-Jo 1	Dermatomiositis, polimiositis
Factor reumatoide	Artritis reumatoide
Anticuerpos antinucleares (ANA, ADN nativo)	Lupus eritematoso sistémico
ANCA	Enfermedad de Wegener
Anticuerpos: anti-ENA, Scl-70, anticentrómero	Esclerosis sistémica
Precipitinas séricas	Neumonitis por hipersensibilidad

Tabla IV. Valor clínico del LBA en las EPID

Valor diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinosis alveolar: material proteináceo PAS positivo y alcíán blue negativo; cuerpos lamelares en microscopía electrónica</li> <li>• Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, células CD1+ &gt; 5%, gránulos de Birbeck en microscopía electrónica</li> <li>• Eosinofilia pulmonares: eosinofilia</li> </ul>
Valor orientativo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoidosis: linfocitosis, cociente linfocitos T CD4+/CD8+ &gt; 3,5</li> <li>• Alveolitis alérgicas extrínsecas: linfocitos, mastocitos, inversión del cociente linfocitos T CD4/CD8 Linfocitos con fenotipo CD3+/CD8+/CD56+/CD57+/CD16-</li> <li>• Fibrosis pulmonar idiopática: neutrofilia con o sin eosinofilia</li> <li>• Asbestosis: neutrofilia con o sin eosinofilia, cuerpos de asbesto</li> <li>• Neumonitis inducida por fármacos: inversión del cociente linfocitos CD4+/CD8+</li> <li>• Neumonía organizada criptogénica: linfocitosis e inversión del cociente linfocitos T</li> <li>• Neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria/EPID: macrófagos pigmentados</li> </ul>

seca, histiocitosis X, amiloidosis, linfangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar, NOC, eosinofilia pulmonar y algunas neumoconiosis.

El diagnóstico definitivo requiere en muchos casos el estudio histopatológico del parénquima pulmonar. En ausencia de contraindicaciones se debe practicar una biopsia pulmonar (videotoroscopia o abierta) en los pacientes con una NII que no muestran el patrón clínico y radiológico clásico de la FPI. Su indicación debe valorarse en cada caso en particular, ya que dependerá del estado clínico del paciente y de las ventajas que pueda

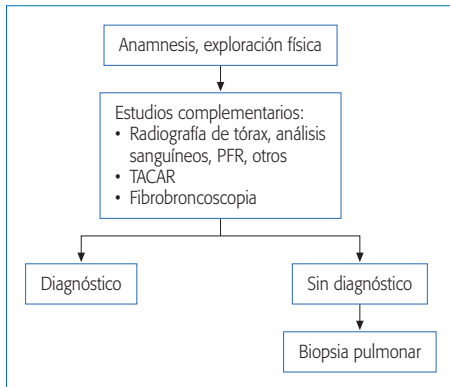
implicar desde los puntos de vista diagnóstico y terapéutico. Deben tomarse muestras de al menos dos áreas diferentes, preferiblemente de distintos lóbulos<sup>(9)</sup>.

#### **Pauta diagnóstica**

El enfoque secuencial del diagnóstico de las EPID se representa en la Figura 1.

#### **TRATAMIENTO**

Los objetivos fundamentales del tratamiento consisten en:



**Figura 1.** Pauta diagnóstica de las EPID.

- Evitar la exposición al agente causal, esto sólo es posible cuando es conocido.
- Suprimir el componente inflamatorio de la enfermedad. Los fármacos utilizados son los glucocorticoides e inmunosupresores. La dosis y duración varían según el tipo de EPID.

- Tratar las complicaciones. Por ejemplo, los pacientes con hipertensión pulmonar podrían beneficiarse del uso de vasodilatadores, como son sildenafil, iloprost y de la oxigenoterapia.

### SEGUIMIENTO

Con el objetivo de valorar la evolución de las EPID y la respuesta al tratamiento, la ERS y la ATS han elaborado unos criterios de consenso para la sarcoidosis y la FPI, que pueden ser aplicados a las otras EPID (Tabla V).

A título orientativo, se recomienda realizar:

- **Control trimestral:**
  - Valoración de la sintomatología.
  - Radiografía de tórax.
  - Exploración funcional respiratoria (espirometría forzada, volúmenes pulmonares, DLCO y gasometría arterial basal).
- **Control anual:**
  - TCAR.
  - Pruebas de esfuerzo.

**Tabla V.** Criterios evolutivos en el seguimiento de la FPI

#### Valor

- La evolución favorable y/o la buena respuesta al tratamiento se definirá por dos o más de los siguientes criterios:
  - Disminución del grado de disnea o de la tos
  - Disminución de las alteraciones en la radiografía de tórax y/o TCAR
  - Mejoría de las alteraciones funcionales, definida por uno de estos criterios:
    - Aumento superior al 10% en la FVC
    - Aumento superior al 15% en la DLCO
    - Disminución (A-a)O<sub>2</sub> menor de 10 mmHg

#### Estabilización

- Definida por dos o más de los siguientes criterios:
  - Cambio en la FVC inferior al 10%
  - Cambio en la DLCO inferior al 15%
  - Cambio (A-a)O<sub>2</sub> inferior a 10 mmHg

#### Empeoramiento

- La evolución desfavorable se definirá por dos o más de los siguientes criterios:
  - Incremento del grado de disnea o de la tos
  - Aumento de las alteraciones en la radiografía de tórax y/o TACAR, especialmente la aparición de imágenes en panel de abeja o signos de hipertensión pulmonar
  - Deterioro de las alteraciones funcionales, definida por uno de estos criterios:
    - Disminución superior al 10% en la FVC
    - Disminución superior al 15% en la DLCO
    - Aumento (A-a)O<sub>2</sub> superior a 10 mmHg

Tabla VI. Criterios diagnósticos de la FPI

En pacientes con la presencia de neumonía intersticial usual en la biopsia pulmonar, deben cumplirse los siguientes criterios:

1. Exclusión de otras causas conocidas de EPID
2. Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y/o alteración del intercambio de gases; aumento de (A-a)O<sub>2</sub> en reposo o en las pruebas de esfuerzo o disminución de la DLCO
3. Alteraciones típicas de la enfermedad en la radiografía de tórax o TACAR

En los pacientes sin biopsia pulmonar, deben cumplirse los siguientes 4 criterios mayores y 3 de los menores:

- Criterios mayores
  1. Exclusión de otras causas conocidas de EPID
  2. Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y alteración del intercambio de gases; aumento de (A-a)O<sub>2</sub> en reposo o en las pruebas de esfuerzo o disminución de la DLCO
  3. Alteraciones típicas de la enfermedad en la TACAR
  4. Ausencia de alteraciones en la biopsia transbronquial o en el lavado broncoalveolar que indiquen un diagnóstico alternativo
- Criterios menores
  1. Edad superior a los 50 años
  2. Disnea de esfuerzo de comienzo insidioso, no explicada por otra causa
  3. Duración de los síntomas superior a 3 meses
  4. Estertores crepitantes bibasales, inspiratorios y persistentes

## NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

Constituyen un grupo de enfermedades de etiología desconocida con características específicas.

### Fibrosis pulmonar idiopática

Se trata de un tipo de EPID con manifestación histológica de neumonía intersticial usual (NIU). Es la EPID más frecuente. Su etiología es desconocida.

### Características clínicas

Suele presentarse a partir de los 50 años, con un inicio insidioso, en forma de disnea progresiva y tos seca. En la exploración física encontraremos crepitantes tipo velcro en el 90% y acropaquias en el 20-50% de los casos. Existe una forma de fibrosis pulmonar familiar que afecta a dos o más miembros de una misma familia, con unas características similares pero de inicio más precoz.

- Los estudios radiológicos muestran infiltrados reticulares periféricos más marcados en bases asociados con panalización y pérdida de volumen de lóbulos inferiores y extensa distorsión arquitectural.

- Se han definido una serie de criterios que permiten realizar el diagnóstico sin disponer de biopsia pulmonar con una sensibilidad del 90% (Tabla VI). La presencia de NIU en el examen histopatológico no es sinónimo de FPI. Existen otras enfermedades que pueden presentar esta misma histopatología, tales como enfermedades del colágeno, EPID asociada a fármacos, alveolitis alérgica extrínseca, asbestosis o el síndrome de Hermansky-Pudlak.

### Pronóstico

Es bastante malo, con una mortalidad del 50% a los 3-5 años del diagnóstico.

### Tratamiento

Actualmente no disponemos de tratamientos que modifiquen el pronóstico de la enfermedad. El tratamiento con glucocorticoides (GC), de forma aislada o asociados a inmunosupresores (IS), ha sido el tratamiento más empleado en la FPI durante muchos años. Esta indicación se basa en que diversos estudios han observado una mejoría subjetiva en el 42-57% de los pacientes después del

Tabla VII. Tratamiento de la FPI

**Glucocorticoides (prednisona)**

- 0,5 mg/kg/día, v.o., 4 semanas
- 0,25 mg/kg/día, 8 semanas
- Disminuir la dosis hasta 0,125 mg/kg/7 días 0,25 mg/kg/días alternos

**Asociar azatioprina o ciclofosfamida**

- Azatioprina (2-3 mg/kg/día)
- Dosis máxima: 150 mg/día
- Dosis inicial: 25-50 mg/día
- Incrementar la dosis de 25-50 mg cada 1-2 semanas
- Ciclofosfamida (2 mg/kg/día)
- Dosis máxima: 150 mg/día
- Dosis inicial: 25-50 mg/día
- Incrementar la dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas

**N-acetilcisteína**

- 600 mg 3 veces al día

tratamiento con corticoides, aunque sólo en 12-25% de los casos se ha objetivado una respuesta, definida ésta por una mejoría funcional y radiológica. A esta pauta de tratamiento habría que añadir la N-acetilcisteína a dosis de 600 mg 3 veces al día ya que ha demostrado que este tratamiento reduce el deterioro de la función pulmonar a medio plazo con respecto al placebo más glucocorticoides e inmunosupresores<sup>(14)</sup>. No hay evidencias de que este tratamiento modifique la mortalidad o la esperanza de vida. La pauta de tratamiento recomendada por la ERS/ATS queda reflejada en la Tabla VII.

La duración del tratamiento es variable, recomendándose una pauta inicial de 3 meses, continuándolo si existe mejoría o estabilización de la enfermedad. Pacientes con poca sintomatología pueden permanecer estables durante largos periodos sin tratamiento, por lo que se puede optar por no iniciarlo hasta que se observe una progresión de la enfermedad<sup>(10,11)</sup>.

En caso de mala tolerancia a corticoides e inmunosupresores, la colchicina a dosis de 0,6-1,2 mg/día puede ser una alternativa terapéutica<sup>(12,13)</sup>.

**Otras alternativas terapéuticas:**

- **Interferón gamma-1b (INF-γ).** Reduce la expresión de TGF-β e inhibe la proliferación de

los fibroblastos y la síntesis de colágeno, sin embargo no ha demostrado eficacia terapéutica<sup>(15)</sup>.

- **Pirfenidona.** Este fármaco se encuentra en fase de ensayo clínico. Inhibe la producción de TNF-α, TGF-β y PDGF, disminuyendo la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno *in vitro* y mejora la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en modelos animales<sup>(16)</sup>.
- **Otros fármacos** con efecto antifibrótico están en fase de investigación. Por ejemplo: fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa, los cuales no han demostrado efectividad; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes del receptor II de la angiotensina (ARAI).
- **Antagonistas de la endotelina-1**, la cual tiene un efecto vasoconstrictor y estimula la proliferación de fibroblastos y la síntesis de matriz extracelular. En la actualidad en fase de ensayo clínico. Un ejemplo de este tipo de fármacos es el bosentan.
- **Sildenafil** (inhibidor de la fosfodiesterasa) y el **epoprostenol** disminuyen las resistencias vasculares pulmonares por lo que podría contemplarse su uso en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a la FPI.

**Neumonía intersticial no específica (NINE)**

Hace algunos años comenzó a observarse que algunas biopsias de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa no encajaban en ningún patrón histológico bien definido de la clasificación clásica de neumonías intersticiales, a esto se le denominó neumonía intersticial no específica (NINE). Katzenstein dividió la NINE en tres grupos inicialmente basándose en la intensidad del infiltrado inflamatorio y de la fibrosis presente en las biopsias pulmonares. Grupo I: inflamación intersticial predominante; grupo II: inflamación y fibrosis, y grupo III: fibrosis predominante. En el estudio inicial el 39% de los pacientes presentaban enfermedades asociadas, como conectivopatías (16%), daño alveolar difuso en resolución o exposición a



varios agentes ambientales. Posteriormente se ha comprobado que resulta de utilidad utilizar únicamente dos grandes grupos, la NINE celular y la NINE fibrosa.

El 50% de los pacientes presentan síntomas sistémicos y el 30%, acropaquias. El 60% de los casos son de origen idiopático.

### Hallazgos radiológicos

Los pacientes muestran una afectación bilateral más intensa en lóbulos inferiores en forma de atenuación en vidrio deslustrado en áreas subpleurales. Líneas irregulares asociadas con bronquiectasias por tracción y panalización poco frecuente. En los casos de NINE de tipo fibroso puede existir un patrón en TCAR semejante al panal y en estos casos sólo la visión directa de las lesiones patológicas puede hacer una distinción con el patrón correspondiente de la FPI. El pronóstico depende del grado de inflamación, aunque suele ser mejor que el de la FPI. El tratamiento se basa en la administración de glucocorticoides (prednisona), por vía oral a dosis de 1 mg/kg de peso (máximo, 80 mg), durante un mes, disminuyendo la dosis a razón de 10 mg cada 15 días, hasta 20 mg/día, manteniendo esta dosis durante dos semanas y posteriormente se disminuirá de forma progresiva hasta 5-10 mg en días alternos hasta la resolución de la clínica y estabilización de pruebas funcionales. Si no hay respuesta a los glucocorticoides, se añadirá azatioprina, a las mismas dosis utilizadas en la FPI. El pronóstico es más variable que en la FPI y depende fundamentalmente de la extensión de la fibrosis. La mayoría permanecen estables o mejoran con el tratamiento aunque una minoría (generalmente aquellos que muestran un patrón fibroso en la anatomía patológica) progresan.

### Neumonía organizada criptogénica (NOC)

Constituye un proceso fibrosante activo que afecta preferentemente a bronquiolos distales, conductos alveolares y alveolos peribronquiales. Clásicamente conocida como bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP o BONO). La enfermedad presenta un inicio subagudo, con tos

y disnea progresivas, a menudo síntomas sistémicos como fiebre, astenia y pérdida de peso. En algunos casos el inicio puede ser agudo en forma de insuficiencia respiratoria grave. La BOOP puede estar originada por numerosas causas y puede ser un hallazgo en diferentes entidades, como la neumonía por hipersensibilidad, la neumonía intersticial no específica, la neumonía eosinófila o la histiocitosis de células de Langerhans. Por otra parte, una amplia variedad de agentes infecciosos, tóxicos, procesos inflamatorios y enfermedades del colágeno, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimiositis y enfermedad de Sjögren pueden originar BOOP. Es el componente más habitual de la neumonía obstructiva por neoplasia broncopulmonar y puede aparecer en relación con broncoaspiración. Casos de BOOP también se han visto en pacientes con neoplasias hemo-linfoides, en pacientes tratadas con radioterapia por cáncer de mama, en relación con fármacos, como sales de oro y amiodarona y como complicación a la inhalación de cocaína. En las imágenes radiológicas, se pueden apreciar consolidaciones uni-bilaterales, en ocasiones migratorias y recidivantes. En el TCAR se observan áreas de consolidación del espacio aéreo en el 90% de los pacientes. En el 15% pueden aparecer grandes nódulos, con márgenes irregulares y broncograma aéreo. En menos del 5% puede haber cavitación o derrame.

Para el diagnóstico, se requiere la asociación de los datos clínico-radiológicos descritos previamente con la demostración histopatológica de neumonía organizada en una muestra de biopsia pulmonar. El hallazgo característico es la presencia de yemas de tejido de granulación de aspecto mixoide en las luces de vías aéreas pequeñas, extendiéndose a conductos alveolares y alvéolos. Su pronóstico es bueno. Sin embargo la enfermedad recidiva en un 50-60% de los casos y se ha observado un subgrupo de pacientes con curso agudo y mala evolución, que requieren ventilación mecánica. Entre los casos con mayor riesgo estarían los secundarios a enfermedad inmunológica, del colágeno, a fármacos y factores ambientales. Para el tratamiento se administran glucocorticoides a dosis similares a las utilizadas en la NINE.

### **Neumonía intersticial aguda (NIA)**

La NIA es una forma rápidamente progresiva y distinta de NII. Es una entidad caracterizada por la presencia de daño alveolar difuso (DAD) en el parénquima pulmonar. El inicio de los síntomas es insidioso, a veces como un síndrome seudogripal que puede evolucionar a insuficiencia respiratoria grave con necesidad de ventilación mecánica. Fueron Hamman y Rich los que describieron inicialmente a cuatro pacientes previamente sanos con insuficiencia respiratoria de instauración aguda que en la autopsia mostraron fibrosis pulmonar difusa no encuadrable en ninguna de las categorías descritas por Liebow. No fue hasta los años 90 en que Olson equiparó los casos de Hamman y Rich con la descripción de la NIA. Los estudios radiológicos muestran infiltrados alveolares bilaterales e imagen en vidrio deslustrado. La mayoría de los pacientes cumplen los criterios diagnósticos clínicos de SDRA: aparición aguda,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  igual o menor de 200 mmHg, condensación pulmonar bilateral en la radiología y presión capilar en cuña menor de 18 mmHg (cuando se puede acceder a ella) y si no ninguna evidencia clínica de hipertensión en aurícula izquierda. El pronóstico de la enfermedad es malo, con una supervivencia del 50% a los dos meses del diagnóstico. El diagnóstico debe establecerse por biopsia pulmonar. En los diferentes estadios de su evolución, la NIA debe ser diferenciada del DAD sobre una NIU (fase acelerada), de un DAD en pacientes con colagenosis, SDRA (DAD de causa conocida), infección (*Pneumocystis jiroveci* y CMV, sobre todo), neumonitis inducida por fármacos, neumonitis por hipersensibilidad y neumonía eosinófila. No existe tratamiento probado y la mortalidad es alta (> 50%). La mayoría de las muertes ocurren entre 1 y 2 meses de la aparición de la enfermedad. Los supervivientes pueden evidenciar recidivas y enfermedad pulmonar intersticial difusa crónica progresiva. En el tratamiento se administran dosis altas de glucocorticoides intravenosos (100-250 mg/día).

### **Bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad pulmonar intersticial difusa (BR/EPID)**

Está directamente relacionada con el tabaco, aparece en fumadores de más de 30 paquetes/año.

Ha sido relacionada con la neumonía intersticial descamativa (NID) y, de hecho, cualquier discusión acerca de la NID debe incluir también a la BR. Incluso se ha propuesto el término enfermedad intersticial pulmonar asociada al tabaco para agrupar ambas entidades. Ésta es una lesión histopatológica que se encuentra en pacientes fumadores, caracterizada por la presencia de macrófagos cargados de un fino pigmento en el interior de los bronquiolos respiratorios de primero y segundo orden. Raramente es sintomática y usualmente se asocia con una disfunción de pequeñas vías aéreas. Sin embargo, en casos poco frecuentes se presenta en forma de enfermedad intersticial con sintomatología pulmonar evidente y anomalías de las pruebas de función respiratoria y radiológicas. Es entonces cuando hablamos de la BR-EPIP. El cuadro clínico es similar a otras EPID, aunque poco llamativo. A nivel radiológico se aprecia un engrosamiento de las paredes bronquiales e imágenes en vidrio deslustrado. El TCAR encuentra nódulos centrolobulillares, atenuación con vidrio deslustrado y engrosamiento de las paredes de las vías aéreas. Pueden existir áreas hiperlucentes debido a atrapamiento aéreo. Estos hallazgos, o similares, pueden encontrarse en individuos fumadores asintomáticos, aunque los cambios son más acentuados en los pacientes sintomáticos. En el LBA se aprecian macrófagos hiperpigmentados. El diagnóstico debe realizarse por biopsia pulmonar. Con el abandono del tabaco, prácticamente se consigue la curación de la enfermedad sin secuelas. Si persisten los síntomas se deben administrar glucocorticoides igual que en la NINE.

### **Neumonía intersticial descamativa (NID)**

El nombre se originó en la creencia de que la característica fundamental de este tipo de lesiones era la "descamación" de las células epiteliales. Sin embargo, ahora se conoce que en realidad se trata de agregados de macrófagos intraalveolares. Se la considera como la fase avanzada de la BR/EPID, debido a su asociación con el tabaco y a la similitud de los hallazgos anatomopatológicos. Existen raros casos en no fumadores, aunque queda por

demostrar la exposición a otros agentes ambientales e incluso al tabaquismo pasivo. Las manifestaciones clínicas son similares a otras EPID, sin síntomas sistémicos y en un 50% pueden existir acropaquias. El diagnóstico diferencial histológico debe hacerse con muchas patologías intersticiales pulmonares que muestran agregados histiocitarios intraalveolares. Por otra parte, muchos pacientes con otras patologías respiratorias son además fumadores y por tanto susceptibles de presentar este patrón lesional. La fibrosis peribronquiolar junto con la hiperplasia neumocitaria puede simular una NIU. Sin embargo, los cambios intersticiales en el caso de la NID son más difusos y uniformes y carecen de focos fibroblásticos y de panalización. Otras patologías con las que es preciso realizar el diagnóstico diferencial es con la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, asbestosis, neumoconiois, toxicidad por nitrofurantoína, áreas periféricas de tumores malignos y la neumonía eosinófila crónica. La inespecificidad de las lesiones hace que nunca se deba realizar el diagnóstico de NID en una biopsia transbronquial. Al igual que la BR/EPID presenta buen pronóstico con remisión completa tras el abandono del tabaco y el tratamiento con corticoides.

#### **Neumonía intersticial linfocítica (NIL)**

Se caracteriza por la existencia de infiltrados linfocitarios intersticiales en el parénquima pulmonar. Muchos autores prefieren clasificar NIL en el epígrafe de desórdenes pulmonares linfoproliferativos. Esto es así porque en muchos casos se ha descrito la evolución hacia linfomas y la NIL ha pasado a ser considerada entonces como un cuadro preneoplásico. De hecho, muchos casos descritos como NIL eran probablemente linfomas no hodgkinnianos de bajo grado y fenotipo B desde su inicio. La distinción entre la NIL y un linfoma por tanto resulta difícil de realizar sólo aplicando técnicas de rutina. Sin embargo, las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares permiten separar con una seguridad razonable los infiltrados reactivos y neoplásicos. Presenta un inicio subagudo con tos, disnea progresiva y síntomas sistémicos (artralgias, fiebre, pérdida de peso). En las pruebas de labora-

torio, puede existir anemia ligera y disproteinemia en la forma de un incremento policlonal de gamma-globulinas o un pico monoclonal de IgG o IgM hasta en un 80% de los pacientes. La presencia de estas alteraciones en el proteinograma son indicadoras de la posibilidad de una enfermedad linfoproliferativa. Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes. Radiológicamente existen dos patrones: basilar, con componente alveolar, y difuso, con panalización asociada. La TCAR suele mostrar un patrón en vidrio deslustrado. Pueden observarse cavidades quísticas perivasculares o panalización perivascular. Patrón reticular en el 50% de los casos. Pueden existir nódulos y consolidación. El 70% responden a glucocorticoides. El 20-30% de los casos evolucionan a fibrosis pulmonar.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63 (Suppl V): v1-58.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
3. López Campos JL, Rodríguez Becerra E, on behalf of the NEUMOSUR Task Group. Registry of interstitial lung diseases. Incidence of interstitial lung diseases, in the south of Spain 1998-2000: The RENIA study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 155-61.
4. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathological classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-5.
5. King TE, Costabel U, Cordier JF, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
6. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004; 125 (2): 522-6.
7. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-15.
8. Liebow A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* 1975; 8: 1-33.

9. Nicholson AG. Classification of idiopathic interstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup. *Histopathology* 2002; 41 (5): 381-91.
10. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Roca J, Ayuso MC, Marrades RM et al. Is it necessary to treat all patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 289-95.
11. Xaubet A, Acochea J, Blanquer R, Montero C, Morrel F, Rodríguez Becerra E et al. Normativas sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 580-600.
12. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, Offord KP, Schroeder DR, Caron GM et al. Colchicine versus prednisone in treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized perspective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 58: 220-5.
13. Raghu G, DePaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Creis DF et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind randomized, placebo controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 291-6.
14. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353 (21): 2229-42.
15. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125-33.
16. Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2002; 41: 1118-23.