

Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Neumonías intersticiales idiopáticas. Fibrosis pulmonar idiopática. Enfermedades fibrosantes progresivas

A. López Bauzá, C. López Ramírez, J.A. Rodríguez Portal

DEFINICIÓN

Las enfermedades intersticiales difusas del pulmón (EPID), constituyen un grupo muy heterogéneo de entidades que tienen manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales comunes, en las cuales las principales alteraciones anatomopatológicas afectan a estructuras alveolo-intersticiales, es decir, afectan al epitelio, las paredes alveolares, al endotelio capilar y al tejido conjuntivo (perilinfático y perivascular) comprendido entre los septos y situado en el tejido peribronquial y peribronquiolar⁽¹⁾. Se conocen más de 150 variantes de neumopatías intersticiales, aunque solo es posible identificar el agente que las provoca en un tercio de ellas.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Existen varias formas de clasificar a las EPID. De manera muy general podemos clasificarlas en tres grandes grupos: neumonías intersticiales idiopáticas (NII), de causa no conocida; EPID de causa conocida o relacionada con alguna enfermedad; y un tercer grupo en el que se incluyen un conjunto de entidades en los que si bien no se conoce la causa en muchos de ellos, presentan unas características muy bien definidas desde el punto de vista de la anatomía patológica. En la última actualización publicada en el año 2013, se realizan algunos cambios respecto a la clasificación del 2002⁽²⁾ (Tabla 1). En primer lugar, se dividen las NII principales en mayores y raras, incluyendo NII no clasificables y EPID previamente no definidas, como

la neumonía intersticial linfoidea y la fibroelastosis pleuroparenquimatosa. Además se acepta neumonía intersticial no específica (NINE) como una entidad intersticial propia. En tercer lugar, entre las NII principales podemos clasificarlas entre tres subgrupos: las fibrosantes crónicas (fibrosis pulmonar idiopática y NINE), aquellas relacionadas con el tabaquismo (bronquiolitis respiratoria-enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPID) y neumonía intersticial descamativa (NID) y las NII agudas y subagudas, entre las que se encuentra, la neumonía organizada criptogénica (NOC) y neumonía intersticial aguda (NIA)⁽³⁾ (Tabla 2). Además, uno de los aspectos más relevantes en la actualización del 2013 es la importancia de los comités multidisciplinares para el diagnóstico de las EPID.

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 7,6-11 casos/100.000 habitantes, siendo la más frecuente la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con una incidencia de 16-20 casos/100.000 habitantes. Se estima que en España existen entre 7.500-10.000 pacientes con FPI⁽⁴⁾.

PATOGENIA

No existen mecanismos patogénicos uniformes en el desarrollo de las EPID. En algunas de ellas hay alteraciones en los mecanismos autoinmunes que

TABLA 1. Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID).**1. Neumonías intersticiales idiopáticas**

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

2. De causa conocida o asociada

- Asociadas a enfermedades del colágeno
- Neumoconiosis
- Inducida por fármacos y radioterapia
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Asociadas a enfermedades hereditarias

3. Entidades con histología propia y otras enfermedades no bien definidas

- Microlitiasis alveolar
- Linfangioleiomiomatosis
- Eosinofilia pulmonares
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Proteínosis alveolar
- Amiloidosis
- EPID no clasificada

4. Neumopatías intersticiales granulomatosas

- Sarcoidosis
- Secundarias a micobacterias u hongos

TABLA 2. Clasificación de las neumopatías intersticiales pulmonares difusas (EPID).

Categoría	Diagnóstico clínico, radiológico y patológico	Cuadro radiológico y/o patológico
Fibrosantes crónicas	FPI (fibrosis pulmonar idiopática) NINE (neumonía intersticial no específica)	NIU (neumonía intersticial usual) NINE (celular/fibrosante)
Relacionadas con el tabaco	BR-EPID (bronquiolitis respiratoria-EPID) NID (neumonía intersticial descamativa)	Bronquiolitis respiratoria-EPID NID
Agudas/subagudas	NOC (neumonía organizada criptogénica) NIA (neumonía intersticial aguda)	Neumonía organizada Daño alveolar difuso

llevan a la aparición de fenómenos inflamatorios que posteriormente producirán la fibrosis. Aunque en muchos casos el agente es desconocido, hay algunas EPID en las que el humo del tabaco juega un papel primordial en su desarrollo, es el caso de la neumonía intersticial descamativa (NID), la bronquiolitis respiratoria asociada a EPID (BR-EPID) o en la histiocitosis de células de Langerhans. Todas las enfermedades pulmonares intersticiales difusas, tienen en común la alteración del intersticio pulmonar, sin embargo difieren en los mecanismos celulares y moleculares de su

patogenia. De esta forma, hay neumopatías intersticiales en las que predomina la inflamación, como son la sarcoidosis y la neumonitis por hipersensibilidad, mientras que en el otro extremo se encuentran las enfermedades intersticiales en las cuales predomina la fibrogénesis, cuyo principal ejemplo es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)⁽²⁾. Las agresiones que se producen sobre el epitelio alveolar del pulmón, pueden producir una fibrosis intersticial progresiva si fallan los mecanismos tisulares de reparación o estos se comportan de manera aberrante como consecuencia

del daño celular. Al inicio de la agresión, este mecanismo adaptativo, sirve para reparar el tejido dañado y protegerlo de nuevos ataques, generando un tejido más resistente. Sin embargo, tras repetidas agresiones, se genera en el intersticio pulmonar un mayor grado de fibrosis que produce un mal funcionamiento del pulmón, interfiriendo con el intercambio gaseoso, desarrollando insuficiencia respiratoria. En el caso de la fibrosis pulmonar con características autoinmunes (IPAF, *interstitial pneumonia with autoimmune features*) existe una afectación intersticial, sin que se pueda demostrar desde un punto de vista clínico ninguna enfermedad autoinmune o del colágeno, pero en la que se encuentran alteraciones significativas en la serología autoinmune, con elevación de varios autoanticuerpos, pero en la que el único órgano afectado es el pulmón⁽⁶⁾.

En el caso de la FPI, el acontecimiento principal sería la lesión celular del epitelio alveolar, lo que estimularía la proliferación de fibroblastos y el desarrollo de la fibrosis, podríamos decir que es una enfermedad puramente fibrogénica, en la que no hay fenómenos inflamatorios previos. Además, no debemos olvidar que en el desarrollo de estas enfermedades influyen muchos factores, entre ellos cabe destacar la naturaleza del agente etiológico, la integridad de la membrana basal del intersticio pulmonar, la predisposición genética y factores hereditarios.

En la FPI, hasta en un 15-20% de los casos hay antecedentes familiares⁽⁶⁾. Se asocia a alteraciones en la longitud de los telómeros bien por alteración de la transcriptasa inversa de telomerasa (TERT) o en el RNA (TERC). Se van descubriendo nuevas alteraciones que se asocian a la aparición de FPI familiar como alteraciones en los genes que codifican las proteínas del surfactante A y C o la mucina 5B⁽⁷⁾. Estos casos de aparición familiar se caracterizan por presentarse en edades más tempranas y tener una peor evolución.

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. A pesar de un estudio exhaustivo, en un porcentaje que se aproxima a un 15-20%, no es posible llegar a un diagnóstico definitivo, son las denominadas *enfermedades intersticiales no clasificables*⁽⁶⁾.

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 (amiodrona, 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), la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) o la combinación fibrosis/enfisema⁽⁹⁾. Algunas hemorragias alveolares se asocian al consumo de tabaco. En la neumonía eosinófila aguda suele existir el antecedente de inicio del hábito tabáquico reciente o un aumento en el número habitual de cigarrillos consumidos. La aparición de fibrosis pulmonar con un patrón de neumonía Intersticial usual en la artritis reumatoide es más frecuente en varones fumadores con anticuerpos anticitrulina positivos. Hay que valorar las nuevas formas de consumo de tabaco y los nuevos dispositivos de inhalación EVALI (lesión pulmonar asociada al cigarrillo electrónico, del inglés *E-cigarette or vaping use-associated lung injury*) que se puede presentar como una neumonía intersticial aguda o una neumonía eosinófila aguda⁽¹⁰⁾.
- **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 de células de Langerhans. Por el contrario la mayoría de los pacientes con FPI tienen más de 55 años. La linfangiomiomatosis (LAM) ocurre exclusivamente en mujeres de edad fértil. La FPI o la afectación intersticial asociada a la artritis reumatoide son más frecuentes en hombres. Por su antecedente laboral, la mayoría de las neumoconiosis (silicosis, asbestosis) son más frecuentes en varones.

- **Ocupación, hobbies, viajes, entorno:** historia de exposición, su duración y si realizó protección respiratoria.
- **Antecedentes familiares:** hay antecedentes familiares en las EPID asociadas a neurofibromatosis (herencia autosómica dominante) y esclerosis tuberosa como ocurre con su asociación a LAM. Existe agregación familiar en enfermedades raras como el síndrome de Hermansky-Pudlack o la microlitiasis alveolar (herencia autosómica recesiva). En la FPI, hasta en un 15-20% de los casos hay antecedentes familiares.
- **Tratamientos previos:** quimioterapia, radioterapia. Existe una amplia lista de fármacos capaces de provocar enfermedad intersticial. Los fármacos que pueden provocar alteraciones pulmonares pueden consultarse en la web (*pneumotox.com*).
- **Consumo de drogas.**
- **Síntomas de enfermedades sistémicas.** Cuando la enfermedad intersticial se asocia a alguna enfermedad sistémica, los hallazgos son más variados: alteraciones cutáneas en vasculitis; adenopatías, afectación ocular (uveítis, iridociclitis, conjuntivitis), cutánea o articular en la sarcoidosis; esclerodactilia, manos de mecánico, artritis o fenómeno de Raynaud en las asociadas a enfermedad autoinmune sistémica. Debilidad o dolores musculares en las miopatías. Puede haber alteraciones neurológicas o cutáneas en la esclerosis tuberosa, la LAM, neurofibromatosis o en la HCL.
- **Factores de riesgo para VIH,** por posibles enfermedades oportunistas.

Manifestaciones clínicas

La disnea de esfuerzo y la tos crónica no productiva constituyen los principales síntomas. La disnea aumenta de forma lenta y progresiva a medida que avanza la enfermedad, presentándose en las fases avanzadas, incluso en reposo. Se debe cuantificar de forma objetiva el grado de disnea. Para ello existen escalas, como la escala modificada del *Medical research council* (mMRC):

1. Disnea solo a grandes esfuerzos.
2. Disnea al andar deprisa en llano o subir una pequeña pendiente.
3. Disnea que impide ir en llano al paso de otras personas de la misma edad u obliga a detenerse al andar en llano.

4. Disnea que obliga a pararse al andar 100 m en llano.
5. Disnea que impide salir de casa y aparece al vestirse.

La tos seca persistente también es muy frecuente. En ocasiones, la presencia de tos persistente tras una infección respiratoria, es el síntoma inicial. Existen síntomas menos frecuentes como las sibilancias, en relación a un proceso centrado en las vías aéreas distales, como en la neumonitis por hipersensibilidad, neumonía eosinofílica o en la sarcoidosis. El dolor torácico es infrecuente. Sin embargo, el dolor pleurítico agudo, podría ser el reflejo de la aparición de un neumotórax y la forma de presentación de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) o de la Linfangioleiomiomatosis (LAM). La hemoptisis puede sugerir hemorragia alveolar difusa en casos de vasculitis o afectación por *lupus* o aparecer en pacientes con LAM. Las EPID relacionadas con las enfermedades del tejido conectivo pueden presentar síntomas y signos sistémicos extrapulmonares tales como fiebre, alteraciones cutáneas, articulares, oculares o el fenómeno de Raynaud⁽¹⁾.

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. La TLC (capacidad pulmonar total), la FVC (capacidad vital forzada) y la difusión de CO (DLCO) están disminuidas. El cociente FEV₁/FVC se encuentra normal o elevado. 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 aumentado. Los datos de función pulmonar tienen importancia para evaluar la gravedad, el pronóstico y la evolución de la enfermedad. En la FPI caídas de la FVC > 10% o de la DLCO > 15% en 6-12 meses se han asociado a una mayor mortalidad. El parámetro más sensible es la difusión, siendo en muchos casos la primera alteración que vamos a encontrar.

En algunas entidades como en la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, neumonía eosinofílica, aspergi-

losis broncopulmonar alérgica, bronquiolitis respiratoria, sarcoidosis, combinación de fibrosis con enfisema o silicosis podemos encontrar patrones ventilatorios obstructivos. En las miopatías debido a la pérdida de fuerza muscular podemos hallar una disminución de la FVC, de la presión muscular, la máxima ventilación voluntaria y un aumento del volumen residual desproporcionado en relación al descenso en el FEV₁. El test de la marcha de 6 minutos aporta información sobre la capacidad de esfuerzo y la presencia de desaturación de oxígeno (< 88%) al esfuerzo tiene implicaciones pronosticas además de que puede servir de ayuda a la hora de determinar la necesidad de oxigenoterapia al esfuerzo⁽¹²⁾. No es infrecuente encontrar gasometrías arteriales normales en reposo, con intensa desaturación al esfuerzo. En fases avanzadas vamos a encontrar hipoxemia e incluso insuficiencia respiratoria en la gasometría arterial. No suele haber elevación de la presión parcial de CO₂ salvo en fases muy avanzadas de la enfermedad.

Radiología

- **Radiografía simple torácica.** Aunque en la mayoría de las ocasiones sus resultados son inespecíficos, es la primera prueba radiológica que debemos realizar en el estudio de las EPID. Tiene una baja sensibilidad ya que en las fases iniciales de muchas de ellas puede ser normal. En otros casos nos puede orientar hacia el diagnóstico. Nos permite valorar la distribución de las lesiones, monitorizar su evolución y diagnosticar la aparición de complicaciones. Los patrones radiológicos relacionados con EPID son: vidrio deslustrado, nodulillar, reticular, reticulonodular y pulmón en panal de abeja, que suelen afectar de forma difusa 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), neumonitis por hipersensibilidad y la eosinofilia pulmonares. En la fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática existe un engrosamiento pleural apical que va extendiéndose hacia el parénquima adyacente. La aparición de derrame pleural ocurre en enfermedades autoinmunes como LES, la artritis reumatoide y en la LAM en forma de quilotórax.

La aparición de lesiones quísticas bilaterales sin reducción del volumen pulmonar, respetando los ángulos costofrénicos orienta hacia la HCL. Podemos encontrar neumotórax como primera manifestación de la LAM o la HCL. Adenopatías hiliares y mediastínicas en la sarcoidosis. En esta última entidad es característica la presencia de adenopatías hiliares bilaterales y paratraqueales derechas, conocida como *Triada de Garland*⁽¹³⁾.

- **Tomografía computerizada de alta resolución (TCAR).** Es más sensible que la radiografía simple para el diagnóstico de las alteraciones del intersticio. Constituye la técnica de elección para el estudio inicial de las EPID. 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 localización del sitio óptimo para realizar lavado broncoalveolar y/o biopsia pulmonar. En el caso de la FPI, uno de los criterios diagnósticos es la presencia de un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la TCAR, con unas características radiológicas definidas. (Tabla 3) aunque este patrón también puede estar presente en otras entidades como enfermedades del colágeno, toxicidad farmacológica o neumonitis por hipersensibilidad fibrótica. En la neumonitis por hipersensibilidad fibrótica puede aparecer un patrón de tres densidades muy característico: zonas de pulmón normal, áreas en vidrio deslustrado y otras de patrón en mosaico por atrapamiento aéreo⁽¹⁴⁾.

Los hallazgos de la TCAR son orientativos en otras entidades, si bien no hay patrones patognómicos de ninguna de ninguna enfermedad en concreto y se va a requerir de la valoración de los datos clínicos, funcionales e histológicos para poder llegar a un diagnóstico definitivo (Tabla 4).

Pruebas de laboratorio

Es necesario hacer una hemograma completo, velocidad de sedimentación, estudio de coagulación, bioquímica (calcio, LDH, PCR, ECA, enzimas hepáticas) función renal y estudio de autoinmunidad que incluya factor reumatoide, anticuerpos anticitrulina (anti-CCP),

TABLA 3. Criterios de NIU en TCAR.

NIU	Probable NIU	Indeterminado	No FPI
Patrón reticular	Patrón reticular	Tenue patrón reticular	Fibrosis predominantemente en el pulmón superior o en el pulmón medio; predominio peribroncovascular con preservación subpleural
Subpleural y de predominio basal	Subpleural y de predominio basal	Subpleural y basal con afectación variable. Puede haber tenue vidrio deslustrado	Perilinfática, nódulos centrilobulillares, placas pleurales, derrame pleural, extensas adenomegalias
Panel de abejas con o sin bronquiectasias de tracción	Bronquiectasias/ bronquiolectasias de tracción sin panalización	Evidencia de fibrosis con algunas características poco llamativas que sugieren un patrón no NIU	Cualquiera de los siguientes: consolidación predominante, vidrio deslustrado extenso (sin exacerbación aguda), atenuación extensa del mosaico con un gran y claro atrapamiento aéreo en espiración, nódulos difusos o quistes
Ausencia de alteraciones incompatibles con NIU (columna 4)	Ausencia de alteraciones incompatibles con NIU (columna 4)		

Tomado de referencia 20.

TABLA 4. Patrones radiológicos más frecuentes en la TCAR en algunas EPID.

EPID	Localización	Características
Fibrosis pulmonar idiopática	Subpleural, predominio basal y periférica	Patrón NIU
Neumonitis por hipersensibilidad	Campos medios y superiores	Vidrio deslustrado y granulomas (micronódulos) centrilobulillares en formas subagudas
Neumonía intersticial no específica	Periférica de predominio basal	Vidrio deslustrado. Respeto zona subpleural. Bronquiectasias de tracción. Rara la panalización
Neumonía intersticial descamativa	Difusa, bilateral predominio en bases	Vidrio deslustrado, reticulación micro quistes
Bronquilitis respiratoria-EPID	Variable	Engrosamiento paredes bronquiales, nodulillos centrilobulillares y vidrio deslustrado
Proteinosis alveolar	Distribución difusa y central	Vidrio deslustrado, patrón en empedrado no homogéneo
Sarcoidosis	Campos medios y superiores	Adenopatías hiliares, mediastínicas y Paratraqueales derechas. Nodulillos de distribución perilinfática. Vidrio deslustrado
Neumonía organizada	Periférico, peribroncovascular	Infiltrados alveolares de distribución parcheada
LAM	Variable. Difuso	Quistes de pared fina
HCL	Campos medios y superiores. Respeto de ángulos costofrénicos	Quistes, nodulillos centrilobulillares
Neumonía intersticial linfoide	Variable	Nódulos centrilobulillares difusos, vidrio deslustrado, quistes de pared fina y engrosamiento de septos
Neumonía eosinofila crónica	Periférico. "Negativo del edema agudo de pulmón"	Infiltrados alveolares

TABLA 5. Alteraciones analíticas.

Alteración analítica	Enfermedades
Eosinofilia	Eosinofilia pulmonar
Aumento de la LDH	Proteinosis alveolar
Hiper calciuria, hiper calcemia	Sarcoidosis
Enzimas musculares anticuerpo anti-Jo 1	Dermatomiositis, polimiositis, síndrome antisintetasa
Factor reumatoide	Artritis reumatoide
Anticuerpos antinucleares (ANA, DNA nativo)	Lupus eritematoso sistémico
Anticuerpos Anti-ENA, Scl-70 Anticentrómero	Esclerosis sistémica Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
IgG séricas	Neumonitis por hipersensibilidad

ANA, ANCA, CPK, aldolasa, anti-Jo y anti-SCL-70 así como una orina elemental y de 24 horas. Estos pueden ser de utilidad en los casos en los que la afectación pulmonar se asocia a una enfermedad sistémica autoinmune o vasculitis sistémica⁽¹⁵⁾. En las neumonitis por hipersensibilidad es útil la determinación en sangre de IgG específicas frente a determinados antígenos, sobre todo hongos (*Aspergillus*, *Penicillium*) y antígenos presentes en las plumas de loro, periquito o palomas (Tabla 5). Su presencia indica exposición pero no enfermedad y su ausencia no la descarta.

Actualmente no se recomienda la determinación en sangre de diferentes biomarcadores de daño alveolar como la proteína Krebs von den Lungen-6 (KL-6,) proteína del surfactante D, A o estudio de mutaciones genéticas como alteraciones de telomerasa o mucina 5B de manera rutinaria para el diagnóstico de las EPID. En el diagnóstico de la LAM niveles elevados en sangre de factor de crecimiento derivado del endotelio (VEGF-D) por encima de 800 pg/ml son muy específicos y pueden evitar la realización de una biopsia pero esta determinación no está disponible de manera rutinaria en la mayoría de los laboratorios⁽¹⁶⁾.

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, aunque en alguna ocasión podría evitar la realización de la biopsia pulmonar. Puede ser una técnica diagnóstica en los síndromes de hemorragia alveolar de manera directa o con la detección de macrófagos cargados de hemosiderina > 15%. Un recuento elevado de eosinófilos > 25% podría estar en relación con una neumonía eosinófila, el aumento de mastocitos en el BAL también se ha asociado con neumonitis por hipersensibilidad, reacciones a drogas o fármacos. Un recuento de linfocitos > 25% puede estar asociado a sarcoidosis o en la toxicidad por fármacos pero también pueden estar elevados en la NINE, la neumonía organizada o la neumonía intersticial linfoide. Una linfocitosis > 40-50% es altamente sugestiva de una neumonitis por hipersensibilidad. Un cociente CD4/CD8 > 3,5 es sugestivo de sarcoidosis. Un recuento de células con marcaje CD1+ > 5% es sugestivo de HCL en el contexto clínico y radiológico adecuado. En la proteinosis alveolar el BAL puede tener aspecto lechoso con abundantes macrófagos espumosos y lipoproteínas con tinción *schiff* positiva⁽¹⁷⁾. Es de indudable valor en los procesos infecciosos y en la linfangitis carcinomatosa con el hallazgo de células neoplásicas. En enfermedades ocupacionales puede detectar material inorgánico como cuerpos de asbesto (> 1/ml) o partículas de sílice en la microscopía de luz polarizada. Puede ser diagnóstico en casos de neumonías eosinófilas con valores de eosinófilos por encima del 25%. En caso de encontrar una linfocitosis mayor del 30% es altamente sugestivo de una neumonitis por hipersensibilidad y hace muy improbable una FPI (Tabla 6).

TABLA 6. Utilidad del LBA en las EPID.**1. Valor diagnóstico**

- Proteinosis alveolar: material proteináceo PAS positivo y alcíán *blue* negativo; cuerpos lamelares en microscopía electrónica
- Histiocitosis de células de Langerhans: células CD1+ > 5% gránulos de Birbeck en microscopía electrónica
- Eosinofilia pulmonares: eosinofilia > 25%
- Hemorragia alveolar

2. Valor orientativo

- Sarcoidosis: linfocitosis, cociente linfocitos T CD4/CD8 > 3,5
- Neumonitis por hipersensibilidad: Linfocitosis > 30%, mastocitos, inversión del cociente linfocitos T CD4/CD8
- Linfocitos con fenotipo CD3+/CD8+/CD56+/CD57+/CD16-
- Fibrosis pulmonar idiopática: neutrofilia con o sin eosinofilia
- Asbestosis: neutrofilia con o sin eosinofilia, cuerpos de asbesto
- Neumonitis inducida por fármacos: alveolitis linfocitaria. Inversión del cociente linfocitos CD4+/CD8+
- Neumonía organizada criptogénica: linfocitosis e inversión del cociente linfocitos T. Macrófagos espumosos
- Neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria/EPID: macrófagos pigmentados

Biopsia pulmonar

La biopsia transbronquial (BTB) tiene una alta rentabilidad para el diagnóstico de los procesos en los que las lesiones tienen una distribución centrilobulillar o perilinfática como en la sarcoidosis, granulomas no caseificados «laxos» de la neumonitis por hipersensibilidad, granulomas de células gigantes en las pneumoconiosis por metales duros y proliferación de músculo liso en la LAM. Puede detectar infiltración neoplásica en la linfangitis carcinomatosa. No es una técnica recomendada para el diagnóstico de un patrón NIU. La biopsia transbronquial con crisonda (criobiopsia) permite obtener muestras de mayor tamaño y aumenta la rentabilidad diagnóstica en la mayoría de las EPID. Aunque todavía no está claramente establecida su posición dentro del algoritmo diagnóstico es indudable que en el futuro será una técnica fundamental en casos seleccionados⁽¹⁸⁾.

En ocasiones hay que recurrir a la biopsia pulmonar quirúrgica. Actualmente el método que ha mostrado más rentabilidad con menor morbi-mortalidad es la videotoracoscopia (VATS). La tasa de mortalidad de esta técnica generalmente es menor del 1%, y la morbilidad es menor del 5%⁽¹⁹⁾.

Pauta diagnóstica

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

Tratamiento

Los objetivos fundamentales del tratamiento consisten en:

1. Evitar la exposición al agente causal, solo posible cuando este es conocido.
2. 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.
3. Tratar las comorbilidades. Oxigenoterapia en los casos en los que hay insuficiencia respiratoria, rehabilitación respiratoria, abandono del tabaco, tratamiento del reflujo gastroesofágico, vacunación antigripal y antineumocócica, etc.

Neumonías intersticiales idiopáticas

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

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

La fibrosis pulmonar idiopática se define como una neumonía intersticial fibrosante pulmonar crónica, limitada al pulmón, de causa desconocida, que afecta a personas mayores de 50 años y que se asocia a un patrón radiológico y/o histológico de neumonía intersticial usual (NIU) (Fig. 2). Es la neumopatía intersticial idiopática más frecuente. Su etiología es desconocida, aunque es posible que sea debida a diversas agresiones exógenas sobre una base genética susceptible. En el año 2018, las sociedades americana, europea, japonesa e iberoamericana (ATS/ERS/JRS/ALAT) actualizaron los criterios diagnósticos de esta enfermedad, basados principalmente en el diagnóstico de exclusión y en la presencia de un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en el TACAR y/o biopsia pulmonar^(20,21).

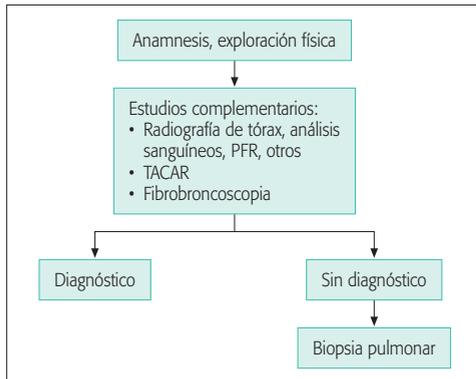


Figura 1. Pauta diagnóstica de las EPID.

El *gold estándar* del diagnóstico es la valoración por un equipo multidisciplinar.

Características clínicas

Suele presentarse en forma de disnea progresiva y tos seca. Hay un grupo de pacientes que sufren un lento deterioro de la función pulmonar, mientras que otros tienen un curso más rápido (forma acelerada). En su evolución pueden aparecer episodios de exacerbaciones que tienen una repercusión negativa en el pronóstico. De manera global, la mediana de supervivencia sin tratamiento desde el diagnóstico es de 3-5 años. En la exploración física encontraremos crepitantes teleinspiratorios tipo velcro en el 90% y acropaquias en el 20-50% de los casos. Existe una forma de fibrosis pulmonar familiar con unas características clínicas similares, pero de inicio más precoz, patrones radiológicos atípicos y de evolución más rápida. Los casos de FPI familiar suponen el 25-30% del total de casos.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la FPI se requieren una serie de criterios. a) La exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas difusas de causa conocida (exposiciones ambientales, laborales, enfermedades del tejido conectivo, toxicidad farmacológica) y b) Presencia de un patrón tipo NIU en TCAR o en muestra de biopsia pulmonar. Existen una serie de criterios radiológicos que definen en patrón NIU desde el punto de vista radiológico⁽²⁰⁾. Cuando el patrón NIU es definitivo en el TCAR no se necesita una biopsia pulmonar, esta es necesaria en menos del 20-30% de los casos. Hay que recordar

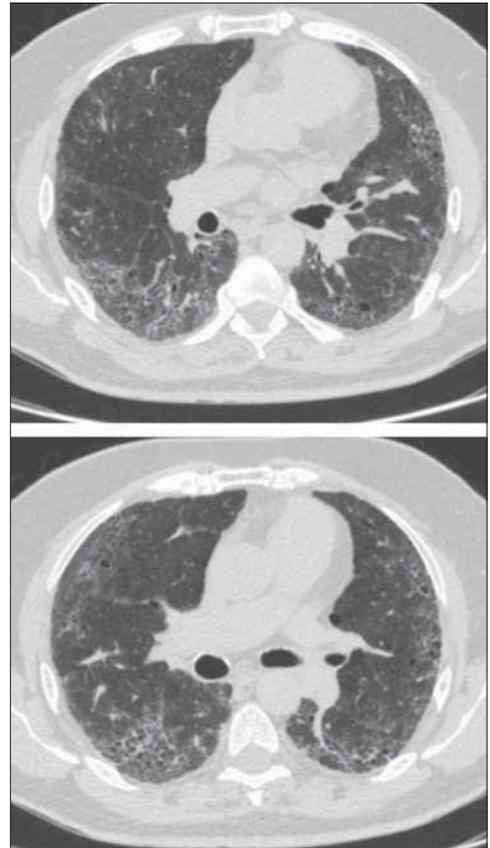


Figura 2. Patrón radiológico de NIU en TCAR.

que un patrón NIU no es sinónimo de FPI, ya que este puede aparecer en otras enfermedades como la artritis reumatoide, asbestosis o neumonitis por hipersensibilidad fibrótica. Una valoración multidisciplinar en la que participen neumólogos, radiólogos y patólogos expertos en el diagnóstico de las EPID consigue aumentar la precisión diagnóstica y en el momento actual es una recomendación ampliamente aceptada para establecer el diagnóstico.

No existen alteraciones de laboratorio específicas de esta enfermedad, pero aún en ausencia de síntomas se recomienda la realización de pruebas de autoinmunidad. Debe valorarse de manera sistemática la presencia de IgG específicas en suero frente a los antígenos que con más frecuencia producen neumonitis por hipersensibilidad.

La biopsia transbronquial no obtiene material suficiente para poder establecer el diagnóstico, por lo que

si se precisa una muestra de biopsia se recomienda la realización de una videotoracosopia por su menor morbi/mortalidad. No está todavía definido el papel que puede desempeñar la criobiopsia.

En el momento del diagnóstico las pruebas a realizar son las que se han mencionado para el resto de las EPID. En el seguimiento, las exploraciones van a depender del estado del paciente. Se debe realizar FVC, DLCO y test de 6 minutos con pulsioximetría. No es preciso realizar TCAR de control, salvo que haya algún cambio en la sintomatología o deterioro importante de la función pulmonar. Existen una serie de datos tanto al diagnóstico como durante el seguimiento que tienen valor en cuanto al pronóstico. El parámetro más utilizado es la caída de la FVC a lo largo del tiempo. Se debe prestar especial atención a la presencia de comorbilidades o complicaciones como son las exacerbaciones, el desarrollo de hipertensión pulmonar, el tratamiento del reflujo gastroesofágico o la apnea del sueño. La asociación de FPI con enfisema, supone un peor pronóstico, con mayor incidencia de exacerbaciones, hipertensión pulmonar y cáncer de pulmón. Este grupo de pacientes tiene una importante alteración de la difusión y el intercambio gaseoso. Los volúmenes pulmonares (FVC) no son útiles para el seguimiento. La desaturación por debajo del 88% en el test de 6 minutos es un factor de mal pronóstico.

Tratamiento

Antes de plantear un tratamiento farmacológico, es importante valorar los factores pronósticos y las comorbilidades. Actualmente existen varias opciones terapéuticas: a) tratamiento antifibrótico; b) evitar las causas agravantes de la enfermedad (reflujo gastroesofágico, infecciones respiratorias, abandono del tabaco); c) tratar los síntomas sobre todo la tos y la disnea; d) tener siempre presente el trasplante pulmonar en aquellos casos en los que cumplan criterios y e) tratamiento paliativo en la fase final de la enfermedad.

Actualmente los tratamientos recomendados son los antifibróticos. Los fármacos que han demostrado eficacia son pirfenidona y nintedanib⁽²²⁾.

Neumonía intersticial no específica (NINE)

La neumonía intersticial no específica (NINE) es una entidad clínica descrita en 1994. El patrón fundamental de NINE incluye la presencia de un infil-

trado intersticial celular uniforme con infiltración linfoplasmocítica de los septos alveolares de distribución homogénea. Es poco frecuente la presencia de focos fibroblásticos y las áreas de "panal de abejas", como suele observarse en la NIU. 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 (DAD) 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 fibrosante⁽²³⁾.

El 50% de los pacientes presentan síntomas sistémicos y el 30% acropaquias. El 60% de los casos es de origen idiopático. El diagnóstico requiere la toma de biopsia quirúrgica.

Hallazgo radiológico. El hallazgo radiológico fundamental es la presencia de áreas de vidrio deslustrado, con frecuente asociación de patrón reticular, la pérdida de volumen pulmonar o la presencia de bronquiectasias de tracción. La distribución suele ser de predominio basal y la presencia de áreas de panalización es muy poco frecuente. Hay una afectación bilateral más intensa en lóbulos inferiores en forma de atenuación en vidrio deslustrado en áreas subpleurales. La evidencia científica en el tratamiento de la NINE es muy limitada. Parece existir una respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor (incluyendo los corticoides sistémicos). La respuesta al tratamiento es variable, pero si existe progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento, se asocia a mayor mortalidad. Debe valorarse la posibilidad de trasplante pulmonar. El tratamiento se basa en la administración de glucocorticoides. Pueden añadirse inmunosupresores como azatioprina o micofenolato.

Neumonía organizada criptogénica (NOC)

La neumonía organizada (NO) fue descrita por primera vez por Davidson en 1983 y por Epler en 1985 como una entidad clínico patológica de causa desconocida (criptogénica). Es un proceso fibroproliferativo que afecta preferentemente a bronquiolos distales, conductos alveolares y alveolos peribronquiales.

La enfermedad presenta un inicio subagudo, con tos y disnea progresiva, 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 NO 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 NO. Casos de NO también se han visto en pacientes con neoplasias hematológicas, 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 o 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. Un signo característico es el del *halo invertido* en el que se aprecia una zona de consolidación englobando un área de vidrio deslustrado. 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. Excepcionalmente evoluciona a la fibrosis. Para el tratamiento se administran glucocorticoides.

Neumonía organizada fibrosante aguda

Es una entidad descrita por primera vez en 2002 en una serie de 17 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, con imágenes en TCAR de ocupación alveolar bilateral, similar a los encontrados en la NIA, pero en los que en las muestras de biopsia pulmo-

nar los hallazgos predominantes eran el depósito de fibrina intraalveolar y neumonía organizada clásica, sin la presencia de membranas hialinas ni otras características típicas del daño alveolar difuso. Puede aparecer de manera idiopática, o asociada a enfermedades del colágeno, Neumonitis por hipersensibilidad o como reacción a algunos fármacos. Este patrón se ha encontrado en los casos de neumonía bilateral grave por SARS-CoV-2⁽²⁴⁾.

Neumonía intersticial aguda (NIA)

La NIA es una forma rápidamente progresiva de Neumonía Intersticial Idiopática. Es una entidad caracterizada por la presencia de daño alveolar difuso (DAD) en el parénquima pulmonar sin una causa determinada, a diferencia del SDRA. Se caracteriza por edema alveolar e intersticial, membranas hialinas, trombosis arteriolar e intenso infiltrado inflamatorio mononuclear en las fases iniciales, con aparición a las 2-3 semanas de alteraciones fibroproliferativas. El inicio de los síntomas es insidioso, a veces como un síndromeseudogripal que puede evolucionar a insuficiencia respiratoria grave con necesidad de ventilación mecánica. 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 15 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 enfermedad del colágeno sobre todo en pacientes con dermatomiositis y síndrome antisintetasa, SDRA (DAD de causa conocida), infección (*Pneumocystis jiroveci* y *Citomegalovirus* 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, aunque se han descrito casos de normaliza-

ción del parénquima pulmonar. En el tratamiento se administran dosis altas de glucocorticoides intravenosos (500-1.000 mg de metilpredisona/día durante 3 días, seguido de 1 mg/kg/día), con descenso paulatino a partir de las tres semanas. Se han empleado también inmunosupresores como ciclofosfamida o azatioprina con resultados dispares⁽²⁵⁾.

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

Está directamente relacionada con el tabaco, aparece en fumadores con un consumo acumulado de más de 30 paquetes/año. Ha sido relacionada con la neumonía intersticial descamativa (NID). Incluso se ha propuesto el término enfermedad intersticial pulmonar asociada a tabaco para agrupar ambas entidades. Esta 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 primer 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 en las pruebas de función respiratoria y radiológicas. Es entonces cuando hablamos de la BR-EPID. El cuadro clínico es similar a otras EPID. A nivel radiológico se aprecia un engrosamiento de las paredes bronquiales e imágenes en vidrio deslustrado. El TCAR muestra nódulos centrolobulillares, atenuación con vidrio deslustrado y engrosamiento de las paredes de las vías aéreas. Pueden existir áreas hiperlucetas 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 pueden administrar glucocorticoides⁽²⁵⁾.

Neumonía intersticial descamativa (NID)

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. Se caracteriza por la presencia de un acúmulo difuso de

macrófagos pigmentados en los espacios alveolares sin una distribución bronquiocéntrica y se acompaña de engrosamiento septal difuso debido a una inflamación de los septos alveolares por células mononucleares, con leve o moderada fibrosis, o sin fibrosis.

Hasta un 60-90% de los pacientes con NID son fumadores. Existen raros casos en no fumadores, aunque queda por demostrar la exposición a otros agentes ambientales e incluso al tabaquismo pasivo. También se ha descrito asociada a algunas enfermedades del colágeno sobre todo en la artritis reumatoide. 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. 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. La inespecificidad de las lesiones hace que nunca se deba hacer el diagnóstico de NID en una muestra tomada por biopsia transbronquial. Al igual que la BR/EPID, habitualmente presenta buen pronóstico, incluso con remisión completa tras el abandono del tabaco y el tratamiento con corticoides^(26,27).

(NIL)

La NIL es una forma poco común de neumonía intersticial idiopática. Se caracteriza por la existencia de infiltrados linfocitarios, de células plasmáticas e histiocitos en el intersticio y los espacios alveolares. Las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares permiten separar con una seguridad razonable los infiltrados reactivos y neoplásicos ya que en la NIL, la población linfocitaria es policlonal. En la mayoría de las ocasiones se encuentra asociada otra enfermedad y solo en un 15% de los casos es idiopática, por lo que siempre se recomienda hacer un estudio exhaustivo para descartar otras enfermedades. La presencia de quistes pulmonares (hasta en el 80% de los pacientes) asociados a un patrón intersticial en vidrio deslustrado y a una enfermedad autoinmune (síndrome de Sjögren, artritis reumatoide) o inmunodeficiencia común variable puede sugerir el diagnóstico.

Presenta un inicio subagudo con tos, disnea progresiva y síntomas sistémicos (artralgias, fiebre, pérdida de peso). En las pruebas de laboratorio, 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 TCAR suele mostrar un patrón en vidrio deslustrado y son características las cavidades quísticas perivasculares o la reticulación perivascular en el 50% de los casos. Pueden existir nódulos y consolidación. El tratamiento deber ser el de la enfermedad asociada a la NIL. En casos idiopáticos se han usado corticoides orales e inmunosupresores con resultados dispares⁽²⁸⁾.

Fibroelastosis pleuroparietálica idiopática

Es una entidad rara, de nueva descripción. Desde el año 2013, la FEPP forma parte de la clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) de la *American Thoracic Society/European Respiratory Society*. En esta clasificación se incluye, por primera vez, el subgrupo de las NII raras que incluye la FEPP y la neumonía intersticial linfocítica (NIL)⁽³⁾.

La FEPP puede ser de causa desconocida (idiopática) o asociada a otras condiciones o enfermedades subyacentes. Se han descrito formas familiares de FEPP, formas asociadas a autoinmunidad y a enfermedades del tejido conectivo, casos de FEPP en pacientes expuestos a asbesto y aluminio o que han recibido radioterapia y/o quimioterapia (agentes alquilantes). También se han descrito varios casos secundarios al trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos y a trasplante pulmonar. Se caracteriza por la presencia de fibrosis en las regiones apicales de la pleura con extensión hacia el parénquima pulmonar. En el TCAR se objetiva una densa condensación subpleural, acompañada de bronquiectasias de tracción, desestructuración arquitectural y pérdida de volumen en lóbulos superiores. Con frecuencia se complica con la aparición de neumotórax. Afecta a personas mayores de 55 años, sin predilección por sexo. Los hallazgos histológicos característicos de la FEPP son la fibrosis de la pleura visceral y la fibroelastosis subpleural y parenquimatosa, con tinción característica de las fibras de elastina. Puede aparecer asociado un patrón histológico de neumonía intersticial usual en el parénquima adyacente. La enfermedad es progresiva en un 60% de los casos sin que hasta la fecha haya un tratamiento eficaz⁽²⁹⁾.

Enfermedades fibrosantes progresivas

Como hemos visto a lo largo del presente capítulo, las EPID son un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades que presentan mecanismos patogénicos diferentes. En algunas entidades hay un agente desencadenante como el tabaco, en otras pueden ser agentes exógenos como ocurre en las neumonitis por hipersensibilidad o en las neumoconiosis y en las EPID asociadas a las enfermedades autoinmunes, en las que las alteraciones tienen un origen inmunomediado. En estas entidades puede haber fenómenos inflamatorios y/o fibróticos en mayor o menor grado. Así los procesos inflamatorios son intensos en la neumonía organizada o la NINE celular y el ejemplo característico de enfermedad fibrótica es la FPI. Esto tiene indudable importancia en cuanto al pronóstico y al tratamiento. De manera que en aquellas en las que predomina la inflamación, el tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores puede ser eficaz, mientras que en la FPI el único tratamiento eficaz son los antifibróticos.

Recientemente se ha demostrado que independientemente del agente que inicie el proceso de agresión en el epitelio alveolar, la respuesta reparadora puede evolucionar hacia un proceso fibrótico en mayor o menor medida y que esto puede ocurrir por mecanismos aún por determinar en EPID diferentes a la FPI. El paradigma de la EPID fibrosante es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), que afecta principalmente a varones mayores de 60 años y se caracteriza por un patrón radiológico e histológico de neumonía intersticial usual (NIU), sin embargo en otras entidades diferentes a la FPI, la fibrosis puede progresar a pesar de tratar el factor asociado, o introducir tratamientos antiinflamatorios como corticoides o inmunosupresores, lo que afecta de forma negativa al pronóstico del paciente. Este nuevo "fenotipo" *fibrosante progresivo* aparece en diversas entidades, siendo las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) las más prevalentes, especialmente artritis reumatoide y esclerosis sistémica, pero puede aparecer en otras enfermedades (neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, NINE fibrosante). Existen una serie de factores de riesgo que permiten alertar de la posible evolución progresiva de estas entidades. La presencia de un patrón de NIU, ser varón y fumador, la extensión de las lesiones fibróticas sobre todo bronquiectasias de tracción extensas y algunas alteraciones genéticas como el acortamiento telomérico. En el caso de las enfermedades autoinmunes

es más frecuente este fenotipo cuando llevan poco tiempo de evolución o tienen algún tipo de autoanticuerpo específico como SCL-70 en esclerosis sistémica o anticitrulina en artritis reumatoide.

No está totalmente consensuada una definición de enfermedad fibrosante progresiva. La mayoría de autores están de acuerdo en que son aquellas en las que se produce un avance de la enfermedad a pesar del tratamiento correcto. Los criterios que la definen son variables. Podríamos definir progresión como a) Caída de la FVC > 10%; b) Caída de la FVC 5-10% o de la DLco > 15% asociada a más síntomas o mayor fibrosis en la TCAR. Todo ello en cualquier momento de la evolución de la enfermedad en un periodo que puede variar de 12 a 24 meses. Este fenotipo progresivo tiene peor pronóstico con desarrollo de insuficiencia respiratoria y mortalidad precoz independientemente de la entidad en concreto, siendo lo más importante el "comportamiento" progresivo de la misma. Para este tipo de entidades además del tratamiento inicial con corticoides o inmunomoduladores, nintedanib ha demostrado frenar la progresión de la enfermedad y ser eficaz en su tratamiento al igual que en la FPI⁽³⁰⁾.

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. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official american thoracic society/european respiratory society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188 (6): 733-48.
4. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49(8): 343-53.
5. Fernandes L, Nasser M, Ahmad K, Cottin V. Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features (IPAF). *Front Med (Lausanne)*. 2019; 6: 209.
6. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, Noth I, Devine MS, Glazer CS, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(7): 557-65.
7. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Ma SF, Garcia JG, Richards TJ, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA*. 2013; 309: 2232-9.
8. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013; 42: 750-7.
9. Margaritopoulos GA, Vasarmidi E, Jacob J, Wells AU, Antoniou KM. Smoking and interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2015; 24(137): 428-35.
10. Reagan-Steiner S, Matkovic E, Ritter JM, Shie WJ, Martines RB, Werner AK, et al. Pathological finding in suspected cases of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI): A case series. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 1219-32.
11. Denton CP, Wells AU, Coghlan JG. Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018; 14(9): 511-27.
12. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kastashou A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 231-7.
13. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(5): 389-402.
14. 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: 680-9.
15. Bahmer T, Romagnoli M, Girelli F, Claussen M, Rabe K. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD)- A practical approach for pulmonologist. *Respir Med*. 2016; 113: 80-92.
16. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, et al. Serum vascular endothelial growth factor D prospectively distinguishes lymphangiomyomatosis from other diseases. *Chest*. 2010; 138: 674-81.
17. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al; American thoracic society committee on BAL in interstitial lung disease. An official american thoracic society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 1004-14.
18. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: 745-52.
19. Lieberman S, Gleason JB, Ilyas MIM, Martinez F, Mehta JP, Savage EB. Assessing the safety and clinical impact of thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(3): OC57-9.
20. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmo-

- nary fibrosis: a fleischner society white paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6 (2): 138-53.
21. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(5): e44-68.
 22. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J*. 2015; 45(5): 1382-92.
 23. Belloli EA, Beckford R, Hadley R, Flaherty KR. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia *respirology*. 2016; 21(2): 259-68.
 24. Martines RB, Ritter JM, Matkovic E, Gary J, Bollweg BC, Bullock H. Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(9): 2005-15.
 25. Poletti V, Casoni GL, Cancellieri A, Piciucchi S, Dubini A, Zompatori M. Diffuse alveolar damage. *Pathologica*. 2010; 102(6): 453-63.
 26. Sieminska A, Kuziemski K. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:106.
 27. Kumar A, Cherian SV, Vassallo R, Yi ES, Ryu HR. Current concepts in pathogenesis, diagnosis and management of smoking-related interstitial lung diseases. *Chest*. 2018; 54: 394-408.
 28. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J*. 2006; 28: 364-9.
 29. Watanabe K. Pleuroparenchymal fibroelastosis: its clinical characteristics. *Curr Respir Med Rev*. 2013; 9: 229-37.
 30. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosin g interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018; 27(150): 180076.