

# Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas: interpretación clínico-terapéutica y actualización

MARÍA MOLINA-MOLINA

Instituto de Investigaciones Biomédicas Agustí Pi Sunyer. Área 2.  
Fundación Clínic. CIBER de Respiratorio.  
S. Neumología. Hospital de Mataró. Barcelona  
e-mail: mariamolinalina@hotmail.com

## RESUMEN

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) representan un grupo de patologías pulmonares con afectación principal de estructuras alveolo-intersticiales y manifestaciones clínico-radiológicas similares. Con el objetivo de identificar correctamente cada una de estas entidades se asentaron unas bases de consenso diagnóstico-terapéuticas y una clasificación que engloba las EPID en tres grandes grupos: 1) Neumonías intersticiales idiopáticas, entre las que la FPI representa la entidad más frecuente y mejor definida; 2) EPID de causa conocida o asociadas (radioterapia, fármacos, sustancias orgánicas e inorgánicas, colagenopatías); 3) Primarias o asociadas, entre las que la sarcoidosis es la entidad más conocida, pero también existen otras enfermedades como proteinosis alveolar, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis X, o amiloidosis. La clínica de debut más frecuente es disnea progresiva y tos seca, aunque en fases avanzadas se puede observar insuficiencia respiratoria y signos de Cor Pulmonale. El diagnóstico se basa en la clínica, radiología y características anatómo-patológicas. El tratamiento y el pronóstico difieren en función de cada entidad. En la actualidad se realizan ensayos con fármacos antifibróticos en la FPI en busca de una terapia efectiva. La identificación de enfermedades no englobables en la clasificación y determinados comportamientos comunes entre entidades suscita interrogantes sobre el consenso establecido, que pueden enriquecer el conocimiento de las EPID.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad pulmonar intersticial.

## Diagnóstico y Clasificación de las EPID

### Diagnóstico

Las EPID constituyen un grupo de enfermedades pulmonares en las que existe una alteración alveolo-intersticial con participación del componente inflamatorio y fibrótico de forma variable<sup>3,5</sup>. Estas enfermedades presentan manifestaciones clínicas, funcionales respiratorias y radiológicas similares, lo que conlleva habitualmente que los hallazgos

anatómo-patológicos sean determinantes para el diagnóstico definitivo<sup>3,4</sup>. En la figura 1 se resume la secuencia diagnóstica a seguir en el estudio de las EPID.

La sospecha clínica se suele iniciar ante un cuadro de disnea de esfuerzo y tos seca de varios meses de evolución. En algunas entidades la clínica respiratoria puede ser aguda o subaguda, con fiebre y síntomas sistémicos, como en la neumonía intersticial aguda, neumonía organizada criptogénica, neumonía intersticial no específica, neumonitis por hipersensibilidad o fármacos, y eosinofilia pulmonares. En raras ocasiones el diagnóstico es casual en un paciente asin-

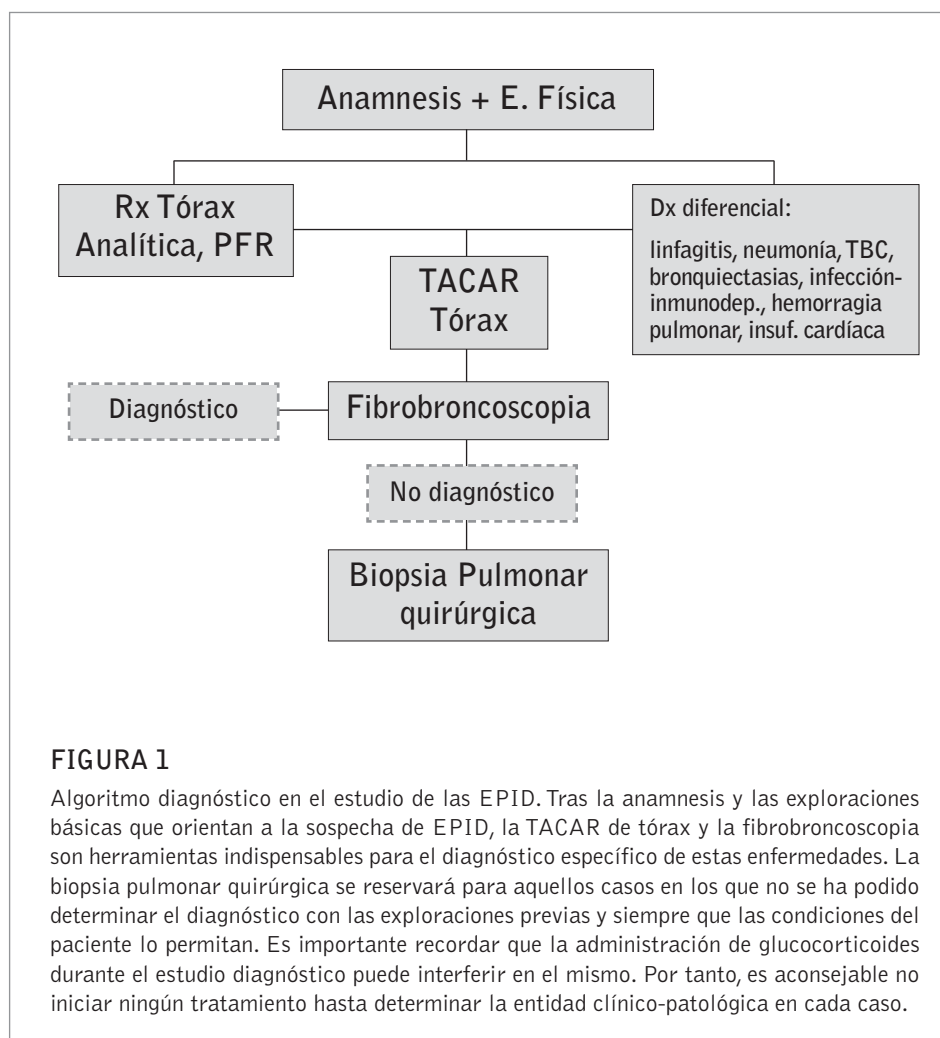


FIGURA 1

Algoritmo diagnóstico en el estudio de las EPID. Tras la anamnesis y las exploraciones básicas que orientan a la sospecha de EPID, la TACAR de tórax y la fibrobroncoscopia son herramientas indispensables para el diagnóstico específico de estas enfermedades. La biopsia pulmonar quirúrgica se reservará para aquellos casos en los que no se ha podido determinar el diagnóstico con las exploraciones previas y siempre que las condiciones del paciente lo permitan. Es importante recordar que la administración de glucocorticoides durante el estudio diagnóstico puede interferir en el mismo. Por tanto, es aconsejable no iniciar ningún tratamiento hasta determinar la entidad clínico-patológica en cada caso.

mer minuto (VEM1)/CVF > 80, el deterioro de la capacidad pulmonar total (CPT) y el de la capacidad de transferencia del CO (DLCO). Sin embargo, entidades como la histiocitosis X, linfangioleiomiomatosis, neumonitis por hipersensibilidad y más raramente sarcoidosis pueden presentar una alteración ventilatoria obstructiva (1,9). En caso de EPID asociada a enfisema pulmonar, la CVF y la CPT pueden encontrarse dentro de los valores de normalidad. La gasometría arterial presenta aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno (A-a O<sub>2</sub>) con o sin hipocapnia<sup>1,2,4</sup>.

La radiografía de tórax muestra un patrón intersticial bilateral como hallazgo más frecuente, pero también se puede observar un patrón alveolar en la neumonía intersticial organizada, neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial linfocítica, neumonitis por hipersensibilidad, proteinosis alveolar o eosinofilia pulmonares. Una radiografía de tórax normal no descarta EPID, dado que

tomático. La anamnesis es una herramienta imprescindible, ya que los antecedentes familiares, el contacto con determinadas sustancias o animales, y la historia ocupacional y tabáquica puede ser la clave en la orientación diagnóstica<sup>6</sup>. El análisis sanguíneo, principalmente el inmunológico, puede ser de ayuda en enfermedades del colágeno (anticuerpos autoinmunes, factor reumatoide y enzimas musculares), sarcoidosis (hipercalcemia, hipercalcemia, enzima convertora de angiotensina o ECA), neumonitis por hipersensibilidad (precipitinas séricas) y eosinofilia pulmonares (eosinofilia)<sup>4,7,8</sup>.

La exploración funcional respiratoria, en la que se suele encontrar una alteración restrictiva ventilatoria y de la difusión de gases, no sólo es útil para orientar el diagnóstico sino también para monitorizar la evolución y valorar el pronóstico. No obstante, un estudio funcional respiratorio normal no excluye el diagnóstico de EPID. Las alteraciones funcionales se correlacionan con el grado de afectación del parénquima pulmonar pero no permite diferenciar el tipo de lesión. Los hallazgos más frecuentes son disminución de capacidad vital forzada (CVF), la relación con el volumen espirado en el pri-

hasta un 10% de los casos no presenta imágenes patológicas al inicio. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que cursan con un cuadro clínico-radiológico similar como insuficiencia cardíaca, neumonía o infección en inmunodeprimidos, neumonía lipoidea, linfangitis carcinomatosa, bronquiectasias, hemorragia pulmonar difusa, o tuberculosis miliar. La tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR) es la técnica radiológica más sensible y específica en el estudio de las EPID. Los hallazgos de la TACAR deben ser interpretados por radiólogos expertos, son de gran utilidad y considerados criterios diagnósticos en la FPI, histiocitosis X, asbestosis y linfangioleiomiomatosis<sup>1,4,10</sup>. Además, la TACAR permite, junto con la valoración funcional respiratoria, evaluar el pronóstico, la evolución de los pacientes y la respuesta al tratamiento<sup>1,2,11,15</sup>.

Mediante las imágenes de la TACAR se selecciona el área pulmonar adecuada para la práctica del lavado broncoalveolar (LBA), biopsia transbronquial, o punción adenopática, por lo que esta exploración debe preceder a la realización

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

**1) Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII)**

- Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)
- Neumonía Intersticial No Específica (NINE)
- Neumonía Organizada Criptogénica (NOC)
- Bronquiolitis Respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPID)
- Neumonía Intersticial Descamativa (NID)
- Neumonía Intersticial Aguda (NIA)
- Neumonía Intersticial Linfocítica (NIL)

**2) EPID de causa conocida o asociadas**

- Asociadas a enfermedades del colágeno (esclerodermia sistémica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatopolimiositis)
- Causadas por polvos inorgánicos: neumoconiosis, silicosis, asbestosis
- Causadas por polvos orgánicos: alveolitis alérgica extrínseca
- Inducidas por fármacos (amiodarona, metotrexate, bleomicina y otros quimioterápicos, sales de oro) y radioterapia
- Asociadas a enfermedades hereditarias (ej.; enf. de Hermansky-Pudlak)

**3) Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos**

- Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas (ej. Wegener)
- Enfermedad de células de Langerhans o Histiocitosis X
- Linfangioleiomiomatosis
- Proteinosis alveolar
- Microlitiasis alveolar
- Eosinofilia pulmonares
- Amiloidosis
- Hemosiderosis pulmonar idiopática

La biopsia pulmonar abierta está indicada siempre que por los métodos previamente mencionados no se haya obtenido el diagnóstico específico de la enfermedad<sup>1,4,10,21</sup>. La rentabilidad de esta técnica depende tanto del acto quirúrgico (correcta localización de las áreas a biopsiar mediante la TA-CAR y toma de muestras de al menos dos áreas diferentes), como de la habilidad práctica del anatomo-patólogo en el estudio de los hallazgos histológicos<sup>22,25</sup>. En los últimos años, la realización de la biopsia quirúrgica mediante video-toracoscopia y posteriormente la posibilidad de cirugía ambulatoria para su realización ha proporcionado una menor incidencia de complicaciones asociadas a la intervención y mejor tolerancia del paciente<sup>26,28</sup>, por lo que el porcentaje de biopsias realizadas es creciente. Asimismo, el consenso en los criterios histológicos para la definición de las EPID, principalmente en las neumonías intersticiales idiopáticas, y la subespecialización en el estudio de estos patrones histológicos ha permitido mejorar la rentabilidad diagnóstica<sup>1,5,10,29-31</sup>. Sin embargo, es primordial valorar la indicación de biopsia pulmonar abierta en cada caso en particular, teniendo en cuenta el estado clínico del

de la fibrobroncoscopia (Figura 1). El valor diagnóstico del análisis celular e inmunocitoquímico del LBA suele ser orientativo, aunque puede ser diagnóstico en la proteinosis alveolar (material PAS + y cuerpos lamelares), histiocitosis X (células CD1 > 4%, gránulos de Birbeck) y eosinofilia pulmonares (>25% eosinófilos)<sup>4,16,18</sup>. Una relación de linfocitos T CD4/CD8 > 3.5 es muy sugestiva de sarcoidosis. La biopsia transbronquial realizada mediante fibrobroncoscopia permite excluir patología neoproliferativa o infecciosa, y también diagnosticar entidades con afectación predominante peribronquial como sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad<sup>4</sup> y, más raramente, neumonía organizada criptogénica o neumonía intersticial aguda<sup>1,2,19</sup>. Finalmente, la punción aspirativa adenopática transbronquial realizada mediante fibrobroncoscopia es de gran utilidad diagnóstica en la sarcoidosis cuando existen adenopatías mediastínicas accesibles<sup>20</sup>.

paciente y las ventajas diagnóstico-terapéuticas que se ofrezcan<sup>22,23,32</sup>. Finalmente, el diagnóstico de las EPID no sólo es multidisciplinario y requiere una interpretación de consenso entre especialistas entrenados (neumólogo, radiólogo y anatomo-patólogo), sino que también es dinámico, ya que, en ocasiones, la evolución o la respuesta al tratamiento pueden inducir el replanteamiento del diagnóstico inicial<sup>24,33-36</sup>.

## Clasificación

Actualmente, las EPID se engloban en tres grandes grupos (Tabla I): 1) Neumonías intersticiales idiopáticas (NII), 2) EPID de causa conocida o asociadas, y 3) Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos. Este último grupo puede dividirse a su vez en dos categorías: enfermedades granulomatosas, entre las que la sarcoidosis es la entidad

**TABLA II.** Enfermedades que pueden asociar el patrón histológico de neumonía intersticial usual.

- Fibrosis Pulmonar Idiopática
- Enfermedades del Colágeno
- Enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos
- Enfermedad pulmonar intersticial inducida por radioterapia
- Alveolitis alérgica extrínseca crónica
- Asbestosis
- Síndrome de Hermansky-Pudlak

por excelencia, y el resto de EPID como proteinosis alveolar, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis X o enfermedad de células de Langerhans, eosinofilia pulmonares, amiloidosis o microlitiasis alveolar<sup>1,2,4</sup>. Los principales cambios producidos en los últimos años se han centrado en el primer grupo<sup>1,4,21</sup>. El propósito de la Sociedad Americana y de la Europea en el último consenso de clasificación, establecido en los años 2000 y 2002, fue determinar como entidad diferenciada la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) frente al resto de las NII y utilizar un lenguaje común e internacional para identificar correctamente estas enfermedades<sup>1,2,4</sup>. El objetivo principal fue avanzar en el conocimiento fisiopatológico de la enfer-

medad, para estudiar cómo interferir en la evolución, y determinar con mayor precisión el pronóstico<sup>1,5,13,33,35</sup>. Posteriormente, con el aumento de las biopsias pulmonares y el avance en el manejo de estas enfermedades se han debatido diferentes puntos del consenso referentes a las NII y han aparecido entidades clínico-patológicas no clasificables entre los grupos establecidos: fibrosis centrolobular, fibrosis pulmonar intersticial centrada en vías aéreas y neumonía intersticial bronquiocéntrica idiopática, la inclusión de las cuales podrá debatirse en los próximos años. A continuación se resumen las principales NII y se incluyen las actualizaciones realizadas desde el consenso.

### Neumonías intersticiales idiopáticas

El grupo de las NII está formado por siete entidades patológicas de causa desconocida (Tabla I): FPI, neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía organizada criptogénica (NOC), bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPID), neumonía intersticial descamativa (NID), neumonía intersticial aguda (NIA) y neumonía intersticial linfocítica (NIL). Cada una de estas entidades clínicas se asocia con un patrón histológico y unas características clínico-radiológicas que permiten su diferenciación<sup>1,4,21,33,35</sup>.

**TABLA III.** Criterios diagnósticos en la fibrosis pulmonar idiopática

*Deberán cumplirse 4 criterios mayores junto con un mínimo de 3 de los criterios menores.*

#### Criterios Mayores

- Exclusión de otras causas conocidas de EPID
- Alteraciones en las PFR: disminución de la CVF y/o DL<sub>CO</sub>, incremento del gradiente A-aO<sub>2</sub> basal o al esfuerzo
- Alteraciones típicas en las imágenes de la TACAR de tórax
- Biopsia transbronquial o LBA que descartan otros diagnósticos alternativos

#### Criterios Menores

- Edad > 50 años
- Disnea de esfuerzo progresiva no explicada por otras causas
- Duración de los síntomas superior a 3 meses
- Crepitantes secos bibasales y persistentes

**Abreviaturas:** EPID - enfermedad pulmonar intersticial difusa, PFR – pruebas de función respiratoria, CVF – capacidad vital forzada, DLCO – difusión pulmonar de CO, A-aO<sub>2</sub> – alveolo-arterial de oxígeno, TACAR – tomografía axial computerizada de alta resolución, LBA – lavado broncoalveolar.

• **Fibrosis Pulmonar Idiopática:**

La FPI es la EPID más frecuente en nuestro país, con una prevalencia de 13-20/100.000 habitantes, y con peor pronóstico, siendo la supervivencia media de 3-4 años desde el diagnóstico. El sustrato anatómo-patológico es la neumonía intersticial usual (NIU), aunque este patrón histológico no es sinónimo de FPI ya que también puede corresponder a otras entidades clínicas (Tabla II). El origen de la FPI es desconocido pero se postula la existencia de unos desencadenantes ambientales o externos que inducirían la lesión epitelial e iniciarían la respuesta fibrogénica en sujetos predispuestos genéticamente<sup>1, 6, 37, 39</sup>.

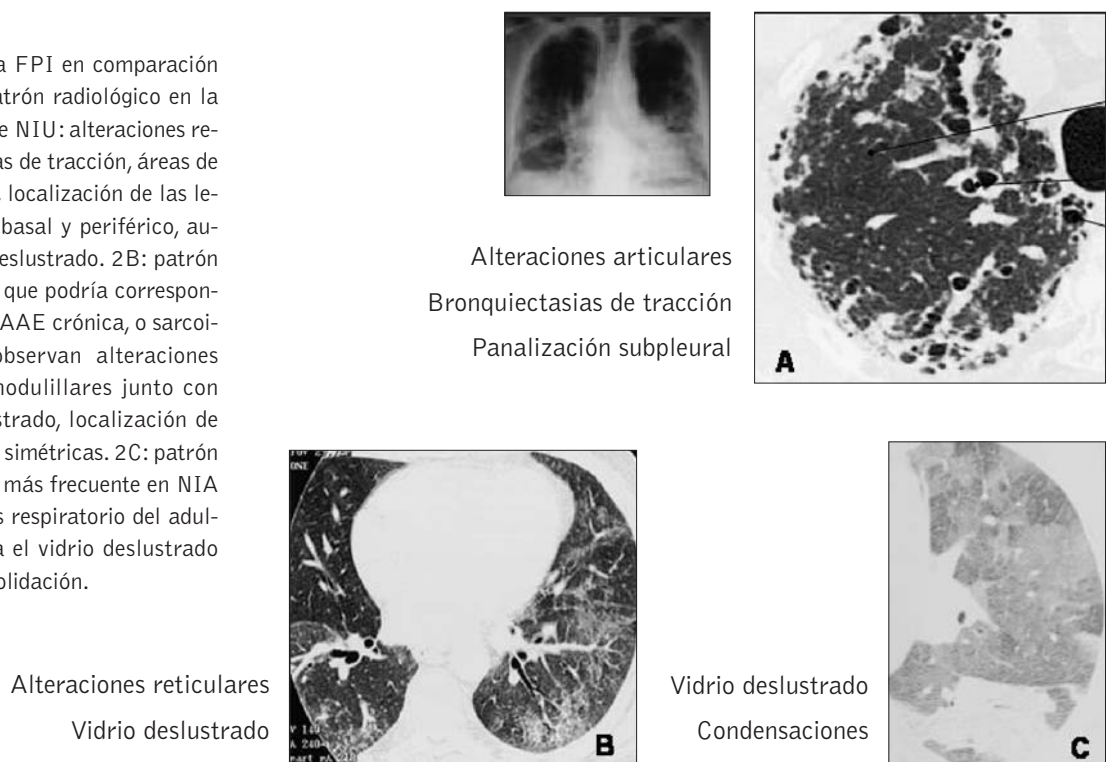
Las características clínico-radiológicas de la FPI son: edad de presentación generalmente superior a 50 años, inicio progresivo de disnea y tos seca, estertores crepitantes a la auscultación (90% de los casos) y en ocasiones acropaquia (25-50%). En la TACAR se observan imágenes reticulares, engrosamientos septales, bronquiectasias de tracción e imágenes en panal de abeja, de predominio basal, subpleural y bilateral, con ausencia o escaso vidrio deslustrado, micronódulos o nodulillos<sup>1-5, 11-14, 40, 41</sup> (Figura 2A). La identificación de estos hallazgos radiológicos es de gran valor diagnóstico ya que confiere el patrón típico de NIU que caracteriza a la FPI una vez descartadas otras patologías que también lo pueden asociar como fibrosis por amiodarona, asbestosis, o alveolitis alérgica extrínseca crónica<sup>1, 11-14, 40</sup>.

Sin embargo, el 25% de los casos de FPI presentan hallazgos radiológicos atípicos no característicos de NIU<sup>1</sup>. La alteración funcional respiratoria suele ser común para todas las NII y se caracteriza por disminución en la DLCO y deterioro ventilatorio restrictivo, con alteración de la CVF y la CPT. La fibrobroncoscopia permite descartar otros procesos patológicos mediante biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar (LBA). El recuento celular del LBA que se suele observar en la FPI presenta predominio macrófágico, en ocasiones con discreta neutrofilia, similar al observado en sujetos normales, y generalmente diferente del resto de NII en las que es más frecuente encontrar discreta o moderada linfocitosis<sup>16, 18</sup>. Cuando el porcentaje de linfocitos es superior al 15% o el de eosinófilos mayor del 20% debe descartarse otras enfermedades<sup>1, 4</sup>.

El diagnóstico definitivo de FPI requiere la presencia del cuadro clínico-radiológico sugestivo junto con la confirmación histológica de NIU en la biopsia pulmonar quirúrgica. Sin embargo, en caso de no disponer de biopsia pulmonar se han establecido unos criterios mayores y menores que también permiten su diagnóstico<sup>1, 4, 11</sup> (Tabla III). Los factores que sugieren peor evolución al diagnóstico son: disnea grado III-IV, hipertensión arterial pulmonar, porcentaje de panalización elevado en la TACAR, FVC < 50% y DLCO < 35%, neutrofilia en el LBA, y abundantes focos de miofibroblastos en la biopsia pulmonar<sup>1, 5, 31, 38, 41, 43</sup>. Al contrario, los indicadores de mayor supervivencia son: escasa sintomatología y funcionalismo respiratorio relativamente

**FIGURA 2**

Patrón radiológico en la FPI en comparación con otras EPID. 2A; patrón radiológico en la TACAR característico de NIU: alteraciones reticulares, bronquiectasias de tracción, áreas de panalización subpleural, localización de las lesiones de predominio bibasal y periférico, ausencia o escaso vidrio deslustrado. 2B: patrón radiológico inespecífico, que podría corresponder a NINE, NID, NOC, AAE crónica, o sarcoidosis, en el que se observan alteraciones recitulares o reticulo-nodulillares junto con abundante vidrio deslustrado, localización de las lesiones bilaterales y simétricas. 2C: patrón radiológico inespecífico, más frecuente en NIA y en síndrome de distrés respiratorio del adulto, en el que predomina el vidrio deslustrado junto con áreas de consolidación.



preservado, presencia de vidrio deslustrado en la TACAR, y discreta linfocitosis en el LBA<sup>4</sup>. Asimismo, estas características atípicas en la TACAR y en el LBA suelen asociarse a una mejor respuesta al tratamiento convencional.

La evolución de la FPI es evaluada cada 4-6 meses mediante la clínica, las pruebas funcionales respiratorias y las imágenes radiológicas. Se considera progresión de la enfermedad a la disminución de la FVC  $\geq 10\%$ , de la DLCO  $\geq 15\%$  y/o al aumento de la (A-a)O<sub>2</sub>  $\geq 10$  mmHg, aumento de alteraciones radiológicas en la TACAR y aparición de hipertensión pulmonar<sup>1,4</sup>. En los últimos años se tiende a introducir la prueba de marcha de 6 minutos para valorar la tolerancia al esfuerzo al diagnóstico y durante la evolución<sup>1,4,44</sup>. Aunque el empeoramiento de los pacientes suele ser progresivo, existen episodios de agudización grave que pueden precipitar la progresión de la enfermedad intersticial, en la FPI caracterizados por daño alveolar difuso sobre el patrón patológico de NIU<sup>45</sup>. La agudización grave de la FPI se define como el empeoramiento súbito de la disnea (< 30 días), con empeoramiento del intercambio de gases y de las imágenes radiológicas en ausencia de infección intercurrente, insuficiencia cardíaca o tromboembolismo pulmonar<sup>46</sup>. El manejo terapéutico de las agudizaciones graves de la FPI sigue siendo empírico ya que las dosis elevadas de glucocorticoides no han demostrado eficacia y los datos obtenidos con tratamiento anticoagulante o pirfenidona incluyen un escaso número de pacientes<sup>47,48</sup>. Cuando estos pacientes presentan insuficiencia respiratoria aguda, sin otras causas tratables de la agudización, la intubación orotraqueal con ventilación mecánica no ha demostrado ofrecer ningún beneficio<sup>49</sup>. Por lo tanto, las agudizaciones graves en la FPI no sólo aceleran la progresión de la enfermedad sino que también pueden precipitar la muerte del paciente.

El tratamiento convencional en la FPI, glucocorticoides e inmunosupresores (azatioprina o ciclofosfamida), no ha demostrado mejorar el pronóstico y provoca efectos secundarios significativos, por lo que su inicio se reserva para el caso de existir un deterioro significativo clínico-funcional<sup>1,4</sup>. La asociación estandarizada en nuestro país es glucocorticoide vía oral (dosis de inicio 0.5 mg/kg/día y disminuir progresivamente hasta 0.125 mg/kg/día o 0.25 mg/kg/días alternos), asociado a azatioprina 150 mg/día (dosis de inicio 50 mg/día, incrementando 50 mg/día cada dos semanas, controlando las enzimas hepáticas mediante analítica)<sup>4</sup>. La duración del tratamiento dependerá de la evolución de la enfermedad a los 6-12 meses. En pacientes con escasa sintomatología y leve-moderada alteración funcional respiratoria se recomienda no iniciar la terapia combinada y valorar los criterios de inclusión en ensayos clínicos con antifibróticos. Los fármacos antifibróticos han sido estudiados experimentalmente en los últimos años. In vivo e in vitro, inhiben diferentes vías implicadas en la fibrogénesis pulmonar, pero deben demostrar su eficacia en los pacientes para ser introducidos en el mercado farmacéuti-

co. Interferon- $\text{Á}1\text{b}$  fue el primer antifibrótico ensayado en humanos durante más de 3 años, pero los resultados no demostraron mejorar la mortalidad ni la calidad de vida. Por otro lado, el tratamiento con el anti-oxidante N-Acetilcisteína, 600 mg/8h vía oral, se asoció a un menor deterioro de la DLCO al año<sup>50</sup>, por lo que se ha introducido en las opciones terapéuticas de estos pacientes, asociado o no al tratamiento convencional. Actualmente, existen dos ensayos clínicos con antifibróticos en marcha en nuestro país, uno con pirfenidona, antioxidante inhibidor de la proliferación fibroblástica, y el otro con bosentan, antagonista de la endotelina-1. Otras terapias antifibróticas estudiadas en laboratorio y que podrían ser aplicables en un futuro próximo son<sup>3,5,51</sup>: a) inhibidores de los factores de crecimiento profibróticos; imatinib mesilato o inhibidor del receptor PDGF, antagonistas del receptor 1 de la angiotensina II, anticuerpos contra el factor de crecimiento beta-1 (anti-TGF $\beta$ 1), o contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF $\alpha$ ) y anti-integrinas, b) inhibidores de la migración-proliferación de fibroblastos y formación de miofibroblastos; anti-leucotrienos, prostaglandina-E2, sildenafil, y c) reconstituyentes del epitelio alveolar destruido.

En pacientes menores de 65 años que presenten progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento, con esperanza de vida menor a 1.5-2 años, debe considerarse la opción de trasplante, ya que es la única intervención que ha demostrado mejorar la supervivencia<sup>52</sup>. Aunque no existe un estricto protocolo a seguir, se acepta como indicación para trasplante la existencia de disnea progresiva, hipoxemia en reposo o al esfuerzo, FVC < del 60% y DLCO < 50%. La opción quirúrgica preferible y más frecuente es el trasplante unipulmonar<sup>52</sup>. Es importante seleccionar a tiempo los pacientes que pudieran beneficiarse de esta opción para ser incluidos en lista de trasplante, ya que el lapso de tiempo desde la inclusión en lista hasta el trasplante es de unos 6-12 meses, periodo en el que muchos pacientes fallecen<sup>1,4</sup>.

### • *Neumonía Intersticial No Específica:*

La NINE puede ser idiopática o asociada a enfermedades del colágeno (esclerodermia sistémica, artritis reumatoide, dermatomiositis/polimiositis), neumonitis por hipersensibilidad crónica, fármacos, y antecedente de síndrome de distrés respiratorio agudo o broncoaspiración. Se distinguen dos tipos histológicos; uno en el que predomina el componente celular, menos frecuente, de mejor pronóstico y que suele responder a los glucocorticoides, y el otro, más frecuente pero de peor pronóstico, en el que predomina el componente fibrótico. La mayoría de los pacientes con NINE tienen una mortalidad a los 5 años menor al 15%, aunque aquellos con más componente fibrótico tomográfico o histológico presentan una evolución muy similar a la FPI<sup>53</sup>. En este sentido, se ha demostrado que los pacientes con DLCO < 35% presentan una supervivencia semejante a la FPI (54). Las imágenes de la TACAR muestran vidrio deslustrado bilateral y simétrico, a veces con bronquiectasias de

tracción, pequeñas áreas de consolidación y pérdida de volumen pulmonar<sup>11,12,14</sup>. Sin embargo, este patrón radiológico es común para otras EPID como neumonitis por hipersensibilidad crónica, NIL, NID o BR/EPID (Figura 2B). Por lo que el diagnóstico definitivo de NINE requiere biopsia pulmonar quirúrgica, lo que causa un infradiagnóstico de la enfermedad<sup>53</sup>. El tratamiento consiste en glucocorticoides por vía oral, 1 mg/kg/día (máximo 80 mg/día), durante un mes, disminuyendo progresivamente y en función de la evolución del paciente hasta llegar a 20 mg/día, que deben reducirse más lentamente hasta una dosis de mantenimiento de 5-10 mg/día. Esta dosis se mantendrá en función de la clínica y los parámetros funcionales respiratorios. En casos de existir escasa respuesta a glucocorticoides se puede añadir azatioprina, utilizando la misma pauta que en la FPI.

En los últimos años se ha sugerido que el porcentaje de NINE asociada a enfermedades del colágeno podría ser mayor al estimado, especialmente desde que se ha estudiado su incidencia en la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, una nueva entidad con parámetros analíticos autoinmunes alterados inespecíficos<sup>55</sup>. Por lo tanto, dado que la NINE asociada presenta mejor respuesta al tratamiento glucocorticoideo y pronóstico más favorable que la NINE idiopática, ante el diagnóstico histológico de NINE es de especial interés descartar causas asociadas. Por otro lado, la descripción en una misma biopsia pulmonar de la coexistencia de patrones histológicos de NIU y NINE ha abierto un debate sobre el significado real de la NINE. Algunos grupos abogan por la posibilidad que la NINE represente una fase inicial de NIU. Recientemente se ha postulado como más probable la posibilidad de que la NIU por sí misma pudiera inducir áreas de inflamación secundaria y constituir así zonas semejantes a NINE en un patrón histológico de NIU<sup>56</sup>. La heterogeneidad que representa la NINE sigue planteando múltiples incógnitas que deberán resolverse para poder estudiar mejor su fisiopatología.

### • *Neumonía Organizada Criptogénica:*

Este nuevo término para denominar lo que antiguamente se conocía como bronquiolititis obliterante con neumonía organizada (BOOP o BONO) se asentó principalmente para evitar la confusión de esta enfermedad intersticial con enfermedades centradas en las vías aéreas (bronquiolititis obliterante)<sup>1</sup>. La NOC puede ser idiopática o asociada a colagenosis, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones, fármacos o radioterapia. La forma más común es la aguda o subaguda, que debuta con tos y disnea, en algunos casos con fiebre, astenia y pérdida de peso. Las imágenes radiológicas, consolidación unilateral o bilateral, son en ocasiones migratorias y recidivantes<sup>2,4,12</sup>. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la neumonía bacteriana. Las formas de NOC crónica se presentan con tos y disnea de meses de evolución. Las imágenes radiológicas pueden ser nodulares y reclinonodulillares (Figura 2B). El LBA suele mostrar discreta linfocitosis y un cociente de linfocitos T CD4+/CD8

disminuido<sup>16</sup>. Aunque la mayoría de pacientes responden favorablemente al tratamiento glucocorticoideo, siguiendo las mismas dosis que en la NINE, hasta el 50-60% de los pacientes presentan recidiva de la enfermedad a los 6-12 meses, coincidiendo con la finalización del tratamiento o incluso con dosis bajas de glucocorticoides<sup>2,4</sup>. En estos casos el tratamiento vuelve a ser glucocorticoides vía oral, a 20-30 mg/día, alargando la pauta descendente y de mantenimiento.

### • *Bronquiolititis Respiratoria asociada a EPID y Neumonía Intersticial Descamativa:*

Los pacientes con BR/EPID o NID suelen ser fumadores, con una edad media entre 30-50 años. Algunos casos descritos en no fumadores han presentado antecedente de tabaquismo pasivo o inhalación de humos<sup>1</sup>. La estrecha asociación de ambas entidades con el hábito tabáquico, así como ocurre en la enfermedad de Langerhans, ha provocado que su estudio sea en ocasiones considerado de forma conjunta dentro del grupo de las EPID<sup>57</sup>. La clínica de debut de la NID es tos y disnea progresiva, apareciendo acropaquia hasta en el 50% de casos, sin síntomas sistémicos. La clínica en la BR/EPID suele ser menos llamativa, con tos seca y disnea, habitualmente sin acropaquia<sup>1</sup>. Sin embargo, en algunas ocasiones los síntomas clínicos de ambas entidades son indistinguibles. Las imágenes tomográficas muestran un patrón difuso en vidrio deslustrado o reticular, pero no son específicas<sup>12</sup>. En la BR/EPID también se pueden observar áreas parcheadas de atenuación por atrapamiento aéreo<sup>12</sup>. En el LBA se encuentran macrófagos pigmentados. El diagnóstico se establece mediante biopsia pulmonar quirúrgica, en la que predomina el acúmulo de macrófagos intra-alveolares. La afectación principal en la BR/EPID es bronquiolocéntrica, mientras que en la NID es difusa y uniforme, con infiltrado inflamatorio en septos alveolares. Dadas las características histológicas se ha sugerido cambiar en el futuro el nombre de NID por neumonía alveolar macrofágica<sup>2</sup>. El tratamiento se basa en el abandono del hábito tabáquico, con lo que la enfermedad mejora en un elevado porcentaje de casos, y en la administración de glucocorticoides, a las mismas dosis que las utilizadas en la NINE. La prevalencia de estas entidades sigue siendo desconocida, así como su relación con otras EPID<sup>57</sup>. Aunque la principal incógnita planteada es si ambas entidades corresponden a una misma enfermedad, es decir, si la BR/EPID podría ser un estadio inicial de la NID o si un mismo mecanismo inicial podría provocar diferente evolución hacia una u otra alteración histológica dependiendo del paciente<sup>1,57</sup>.

### • *Neumonía Intersticial Aguda:*

La NIA, antiguamente denominada enfermedad de Hamman-Rich, es una entidad caracterizada por un síndrome de distrés respiratorio agudo idiopático, con presencia de daño alveolar difuso en el parénquima pulmonar. La clínica de

debut es aguda (media de 3 semanas), con mal estado general, artralgias, fiebre y disnea rápidamente progresiva hasta presentar insuficiencia respiratoria. La radiografía de tórax y la TACAR muestran imágenes de consolidación y vidrio deslustrado bilateral (Figura 2C). La prevalencia de NIA puede estar infra-estimada dado que los pacientes suelen llegar al diagnóstico en condiciones que no permiten la realización de pruebas diagnósticas invasivas<sup>3,58</sup>. Es una enfermedad de mal pronóstico, con una supervivencia del 50% a los dos meses del diagnóstico, siendo un factor favorable el inicio temprano de los glucocorticoides (metilprednisolona endovenosa 100-250 mg/día)<sup>58</sup>. Los casos que responden al tratamiento pueden evolucionar hasta la curación, presentar recidivas o lesiones fibrociatriciales crónicas<sup>58</sup>.

### • *Neumonía Intersticial Linfocítica:*

La neumonía intersticial linfocítica (NIL) es una enfermedad de la que se conoce poco dada escasa incidencia y que se caracteriza por infiltrados linfocitarios intersticiales en el parénquima pulmonar<sup>1</sup>. El debut de la clínica es subagudo, con tos, disnea y síntomas sistémicos asociados (fiebre, pérdida de peso, artralgias). La NIL se asocia con frecuencia a otras enfermedades: colagenosis, enfermedades autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, cirrosis biliar primaria) e inmunodeficiencias (agammaglobulinemia)<sup>4</sup>. Las imágenes tomográficas son inespecíficas y consisten en vidrio deslustrado, nodulillos y zonas reticulares<sup>12</sup>. En el LBA se aprecia marcada linfocitosis. El diagnóstico se establece mediante biopsia pulmonar quirúrgica. El tratamiento con glucocorticoides, a las mismas dosis que en la NINE, es efectivo en el 70% de los casos, pero el 20-30% puede evolucionar a fibrosis pulmonar irreversible.

## Bibliografía

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
2. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-664.
3. Selman M, King TE Jr, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136-151.
4. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:580-600.
5. Fellrath JM, du Bois RM. Idiopathic pulmonary fibrosis/cryptogenic fibrosing alveolitis. *Clin Exp Med.* 2003;3:65-83.
6. Khalil N, Churg A, Muller N, O'Connor R. Environmental, inhaled and ingested causes of pulmonary fibrosis. *Toxicol Pathol.* 2007;35:86-96.
7. Morell F, Levy G, Orriols R, Ferrer J, De Gracia J, Sampol G. Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. *Chest.* 2002;121:239-244.
8. Fenoglio CM, Reboux G, Sudre B, et al. Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2007;29:706-712.
9. Handa T, Nagai S, Fushimi Y, et al. Clinical and radiographic indices associated with airflow limitation in patients with sarcoidosis. *Chest.* 2006;130:1851-1856.
10. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:193-196.
11. Sung A, Swigris J, Saleh A, Raouf S. High-resolution chest tomography in idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia: utility and challenges. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13:451-457.
12. Sharma S, Maycher B. Is HRCT the best way to diagnose idiopathic interstitial fibrosis? *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12:232-330.
13. North I, Martinez FJ. Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;132:637-650.
14. Sukh RD, Goldin JG. High-resolution computed tomography of interstitial pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27:623-633.
15. Vagal AS, Shipley R, Meyer CA. Radiological manifestations of sarcoidosis. *Clin Dermatol.* 2007;25:312-325.
16. Costabel U, Guzman J, Bonella F, Oshimo S. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:514-524.
17. Drent M, Mansour K, Linszen C. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:486-495.
18. Ryu YJ, Chung MP, Han J, et al. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med.* 2007;101:655-660.
19. Sveinsson OA, Isaksson HJ, Sigvaldason A, Yngvason F, Aspelund T, Gudmundsson G. Clinical features in secondary and cryptogenic organising pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:689-694.
20. Garwood S, Judson MA, Silvestri G, Hoda R, Fraig M, Doelken P. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2007;132:1298-1304.
21. Ryu JH, Daniels CE, Hartman TE, Yi ES. Diagnosis of interstitial lung diseases. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:976-986.
22. Fishbein MC. Diagnosis: to biopsy or not to biopsy: assessing the role of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;128:520S-525S.
23. Riley DJ, Costanzo EJ. Surgical biopsy: its appropriateness in diagnosing interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12:331-336.
24. Flaherty KR, Andrei AC, King TE Jr, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis?. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1054-1060.



25. Leslie KO. Historical perspective: a pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest*. 2005;128:513S-519S.
26. Tiitto L, Heiskanen U, Bloigu R, et al. Thoracoscopic lung biopsy is a safe procedure in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2005;128:2375-2380.
27. Qureshi RA, Stamenkovic SA, Carnochan FM, Walker WS. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:2136-2137
28. Molins L. Ambulatory chest surgery. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:185-187.
29. Quigley M, Hansell DM, Nicholson AG. Interstitial lung disease—the new synergy between radiology and pathology. *Histopathology*. 2006;49:334-342.
30. Myers JL, Katzenstein AL. Fibroblasts in focus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:623-624.
31. Churg A, Müller NL. Cellular vs fibrosing interstitial pneumonias and prognosis. *Chest* 2006;130:1566-1570.
32. Wells AU. Histopathological diagnosis in diffuse lung disease: an ailing gold standard. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:828-829.
33. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:285-292.
34. Collard HR, Loyd JE, King TE Jr, Lancaster LH. Current diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: a survey of academic physicians. *Respir Med*. 2007;101:2011-2016.
35. du Bois RM. Evolving concepts in the early and accurate diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Chest Med*. 2006;27:S17-S25.
36. Thomeer M, Demedets M, Behr J, et al. Accuracy of diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2007; En Prensa.
37. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis environmental disease?. *Proc Am Torca Soc*. 2006;3:293-298.
38. Lynch JP 3rd, Saggar R, Weigt SS, Zisman DA, White ES. Usual interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27:634-651.
39. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;61:1091-1095.
40. Gotway MB, Freemer MM, King TE Jr. Challenges in pulmonary fibrosis.1:Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2007;546-553.
41. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; En Prensa.
42. Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Ix JH, Kervitsky A, King TE Jr. Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2008;133:226-232.
43. Tiitto L, Bloigu R, Heiskanen U, et al. Relationship between histopathological features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Thorax*. 2006;61:1091-1095
44. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:659-664.
45. Churg A, Müller NL, Silva CI, Wright JL. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:277-284.
46. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:636-643.
47. Kinder BW, Collard HR, King TE Jr. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;130:302-303.
48. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1040-1047.
49. Molina-Molina M, Badia JR, Marin-Arguedas A, et al. Outcomes and clinical characteristics of patients with pulmonary fibrosis and respiratory failure admitted to an intensive care unit. A study of 20 cases. *Med Clin*. 2003;121:63-67.
50. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2229-2242.
51. Antoniou KM, Pataka A, Bouros D, Siafakas NM. Pathogenetic pathways and novel pharmacotherapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20:453-461.
52. De Meester J, Smits JM, Persijn G, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:518-524.
53. du Bois R, King TE. Challenges in pulmonary fibrosis x 5:The NSIP/UIP debate. *Thorax*. 2007;62:1008-1012.
54. Latsi PI, du Bois, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia; the prognostic value of longitudinal lung function trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:531-537
55. Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:691-697.
56. Katzenstein AL, Zisman DA Litzky LA, et al. Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1567-1577.
57. Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM. Challenges in pulmonary fibrosis.4:smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax*. 2007;62:904-910.
58. Suh GY, Kang EH, Chung MP, et al. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest*. 2006;129:753-761.