

# Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Fibrosis pulmonar idiopática

J.A. Rodríguez Portal

## 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 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<sup>(1)</sup>.

## ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Se conocen más de 150 causas diferentes de EPID, aunque solo es posible identificar el agente causal en aproximadamente un tercio de los casos. Desde la clasificación de la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society*<sup>(2)</sup> publicada en 2002, se han producido importantes avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de estas entidades, se han descrito algunas EPIDs que no existían en la clasificación anterior y se ha abandonado el concepto de que la histología es el patrón oro para su definición, pasando al concepto actual del *diagnóstico multidisciplinar*, en el que se debe poner en común la información clínica, radiológica e histológica para llegar a un diagnóstico definitivo. Según la última clasificación, las EPID se dividen en 4 grandes grupos (Tabla 1). El primer grupo está constituido por **neumonías intersticiales con una causa conocida o relacionada**, en

este grupo se incluyen las asociadas a las enfermedades del colágeno, las secundarias a fármacos, o por exposición ambiental o laboral. El segundo grupo, las **enfermedades intersticiales difusas granulomatosas**, como por ejemplo la sarcoidosis. El tercer grupo estaría formado por aquellas EPID que tienen una **histología claramente definida**, como la proteinosis alveolar, la linfangioleiomiomatosis, histiocitosis de células de Langerhans o las vasculitis. El cuarto grupo lo formarían las **neumonías intersticiales de causa desconocida o idiopáticas**. En este grupo, la más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Aquí se incluyen las enfermedades que aparecían en la clasificación previa a las que se han añadido dos nuevas entidades, la *neumonía organizada aguda fibrosante* y la *fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática*<sup>(3)</sup>.

## 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, con una incidencia de 16 casos/100.000 habitantes. Se estima que en España existen entre 7.500-10.000 pacientes con FPI<sup>(4)</sup>.

## PATOGENIA

No existen mecanismos patogénicos uniformes en el desarrollo de las EPID. En algunas de ellas hay alte-

**TABLA 1.** 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 difusa
- Neumonía intersticial descamativa
- Neumonía organizada criptogenética
- Neumonía intersticial linfoide
- Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática
- Neumonía organizada aguda fibrosante

**De causa conocida o asociada**

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

**Entidades con histología propia y otras enfermedades no bien definidas**

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

**Neumopatías intersticiales granulomatosas**

- Sarcoidosis
- Secundarias a micobacterias u hongos

raciones en los mecanismos autoinmunes que 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. Existe una entidad de difícil clasificación y reciente descripción que asocia enfisema en lóbulos superiores de tipo centrolobulillar con áreas de fibrosis pulmonar en lóbulos inferiores, en la que hasta en un 95% de los casos existe el antecedente de tabaquismo. No está claramente determinado si esta entidad es una enfermedad en sí misma o forma parte de uno de los fenotipos de la FPI. En el caso de la fibrosis pulmonar con características autoinmunes (IPAF, *Interstitial pneumonia with autoimmune features*), existe una afecta-

ción 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.

En el caso de la FPI, los estudios recientes consideran que la inflamación constituye un fenómeno secundario. Las teorías actuales 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, podríamos decir que es una enfermedad puramente fibrogénica, en la que no hay fenómenos inflamatorios previos. Esto explicaría, en cierto modo, la ineficacia de los tratamientos antiinflamatorios basados en el uso de los corticosteroides e inmunosupresores.

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.

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

El diagnóstico de las EPID requiere una meticulosa y sistemática aproximación multidisciplinar, es decir, la combinación de la información clínica, radiológica e histológica<sup>(5)</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), la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) o la combinación fibrosis/enfisema.

- *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 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 y la neurofibromatosis son ejemplos de EPID con historia hereditaria.
- *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](http://pneumotox.com)).
- *Consumo de drogas*.
- *Síntomas de enfermedades sistémicas*.
- *Factores de riesgo para VIH*, por posibles enfermedades oportunistas.

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas fundamentales son muy inespecíficos, como 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 TLC 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 rela-

ción RV/TLC suele estar aumentada. Existen algunas excepciones, pudiendo encontrar un patrón obstructivo en la sarcoidosis o si coexiste enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y un patrón mixto en la histiocitosis de células de Langerhans y linfangioleiomiomatosis. En la combinación de fibrosis con enfisema, de forma característica se encuentran conservados los volúmenes pulmonares, afectándose de manera considerable la DLCO, lo que provoca importantes alteraciones del intercambio gaseoso, desaturaciones al esfuerzo y una mayor incidencia de hipertensión pulmonar.

El nivel de DLCO es el parámetro más sensible para la detección precoz de la afectación intersticial y resulta muy útil en la monitorización de la enfermedad. La DLCO está normalmente disminuida, si es inferior al 40% respecto al valor de referencia indica enfermedad avanzada. En la FPI un descenso desde el valor basal mayor o igual al 10% de FVC o del 15% de DLCO en 6 meses está relacionado con mayor mortalidad. El parámetro que ha demostrado mayor eficacia para el seguimiento de las EPID es la determinación periódica de la FVC.

La desaturación durante y/o después del **test de la marcha de los 6 minutos**, así como una distancia recorrida pequeña (menor a 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 torácica

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 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

**TABLA 2.** Criterios de NIU en TCAR.

Patrón NIU definitivo	Patrón NIU posible	Patrón inconsistente con NIU
Subpleural de predominio basal	Subpleural de predominio basal	Predominio en campos medios o superiores
Alteraciones reticulares	Alteraciones reticulares	Predominio peribroncovascular
Panal de abejas con o sin bronquiectasias de tracción	Ausencia de las características inconsistentes NIU	Extensas áreas de vidrio deslustrado. Mayor que la alteración reticular
Ausencia de las características inconsistentes NIU		Micronódulos (bilaterales, lóbulos superiores)
		Quistes (múltiples, alejados de la zona de panal)
		Patrón en mosaico, atrapamiento aéreo. Bilateral en más de 3 lóbulos
		Consolidación segmentaria o lobar

(NOC), neumonía intersticial linfoide (NIL), neumonitis por hipersensibilidad y las eosinoflias pulmonares. En la fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática existe un engrosamiento pleural apical que va extendiéndose hacia el parénquima adyacente.

### Tomografía computarizada 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. De manera general, se ha considerado que 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 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 2).

Los hallazgos de la TCAR son orientativos en otras entidades, si bien no hay patrones patognomónicos 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.

### Análisis de sangre

Los hallazgos en los análisis sanguíneos tienen interés en el diagnóstico de algunas EPID.

Ante la sospecha de una EPID, se debe realizar una analítica general, incluyendo: función renal y hepática, hemograma, estudio de coagulación, reactantes de fase aguda, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), factor reumatoideo y anticuerpos anticitrulina. Deben solicitarse las Inmunoglobulinas IgG frente a antígenos orgánicos (aves, hongos).

La enzima de conversión de angiotensina (ECA) puede estar elevada en algunas EPID, especialmente en la sarcoidosis; sin embargo, su sensibilidad y especificidad son bajas por lo que, cuando ha sido utilizada para valorar la actividad de la enfermedad, sus resultados han sido controvertidos. Se deben hacer determinaciones de calcio en sangre y orina, ya que en muchas ocasiones está aumentada la calciuria, con niveles normales en sangre.

En casos de vasculitis, deben realizarse periódicamente análisis de orina para detectar precozmente hematuria, que puede ser el primer dato de exacerbación (Tabla 3).

### 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

**TABLA 3.** Alteraciones analíticas.

Alteración analítica	Enfermedades
Eosinofilia	Eosinofilia pulmonar
Aumento de la LDH	Proteinosis alveolar
Hiper calciuria, hipercalcemia	Sarcoidosis
Enzimas musculares anticuerpo anti-Jo1	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
Precipitinas séricas	Neumonitis por hipersensibilidad

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 diagnóstico en casos de neumonías eosinófilas con valores por encima del 30%. En caso de encontrar una linfocitosis mayor del 30%, es altamente sugestivo de una neumonitis por hipersensibilidad y hace muy improbable una FPI (Tabla 4)<sup>(6)</sup>.

### Biopsia pulmonar

La biopsia transbronquial realizada mediante fibrobroncoscopia puede permitir el diagnóstico de algunas EPID: sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda, histiocitosis de células de Langerhans, 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 (preferiblemente videotoracoscopia) para llegar al diagnóstico. 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 el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Deben tomarse muestras de al menos dos áreas diferentes, preferiblemente de distintos lóbulos. En casos de afectación ganglionar mediastínica por

**TABLA 4.** Utilidad del LBA en las EPID.

#### 1. Valor diagnóstico

- Proteinosis alveolar: material proteináceo PAS positivo y alcian blue negativo; cuerpos lamelares en microscopía electrónica
- Histiocitosis de células de Langerhans: células CD1 + > 5%. Gránulos de Birbeck en microscopía electrónica
- Eosinofilia pulmonares: eosinofilia

#### 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

sarcoidosis, si no se ha llegado a un diagnóstico por fibrobroncoscopia, puede ser necesaria una mediatinoscopia.

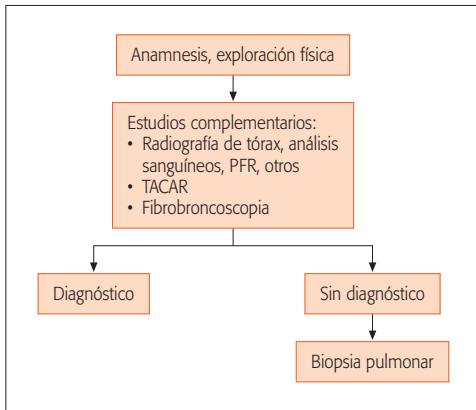
### Pauta diagnóstica

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, etc.



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

## NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

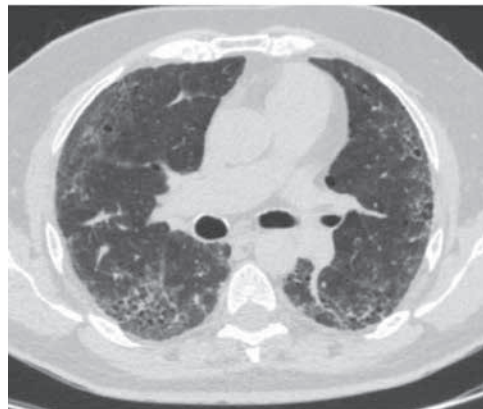
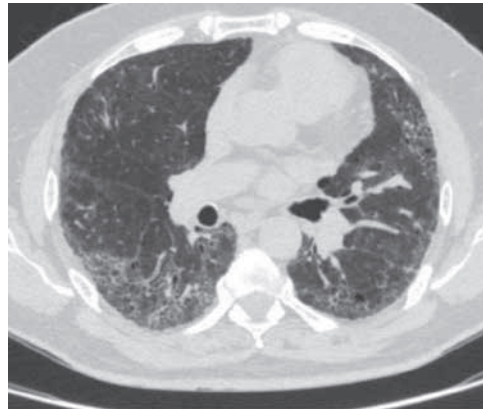
Constituye un grupo de enfermedades de etiología desconocida con características específicas.

### 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. Se ha relacionado con el tabaquismo (más de 20 paquetes/año), exposición a sílice, metales, reflujo gastroesofágico o algunas infecciones víricas.

#### Características clínicas

Suele presentarse a partir de los 50 años, con un inicio insidioso, en forma de disnea progresiva y tos seca. Su evolución es impredecible. 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 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



**Figura 2.** Patrón radiológico de NIU en TCAR.

forma de fibrosis pulmonar familiar que afecta a dos o más miembros de una misma familia, con unas características clínicas similares pero de inicio más precoz y de evolución más rápida. Los casos de FPI familiar suponen menos del 5% 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. Cuando el patrón NIU es definitivo en la TCAR, no se necesita una biopsia pulmonar, esta es necesaria en menos del 20-30% de los casos. Hay que recordar 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 crónica<sup>(7)</sup>. 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 aun en ausencia de síntomas se recomienda la realización de pruebas de autoinmunidad. Debe valorarse de manera sistemática la presencia de IgGs específicas en suero frente a los antígenos que con más frecuencia producen neumonitis por hipersensibilidad.

El lavado broncoalveolar se recomienda para la exclusión de otras entidades y está especialmente indicado cuando los IgGs específicas están elevadas, ya que una linfocitosis superior al 30% hace altamente improbable el diagnóstico de FPI. 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 videotoracosocopia 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 (Tabla 5). 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.

**TABLA 5. Factores pronósticos en la FPI.**

Al diagnóstico	Seguimiento
Grado de disnea	Aumento grado de disnea
DLCO < 40%	Descenso FVC $\geq$ 10%
Saturación < 88% en PM6M	Descenso DLCO $\geq$ 15%
Extensión de fibrosis en TCAR	Descenso > 50 metros en PM6M
Hipertensión pulmonar	Extensión de la fibrosis en TCAR

### 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.

El enfoque terapéutico en la FPI ha cambiado desde que se ha establecido el desarrollo del proceso como una alteración reparativa epitelio-mesenquimal que podía iniciarse sin una inflamación previa y donde los tratamientos antiinflamatorios e inmunomodulador no habían demostrado eficacia. Actualmente los tratamientos recomendados son los antifibróticos. La N-acetilcisteína no ha demostrado eficacia frente a placebo en pacientes con FPI. Los fármacos que han demostrado eficacia son pirfenidona y nintedanib.

### Pirfenidona

Es un fármaco con propiedades antiinflamatorias y antifibróticas capaz de inhibir la proliferación fibroblástica y la síntesis de proteínas y citoquinas pro-fibrogénicas. Los primeros estudios clínicos fueron realizados por autores japoneses y publicados en 2002<sup>(8)</sup>. Dichos estudios fueron seguidos por otros tres ensayos publicados en 2011 y 2014 que se conocen como ensayos CAPACITY-1, CAPACITY-2 y ASCEND, respectivamente<sup>(9)</sup>. La pirfenidona redujo significativamente el deterioro de FVC respecto a placebo. El estudio ASCEND tuvo un diseño similar a los estudios CAPACITY con el objetivo de analizar los datos obte-

nidos conjuntamente (*pooled analyze*), concluyó que había una reducción relativa de casi un 50% entre el grupo de tratamiento y placebo en cuanto a la cifra de pacientes en los que la enfermedad progresaba o fallecían durante el periodo de estudio. Igualmente, se apreció que el grupo de tratamiento reducía el deterioro en la distancia recorrida en la prueba de marcha significativamente más que lo que lo hacía el grupo placebo y presentaban además una supervivencia libre de progresión significativamente mayor. Cuando se analizaron conjuntamente los datos de ASCEND y CAPACITY reuniendo a más de 1.200 pacientes, se apreció que los pacientes que se sometían a tratamiento con pirfenidona presentaban menor mortalidad (hazard ratio 0,52) a las 52 semanas que aquellos que recibían placebo<sup>(9)</sup>. La dosis es de comprimidos de 267 mg, tomando 9 comprimidos al día repartidos en desayuno, almuerzo y cena.

Los efectos adversos más relevantes condicionados por el fármaco fueron los gastrointestinales (fundamentalmente náuseas, dispepsia, anorexia y pérdida de peso) seguidos de *rash*, fotosensibilidad y, en menor proporción, alteraciones de la función hepática. Se aconseja, en caso de utilizar inhibidores de la bomba de protones, hacerlo con pantoprazol o esomeprazol.

Actualmente, la indicación del uso de pirfenidona se concreta en pacientes con FPI con deterioro funcional leve-moderado (FVC 50%-90% y DLCO  $\geq$  35%).

### Nintedanib

Es un inhibidor de los receptores tirosinaquinasa que presenta actividad anti-factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), antifactor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y anti-factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Tres estudios avalan la utilidad clínica del fármaco en esta enfermedad.

En 2011 fueron publicados los resultados de un ensayo fase II randomizado, doble ciego y controlado con placebo, conocido como TOMORROW. El ensayo permitió reconocer que esta molécula era capaz de entretener significativamente la caída de la función pulmonar que se produce a lo largo de un año en comparación con el placebo y reducir la frecuencia de exacerbaciones. La dosis que logró estas diferencias respecto al grupo placebo fue la de 150 mg dos veces por día.

Ello condujo a la realización de los estudios INPULSIS 1 y 2, cuyos resultados fueron publicados en 2014.

Los estudios INPULSIS fueron también ensayos randomizados, doble ciego y controlados con placebo, de carácter multicéntrico y realizados de forma paralela en diferentes países. Los pacientes fueron asignados a recibir nintedanib (150 mg/12 horas) o placebo durante 52 semanas. La variable principal del estudio fue el índice anual de reducción de la FVC en valor absoluto respecto al momento de la randomización<sup>(10)</sup>.

Los resultados de estos estudios permitieron reconocer que la caída de la FVC era significativamente menor bajo tratamiento con nintedanib que con placebo. En INPULSIS-2 se observó un porcentaje menor de pacientes con exacerbaciones a favor del tratamiento, así como menor descenso del deterioro de la calidad de vida. Si bien la mortalidad fue menor en el grupo de tratamiento, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El efecto adverso más frecuente provocado por nintedanib, que llega a presentarse hasta en el 60% de los casos, es la diarrea, la cual suele ser de leve a moderada intensidad. Los efectos cardiovasculares no han podido ser evaluados globalmente, puesto que en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes bajo tratamiento anti-coagulante o doble antiagregación.

Las principales contraindicaciones de nintedanib son la hipersensibilidad al fármaco o antecedentes de haber presentado reacciones alérgicas al cacahuete o la soja así como la insuficiencia hepática grave. Algunas contraindicaciones relativas son su uso en pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con anticoagulación crónica, cardiopatía isquémica, antecedentes de ictus cerebrovascular o cirugía abdominal reciente (menos de 4 semanas), dado su teórico potencial en provocar trombosis arterial, venosa y perforación intestinal.

Actualmente, la indicación del uso de nintedanib se establece para pacientes con FPI con deterioro funcional leve-moderado (FVC  $>$  50% y DLCO  $\geq$  30%)<sup>(11)</sup>.

### Neumonía intersticial no específica (NINE)

La neumonía intersticial no específica (NINE) es una entidad clínica descrita en 1994 y que engloba enfermedades pulmonares intersticiales difusas que presentan características anatomopatológicas que no son características de otras neumopatías intersticiales idiopáticas. 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<sup>(1)</sup>. 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.

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.

### **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 la panalización son poco frecuentes. En los casos de NINE de tipo fibrosante puede existir un patrón en TCAR semejante al panal y en estos casos solo 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. Pueden añadirse inmunosupresores, como azatioprina o micofenolato. El pronóstico es variable 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 fibrosante) progresan.

### **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)<sup>(1)</sup>. La utilización indistinta de ambas denominaciones, NO y bronquiolititis obliterante con neumonía organizada (BONO), ha generado cierta confusión ya que Epler dio prioridad a la bronquiolititis. En la actualidad se emplea el término NOC, ya que la lesión más significativa es a neumonía organizada, que en ocasiones se acompaña de bronquiolititis. Es un proceso fibroproliferativo que afecta preferente-

mente 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 E. 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 la 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 pulmonar 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<sup>(12)</sup>.

### **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, caracterizado 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 síndrome pseudogripal 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, 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 normalización del parénquima pulmonar. En el tratamiento se administran dosis altas de glucocorticoides intravenosos (500-1.000 mg de metilpredisolona/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.

### **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) 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 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. La 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.

### **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 alveolares. 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. 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 realizar 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.

### Neumonía intersticial linfoide (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. Actualmente se la considera como una variante de la hiperplasia linfoide pulmonar. Aunque inicialmente se consideró la NIL como un proceso linfoproliferativo precursor de Linfoma, posteriormente se ha comprobado que dicha evolución resulta excepcional, solo en un 3% de los casos van a evolucionar a linfoma. 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. 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

disproteíemia 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. Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes, como el Sd de Sjögren o la inmunodeficiencia común variable. 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.

### Fibroelastosis pleuropericárdica idiopática

Es una entidad rara, de nueva descripción. Se caracteriza por la presencia de fibrosis en las regiones apicales de la pleura con extensión hacia el parénquima pulmonar. En la 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. En las muestras de biopsia hay tejido con transformación fibroelástica pleural, pero puede aparecer un patrón histológico de neumonía intersticial usual en el parénquima adyacente. La enfermedad es progresiva en un 60% de los casos<sup>(13)</sup>.

### 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-v58.
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: 733-48.
4. Xaubert A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, Montero MA, Serrano-Mollar A. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 343-53.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 1-38.

6. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranet J, Dalphin JC, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev.* 2014; 23: 193-214.
7. Morell F, Villar A, Montero MÁ, Muñoz X, Colby TV, Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 685-94.
8. 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.
9. Raghu G, Rochberg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192: e3-e19.
10. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015; 45: 1382-92.
11. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *NEJM.* 2014; 370: 2071-82.
12. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Gochoico B, Travis WD. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126: 1064-70.
13. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thülen J Jr, Rasmussen D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J.* 2012; 40: 377-85.