

Enfermedad pulmonar intersticial difusa: revisión

Rodrigo Tapia¹, Cristian Andrade², Hugo González³.

RESUMEN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), son un grupo heterogéneo de enfermedades con o sin causa conocida, que pueden afectar a un sector amplio de la población con consecuencias graves, tanto en términos de morbilidad como mortalidad, requiriendo utilizar recursos significativos para lograr precisar el diagnóstico etiológico. Es importante señalar que muchas veces los pacientes que evolucionan con formas agudas de EPID requieren soporte vital avanzado en unidades de cuidados intensivos (UCI), y en la mayoría de los casos el desenlace es fatal. Es por ello que ante un paciente con falla respiratoria aguda, sin causa aparente, junto con una radiografía de tórax con imágenes intersticiales, y que requiera ingresar a una UCI, se debe obtener un diagnóstico acabado en forma precoz, para poder predecir el pronóstico general del enfermo y ofrecer un tratamiento adecuado.

DEFINICIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas son un grupo heterogéneo de alteraciones del parénquima pulmonar, que han sido clasificadas juntas por presentar características clínicas, radiológicas, fisiopatológicas y anatomopatológicas similares^{1,2}. Si bien se ha empleado el término intersticial para agrupar a estas enfermedades,

no es sólo el intersticio el que se ve afectado, sino toda la arquitectura pulmonar: espacios alveolares, intersticio, vía aérea de pequeño calibre y vasculatura^{3,4}.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La etiología de las EPID es muy variada, en la actualidad se conocen más de 150 causas, pero sólo en aproximadamente en 35% de los casos se puede identificar un agente causal⁵. La clasificación de las EPID fue modificada en el consenso realizado por la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) en el año 2002⁶. Se identifican tres categorías de EPID: 1) Neumonías intersticiales idiopáticas, 2) EPID de causa conocida o asociada a otra entidad patológica definida, como por ejemplo las EPID producidas por fármacos, polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas), polvos inorgánicos (neumoconiosis), enfermedades del colágeno y hereditarias; 3) conjunto de entidades de causa desconocida, pero con cuadro clínico-patológico bien definido (Tabla 1). Con esta nueva clasificación, el subgrupo de las neumonías intersticiales idiopáticas se ha asociado a un patrón histológico bien definido⁶ (Tabla 2).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Existen pocos datos relativos a la epidemiología de las EPID. Los estudios comunican cifras muy discordantes de incidencia y prevalencia de las EPID, ya que las definiciones y metodología diagnóstica empleada difieren significativamente. Además, es importante considerar los cambios en la clasificación, con la aparición de

¹Médico residente de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San José S.S.M.N. ²Médico residente de la Unidad de Cuidados Intensivos y Servicio de Medicina, Departamento de Enfermedades Respiratorias, Hospital San Juan de Dios. ³Médico Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Juan de Dios.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS (EPID) SEGÚN EL CONSENSO ATS/ERS 2002

Neumonías intersticiales idiopáticas
Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
Neumonía intersticial aguda (AIP)
Neumonía intersticial no específica (NSIP)
Bronquiolitis respiratoria con EPID (RB-ILD)
Neumonía intersticial descamativa (DIP)
Neumonía criptogénica en organización (COP o BOOP)
Neumonía intersticial linfocítica (LIP)
De causa conocida o asociada
Asociadas a enfermedades del colágeno
Causadas por polvos inorgánicos (neumoconiosis)
Inducidas por fármacos y radioterapia
Causadas por polvos orgánicos (alveolitis alérgica extrínseca)
Asociadas a enfermedades hereditarias (enfermedad de Hermansky-Pudlak y otras)
Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos
Sarcoidosis
Proteinosis alveolar
Microlitiasis alveolar
Linfangioleiomiomatosis
Eosinofilia pulmonares
Histiocitosis X (granulomatosis de células de Langerhans)
Amiloidosis
Otras EPID

nuevas entidades. Por último, los estudios han examinado las poblaciones de centros de referencia quedando excluidos los pacientes diagnosticados en otras instancias.

Se tienen registros más acabados en relación a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), así en un estudio realizado en el Reino Unido se encontró una prevalencia de 1,5 a 1,8 por 10.000 habitantes y una incidencia de 0,5 por 10.000 habitantes/año⁷. La FPI junto con la sarcoidosis son las EPID más frecuentes, seguidas por la alveolitis alérgica extrínseca y las asociadas a enfermedades del colágeno⁸.

Variables clínicas relacionadas con la etiología y prevalencia de las EPID

Edad: Algunas EPID son más frecuentes en grupos etáreos bien definidos; es así como la mayoría de los casos de sarcoidosis, EPID asociadas a enfermedades del colágeno, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis pulmonar, y

TABLA 2. CLASIFICACIÓN CLÍNICA E HISTOLÓGICA DE LAS NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

Patrón histológico	Diagnóstico clínico radiológico
Neumonía intersticial usual (UIP)	FPI/CFA
Neumonía intersticial inespecífica (NSIP)	NSIP
Neumonía en organización (OP)	COP/BOOP
Daño alveolar difuso (DAD)	AIP
Bronquiolitis respiratoria (RB)	RB-ILD
Neumonía intersticial descamativa (DIP)	DIP
Neumonía intersticial linfoide (LIP)	LIP

EPID hereditarias, se presentan en el adulto joven entre los 20 y 40 años de edad. Opuesto a lo anterior es el caso de la fibrosis pulmonar idiopática, conocida como alveolitis fibrosante criptogénica en Europa, que se manifiesta en el adulto mayor⁹.

Género: En la fibrosis pulmonar idiopática existe diferencia en la distribución por sexo, tanto respecto a la prevalencia como a la incidencia, con una tasa de 1,4/1,0 y 1,3/1,0 hombre/mujer, respectivamente¹⁰. Respecto a las EPID asociadas a enfermedades reumatológicas, éstas son más comunes en mujeres, exceptuando el compromiso pulmonar asociado a la artritis reumatoide, el cual es más frecuente en hombres. Por razones socioculturales, las EPID relacionadas con exposición laboral son también más frecuentes en hombres.

Tabaquismo: Preguntar por el consumo de cigarrillos es un dato importante, ya que algunas EPID ocurren especialmente en pacientes fumadores sobre 20 paquetes-año¹¹ (histiocitosis pulmonar, neumonía intersticial descamativa, fibrosis pulmonar idiopática, bronquiolitis respiratoria); también puede complicar la evolución de un paciente con síndrome de Goodpasture, donde el consumo de tabaco aumenta el riesgo de hemorragia pulmonar, lo cual se debe a aumento del daño de la membrana basal alveolar y aumento de la permeabilidad a los anticuerpos antimembrana basal circulantes¹².

Duración de la enfermedad: El tiempo desde la presentación inicial de los síntomas, hasta la presentación de la enfermedad propiamente tal, puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial. Así, los procesos agudos y subagudos pueden ser confundidos con neumonías infecciosas atípicas (Tabla 3).

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES DIFUSAS SEGÚN TIEMPO DE EVOLUCIÓN ANTES DEL DIAGNÓSTICO

<p>Aguda (días a semanas)</p> <ul style="list-style-type: none"> Neumonía intersticial idiopática aguda (AIP o síndrome de Hamman-Rich) Neumonía eosinofílica Neumonitis por hipersensibilidad Neumonía en organización criptogénica o bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (COP/BOOP) <p>Subaguda (semanas a meses)</p> <ul style="list-style-type: none"> Sarcoidosis Algunas EPID producidas por drogas Neumonía en organización criptogénica o bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (COP/BOOP) Asociadas a enfermedades reumatológicas <p>Crónica (meses a años)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrosis pulmonar idiopática o alveolitis fibrosante criptogénica (FPI/CFA) Sarcoidosis Histiocitosis pulmonar

Uso previo de medicamentos: Existe una cantidad importante de medicamentos que pueden provocar injuria pulmonar de evolución aguda, subaguda o crónica, dentro de los cuales destacan los fármacos antiarrítmicos como la amiodarona y procainamida, antibióticos como la nitrofurantoína, antidepresivos, citotóxicos, antineoplásicos, oxígeno, radiaciones y drogas ilícitas, entre otros¹³.

Historia familiar: Puede ser de utilidad cuando se identifica otro miembro familiar afectado^{14,15}. Se ha descrito un patrón de herencia autosómica dominante, con o sin

penetrancia incompleta, en la fibrosis pulmonar idiopática y sarcoidosis, y un patrón autosómico recesivo en EPID asociadas a enfermedades hereditarias.

Historia laboral: Debe realizarse un completo y exhaustivo registro de la historia laboral del paciente, consignando la exposición a polvos, gases y químicos, además del tiempo de exposición, la intensidad y el tiempo desde el último episodio, junto con el empleo de medidas de protección. Existen cuestionarios para ello, que idealmente deberían ser aplicados en forma sistemática (Tabla 4).

Exposición ambiental: Junto con explorar el ambiente laboral, se debe investigar sobre los posibles contaminantes domiciliarios, la tenencia de mascotas, especialmente aves, la convivencia con niños, las características de la vivienda, sistemas de calefacción y cocina. Por último, se debe averiguar si desempeña algún oficio en la vivienda, ya que pueden existir casos de exposición pasiva a agentes laborales (carpinteros que trabajan en sus casas).

EVALUACIÓN CLÍNICA

Anamnesis y examen físico

Los hallazgos más frecuentes son la tos no productiva y disnea de evolución insidiosa, siendo esta última el síntoma más destacado y discapacitante, generalmente es progresiva y se encuentra presente por lo menos seis meses antes de la presentación de la enfermedad. La tos es seca, paroxística y no cede con los antitusivos. La evolución de la enfermedad puede ser aguda, subaguda o crónica (Tabla 2). Puede existir hemoptisis o desgarro hemoptoico en algunos casos, principalmente en las hemorragias pulmonares.

En el examen físico, las crepitaciones finas o crujiidos pueden detectarse en 80% de los pacientes. Estos son ruidos adventicios «secos» de final de inspiración, dan la

TABLA 4. ANTECEDENTES OCUPACIONALES Y AMBIENTALES RELACIONADOS CON LAS ENFERMEDADES PULMONARES DIFUSAS

Polvos inorgánicos inhalados			
Silicatos	Silice Kaolín	Asbesto Silicato de aluminio	Talco Cemento
Carbón	Coque (piedra)		Carbón de madera
Metales	Berilio Cadmio Cobalto	Estaño Óxido de titanio Vanadio	Aluminio Tungsteno Acero

sensación de separar velcro, son más frecuentes en las bases y van ascendiendo a medida que progresa la enfermedad. La acropaquia puede estar presente en 25-50% de los pacientes¹⁶⁻²⁰. La cianosis, corazón pulmonar, segundo tono cardíaco aumentado, crecimiento ventricular derecho, y edema periférico pueden observarse en fases tardías de la enfermedad^{1,19,20}. Entre las manifestaciones extrapulmonares destacan la fatiga, pérdida de peso y compromiso del estado general. La presencia de fiebre es rara, y si está presente es sugerente de otro diagnóstico. Se deben buscar en forma sistemática signos sugerentes de enfermedades reumatológicas, como artritis, artralgias, dolores musculares, debilidad, fatiga, fiebre, fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud, serositis, xeroftalmia y xerostomía⁵.

Exámenes de laboratorio e imagenología

Laboratorio básico: El estudio general presta utilidad para determinar la condición actual del paciente y descartar otras patologías (función renal, hepática, hematológica). Los estudios inmunológicos como son la determinación de variados anticuerpos, son útiles cuando existe la sospecha clínica de alguna enfermedad autoinmune. El electrocardiograma suele ser normal en ausencia de hipertensión pulmonar u otra patología cardíaca concomitante.

Radiografía de tórax: La radiografía de tórax convencional sigue siendo el examen inicial básico en la sospecha diagnóstica de las EPID, considerando que 90% de los pacientes presentan alteraciones radiológicas al momento del diagnóstico, que la localización del patrón intersticial y las imágenes asociadas tienen valor en la orientación diagnóstica, y que la comparación temporal de éstas, es útil para el seguimiento⁵.

El 10% de los pacientes con EPID tienen radiografía de tórax normal, correspondiendo principalmente a pacientes con neumonitis por hipersensibilidad.

Los patrones radiológicos de la EPID son: reticular (el más frecuente), nodular, reticulonodular, vidrio esmerilado, y pulmón en panal de abeja. Algunas EPID pueden cursar con patrón alveolar, tal es el caso de la neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial inespecífica y alveolitis alérgica extrínseca, entre otras. La ubicación de las imágenes pulmonares y la presencia de otras alteraciones radiográficas pueden orientar hacia un diagnóstico específico²¹ (Tabla 5).

Tomografía axial computarizada de alta resolución (HRCT): La técnica más útil en el diagnóstico de la EPID es la tomografía computarizada de tórax. Es más sensible que la radiografía de tórax y permite la detección de la enfermedad en pacientes con radiografía de tórax

normal. La capacidad de la tomografía de identificar o reconocer una etiología específica ha sido muy variable en las distintas series, y la extrapolación de estos datos a la práctica clínica ha sido difícil, debido a la variabilidad en la experiencia de los radiólogos y los distintos protocolos utilizados en cada centro^{22,23}. Pese a ello, el informe de la tomografía realizado por un radiólogo entrenado, en el caso de la FPI, ha demostrado buena correlación con la histopatología en 80% de los casos^{27,28}. Inclusive, en la FPI de evolución aguda (AIP), la presencia o ausencia de determinados patrones en la HRCT, se ha relacionado con el riesgo de fallecer³¹. Los

TABLA 5. HALLAZGOS EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR DIFUSA (EPID)

Compromiso predominante de los campos pulmonares inferiores
Fibrosis pulmonar idiopática
EPID asociadas a enfermedades del colágeno
Neumonía intersticial no específica
Asbestosis
Compromiso predominante de los campos pulmonares superiores
Silicosis
Alveolitis alérgica extrínseca
Sarcoidosis
Histiocitosis X
Neumonía eosinófila
Adenopatías hiliares o mediastínicas
Frecuentes: sarcoidosis
Infrecuentes: neumonía intersticial linfocítica, amiloidosis.
Calcificadas en cáscara de huevo: silicosis, sarcoidosis.
Derrame y/o engrosamiento pleural
Linfangioleiomiomatosis
Neumonitis por fármacos (nitrofurantoína)
Sarcoidosis
Neumonitis actínica
Enfermedades del colágeno (excluyendo la dermatomiositis)
Asbestosis (engrosamientos y placas pleurales, derrame pleural)
Tamaño de los campos pulmonares normal o aumentado
Histiocitosis X
Linfangioleiomiomatosis
Enfisema pulmonar asociado
Sarcoidosis
Alveolitis alérgica extrínseca
Neurofibromatosis
Líneas B de Kerley
Linfangioleiomiomatosis
Neumotórax
Histiocitosis X
Linfangioleiomiomatosis
Calcinosis subcutánea
Esclerosis sistémica
Dermatomiositis

patrones tomográficos asociados a EPID se denominan en forma similar a la nomenclatura utilizada en la radiografía de tórax.

En el patrón reticular se distinguen formas gruesas, intermedias y finas. El primero corresponde a un engrosamiento del septo interlobular, el segundo corresponde al panal de abeja, y el último a engrosamiento del septo intralobular. El patrón nodular corresponde a lesiones aireadas, mal definidas, con lesiones nodulares intersticiales, con bordes bien definidos o difusos. Los nódulos de bordes definidos pueden ser vistos en la histiocitosis y silicosis, debiendo diferenciarse de la enfermedad metastásica, la tuberculosis miliar y la infección por hongos diseminada. Los nódulos de bordes difusos pueden ser clasificados según su distribución en perilinfáticos, perivasculares, acinares y centrolobulares.

El incremento de la atenuación en la tomografía se debe principalmente a procesos inflamatorios (infecciosos o no). La opacidad de tipo vidrio esmerilado no afecta la visión de la vasculatura y no produce broncograma aéreo; siendo ocasionada por anomalías en el parénquima, las cuales están por encima de la capacidad

de resolución del examen. Esto puede ocurrir en las fases tempranas de las EPID²⁴⁻²⁶, pero en un tercio de los pacientes con EPID el patrón de vidrio esmerilado se asocia a fibrosis establecida. Otro patrón de incremento de la atenuación es la condensación, pero al contrario del vidrio esmerilado, ésta sí borra la vasculatura y genera broncograma aéreo. En algunos casos la sarcoidosis puede evolucionar con condensaciones en la tomografía.

El patrón en panal de abeja es ocasionado por la existencia de espacios aéreos con pared definida, el cual puede ser visto en etapas finales de la FPI, EPID asociadas a enfermedad del colágeno, histiocitosis, neumonitis intersticial linfocitaria, y rara vez en la neumonía intersticial descamativa. En la FPI son de localización subpleural, mientras que en las otras entidades son difusos y se acompañan de nódulos. Además del tipo de lesión observada en la tomografía, es importante definir su localización, ya que en conjunto, pueden permitir sospechar una etiología con alto grado de sospecha (Tabla 6).

El compromiso de los lóbulos superiores es típico de las enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis,

TABLA 6. CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES DIFUSAS

Diagnóstico	Distribución	HRCT Tórax	Diag. diferencial.
FPI/CFA	Periférica, subpleural, basal.	Patrón reticular, panal de abeja, vidrio esmerilado, bronquiectasias por tracción.	Asbestosis, EIPD-enfermedad colágeno, sarcoidosis, neumonitis hipersensibilidad.
NSIP	Periférica, subpleural, basal, simétrica.	Vidrio esmerilado, líneas irregulares, condensación.	UIP, DIP, COP, n. hipersensibilidad
COP	Subpleural, peribronquial	Zonas de condensación o nódulos.	Infección, vasculitis sarcoidosis, NSIP linfoma, carcinoma.
AIP	Difusa esmerilado.	Condensación, vidrio neumonía eosinofílica,	Edema hidrostático, infección.
DIP	Zonas bajas, predominio periférico.	Vidrio esmerilado, líneas reticulares.	RB-ILD, sarcoidosis, PCP n. hipersensibilidad
RB-ILD	Difusa	Nódulos centrolobulares, vidrio esmerilado, engrosamiento pared bronquial.	DIP, NSIP, n. hipersensibilidad
LIP	Difusa	Vidrio esmerilado, nódulos centrolobulares, engrosamientos septales y broncovasculares.	Sarcoidosis, linfangitis carcinomatosa histiocitosis.

neumonía por hipersensibilidad, histiocitosis, silicosis y enfermedad por carbón coque. El compromiso predominante de los lóbulos inferiores se observa en las enfermedades productoras de fibrosis, como la FPI, EPID asociadas a enfermedades del colágeno, neumonitis intersticial no específica, asbestosis y EPID secundarias a drogas. El compromiso pulmonar centro-axial ocurre de preferencia en la sarcoidosis, linfoma pulmonar y sarcoma de Kaposi. La periferia del pulmón se compromete principalmente en la FPI, EPID asociadas a enfermedad del colágeno, asbestosis, daño pulmonar por drogas, neumonía eosinofílica, neumonía criptogénica en organización (COP/BOOP) y neumonía intersticial desca-mativa.

Por otra parte, la tomografía axial de tórax puede ser útil para guiar la fibrobroncoscopia (FBC) y obtener una muestra adecuada de lavado bronquioalveolar (LBA), así como para la obtención de biopsias transbronquiales y quirúrgicas.

Resonancia nuclear magnética (MRI): A diferencia de la tomografía, la MRI no utiliza radiación ionizante, sino que una fuente externa para crear un campo electromagnético, induciendo una señal desde los protones móviles del cuerpo (usualmente hidrógeno en el agua, grasa y otras biomoléculas), creando imágenes a partir de estas señales, a través de complejos programas computacionales. Desafortunadamente, la mayor parte del volumen pulmonar es ocupado por aire, existiendo escasos protones libres para generar una señal adecuada. Por ello, la mayoría de los detalles anatómicos de las EPID superan la capacidad de resolución de la MRI, por lo que no tiene un papel importante en el estudio de estas patologías^{26,29}.

Medicina nuclear: Tanto la cintigrafía pulmonar con citrato de Galio-67, como la realizada con clorhidrato de Talio-201, y la tomografía de emisión de positrones (PET), hasta el momento han demostrado un escaso aporte en la evaluación de los pacientes con EPID, por lo cual su empleo rutinario no se recomienda^{26,30}.

Pruebas funcionales: Son de utilidad para evaluar la gravedad de la enfermedad y poner de manifiesto la limitación en la capacidad de ejercicio del paciente³². Así, se ha observado correlación entre la caída de la saturación arterial de oxígeno en la prueba de caminata de 6 minutos y el riesgo de muerte en los pacientes con neumonía intersticial idiopática³³.

En la mayoría de las EPID se presenta un patrón espirométrico restrictivo, con relación VEF_1/CVF normal. La reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es un hallazgo frecuente e inespecífico, que no se correlaciona con el estado de la

enfermedad. Puede existir hipoxemia o ésta puede desencadenarse con el ejercicio o el sueño. Por último, existe evidencia creciente que la determinación de la PaO_2 en una muestra de sangre arterial es de utilidad en el seguimiento de la enfermedad y para evaluar la respuesta al tratamiento. En otros estudios, se menciona la medición seriada de la capacidad vital como un buen método de seguimiento de la enfermedad^{34,35}.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Lavado broncoalveolar (LBA)

En la actualidad, el LBA se utiliza en la evaluación de la etiología de las EPID, especialmente cuando se sospecha proteinosis alveolar, exposición a polvos inorgánicos, enfermedad neoplásica, histiocitosis, hemorragia alveolar y en pacientes con sarcoidosis en ausencia de biopsia³⁶⁻³⁸. En general no juega un rol importante en la diferenciación de la FPI, con patrón histológico definido (UIP), de otras entidades con mejor pronóstico, como la neumonía intersticial inespecífica (NSIP)^{39,40}. El LBA no es útil para el seguimiento de la enfermedad, ni para evaluar la respuesta al tratamiento^{36,41}.

Biopsia pulmonar

Es requerida frecuentemente para confirmar el diagnóstico clínico-radiográfico y determinar el estadio de la enfermedad^{2,42}. Entre las indicaciones de la biopsia pulmonar está la confirmación del diagnóstico clínico, en especial en pacientes con clínica y/o radiología atípica, que tienen curso progresivo de su enfermedad; la etapificación de la enfermedad; descartar patología neoplásica o infecciosa; identificar procesos que se benefician de tratamiento; y por último, definir el pronóstico del enfermo para evaluar el uso de terapias con posibles efectos secundarios.

Existen básicamente dos formas de obtener la biopsia pulmonar; mediante fibrobroncoscopia (FBC) se pueden obtener biopsias transbronquiales, y mediante cirugía, ya sea por toracotomía o por videotoracosopia (VTC), este último es considerado el método de elección. Ambas técnicas son susceptibles de error, considerando el patrón heterogéneo de distribución que puede tener la enfermedad.

Biopsia transbronquial: Es útil en la pesquisa de sarcoidosis, neoplasias e infecciones. En algunos casos de neumonía criptogénica en organización^{43,44} y neumonía intersticial aguda con cuadro clínico y radiología clásica, la histología obtenida por biopsia transbronquial puede orientar hacia el diagnóstico.

TABLA 7. INDICACIONES DE BIOPSIA PULMONAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR DIFUSA

Criterios mayores	Exclusión de causas conocidas de EPID. Evidencia de enfermedad pulmonar obstructiva, alteración de la difusión de gases, aumento de la gradiente alvéolo-arterial de oxígeno. Lesiones bibasales reticulonodulares en la tomografía, sin o con mínima opacidad en vidrio esmerilado. LBA o biopsia transbronquial sin hallazgos significativos.
Criterios menores	Edad mayor de 50 años. Disnea de curso insidioso sin etiología conocida. Duración de los síntomas mayor a tres meses. Crujidos inspiratorios bilaterales.

Biopsia pulmonar quirúrgica: Sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico, aunque no siempre es definitiva, ya sea por el tamaño de la muestra, el sitio de obtención, la experiencia del patólogo y por la variación interobservador^{16,17}. El sitio de obtención de las muestras debe ser guiado por la tomografía y debe corresponder a zonas menos dañadas por la enfermedad, para logra describir la actividad del proceso. Se recomienda obtener muestras de más de un sitio y de ambos pulmones. Cada proceso patológico tiene características histológicas bastante definidas, con lo cual, si la muestra es adecuada, se logra precisar el diagnóstico etiológico (Tabla 9). Existen indicaciones para la ejecución de biopsia pulmonar quirúrgica en pacientes con EPID, sugeridas por la ATS y la ERS (Tabla 7). Así mismo, existen contraindicacio-

nes relativas para la ejecución de biopsias quirúrgicas (Tabla 8).

TABLA 8. CONTRAINDICACIONES RELATIVAS DE LA BIOPSIA QUIRÚRGICA

- Evidencias radiológicas de enfermedad pulmonar en etapa terminal, sin áreas de actividad.
- Enfermedad cardiovascular avanzada, disfunción pulmonar severa, edad avanzada, o riesgo quirúrgico y/o anestésico elevado.
- Sospecha elevada que las muestras no serán de buena calidad.

TABLA 9. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LAS NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

Característica	FPI-UIP	NSIP	COP	RB-ILD	DIP	LIP
Apariencia temporal	variada	uniforme	uniforme	uniforme	uniforme	uniforme
Apariencia espacial	heterogénea	uniforme	heterogénea	heterogénea	uniforme	heterogénea
Inflamación intersticial	escasa	importante	mediana	moderada	rara	células T en esp. alveolar
Fibrosis	siempre heterogénea	variable difusa	ocasional	variable peribronquial	rara	rara
Proliferación fibroblastos	importante	rara	NO	NO	NO	NO
Neumonitis en organización	NO	variable	SI	NO	NO	NO
Panal de abeja microscópico	SI	raro	raro	NO	NO	NO
Acumulación de macrófagos	variable	variable	NO	peribronquial pigmentados	NO	NO

TRATAMIENTO

Neumonías intersticiales idiopáticas no FPI

No existen hasta el momento estudios controlados randomizados para el espectro de neumonías intersticiales idiopáticas diferentes de la FPI. El tratamiento es empírico, en base a glucocorticoides sistémicos (0,5 a 1,5 mg/kg/día de prednisona), el cual es recomendado si se demuestra actividad en la biopsia pulmonar. Los corticoides pueden ser necesarios por tiempo prolongado, afortunadamente las tasas de supervivencia son elevadas, y a veces se logra completa mejoría²⁰. Los pacientes con recaída o progresión radiológica pueden responder favorablemente a un incremento de la dosis de corticoides.

Los pacientes que recurren en forma reiterada o requieren altas dosis de esteroides, se pueden beneficiar de la asociación con otros inmunosupresores, tales como ciclofosfamida o azatioprina. Los pacientes con neumonía intersticial inespecífica fibrosante, que tiene peor pronóstico, son tratados inicialmente con corticoides, pudiendo asociarse agentes citotóxicos o agentes antifibróticos, como interferón gama (INF- γ). La suspensión del cigarrillo es beneficiosa en pacientes con neumonía intersticial descamativa (DIP) o bronquiolitis respiratoria asociado a EPID (RB-ILD), en los cuales la función pulmonar puede mejorar con 6 a 12 meses de terapia esteroidal.

Fibrosis pulmonar idiopática

El tratamiento más empleado son los esteroides en dosis moderadas (0,5-0,8 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Sin embargo, los corticoides no han mejorado la sobrevida ni la función pulmonar de los pacientes con FPI. En el mejor de los casos, algunos pacientes han referido mejoría subjetiva o disminución de la sintomatología, específicamente la tos. Son pocos los pacientes que han experimentado mejoría de los parámetros de función pulmonar, los cuales a veces han sido transitorios²⁰.

Agentes citotóxicos

Con el propósito de mejorar los resultados clínicos, la Sociedad Americana de Tórax recomienda el uso de agentes inmunomoduladores o citotóxicos (azatioprina o ciclofosfamida) como agentes de primera línea asociado a los corticoides⁶. Varios autores prefieren la azatioprina por sobre la ciclofosfamida, por tener menos efectos adversos y de menor gravedad. La dosis recomendada de azatioprina es usualmente 100 mg/día, la cual se aumenta en 50 mg cada dos semanas hasta un máximo de 200

mg/día. Los pacientes deben ser controlados en forma regular, por la posibilidad de presentar linfopenia, anemia o elevación de las enzimas hepáticas, de ocurrir ello, se debe suspender el fármaco hasta que las alteraciones desaparezcan, pudiendo reiniciar el fármaco en forma paulatina. Desafortunadamente, estos agentes logran estabilizar la enfermedad en la minoría de los casos.

Antifibróticos

Los fármacos antifibróticos inhiben la progresión de la enfermedad sin causar inmunosupresión, pero hasta el momento los estudios iniciales han sido decepcionantes. Los agentes clásicos como la colchicina y la D-penicilamina han fallado en mostrar beneficios en estudios prospectivos. Recientemente, un agente llamado pirfenidona ha mostrado beneficios potenciales en un pequeño estudio prospectivo que está aún en marcha en fase II⁴⁶.

Interferón gamma (INF- γ)

En 1999, Ziesche et al⁴⁷ informaron que el INF- γ podría ser beneficioso en pacientes con FPI. En este estudio prospectivo fueron randomizados 18 pacientes con FPI a recibir placebo o INF- γ subcutáneo. Después de un año de tratamiento, el grupo con INF- γ había mejorado significativamente su función pulmonar, al contrario del grupo placebo. Pese a lo promisorio de este estudio, es importante destacar el pequeño tamaño muestral. El informe preliminar de un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado, controlado, con INF- γ , sugiere que no habría mejoría en la función pulmonar medida con métodos estándares, y que podría mejorar la supervivencia en aquellos con capacidad vital forzada mayor de 60% del valor predictivo. Otros estudios sugieren un pequeño beneficio en pacientes con enfermedad severa.

Neumonía intersticial aguda o síndrome de Hamman-Rich

No existe tratamiento específico, los corticoides no han demostrado utilidad, y la terapia se sustenta en mantener el soporte vital, requiriendo la mayor parte de los pacientes ventilación mecánica.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las EPID puede ser muy variable según su etiología y tiempo de evolución, en especial en el grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas, por lo que llegar a un diagnóstico tiene importancia en la evolución y sobrevida de los enfermos, así como en la

administración de los siempre escasos recursos de salud (como es el caso del recurso UCI en pacientes con falla respiratoria aguda).

La fibrosis pulmonar idiopática usualmente tiene un curso progresivo, y la mayor parte de los pacientes muere de insuficiencia respiratoria entre los 5 y 10 años de realizado el diagnóstico. Las exacerbaciones de la enfermedad aceleran el deterioro de la función pulmonar y disminuyen la sobrevida. Es importante señalar que la FPI es la forma más común de las neumonías intersticiales idiopáticas.

En la neumonía intersticial descamativa (DIP), los pacientes se ven beneficiados con el tratamiento esteroide, siendo la sobrevida superior a 70% a los 10 años. En la bronquiolitis respiratoria asociada a EPID (RB-ILD), no existen cifras claras, pero se ha comunicado que la sobrevida sería similar a la de los pacientes con DIP.

En la neumonía intersticial aguda o síndrome de Hamman-Rich (AIP), en contraste con la mayoría de las otras EPID, es de curso agudo, con evolución similar al síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA), lo único que lo diferencia de este último, es que no tiene evento causal y el pronóstico es tan pobre como en el SDRA, falleciendo 60% de los enfermos de insuficiencia respiratoria progresiva dentro de los 6 meses de la presentación⁵⁰. Los pocos que sobreviven se recuperan por completo y no presentan nuevos episodios. Aunque en algunas series se han descrito casos que han evolucionado a enfermedad pulmonar crónica posterior a la AIP. En la neumonía intersticial inespecífica (NSIP), con tratamiento cerca de 75% de los pacientes mejora en forma significativa su función pulmonar o la recupera por completo. En la neumonía intersticial linfocitaria (LIP), en una proporción importante de los pacientes la sintomatología no progresa o mejora con los corticoides, pero pese a ello un tercio evoluciona hacia la fibrosis. En la neumonía criptogénica en organización (COP), prácticamente la totalidad de los pacientes se recupera tras la administración de corticoides durante varios meses, pero la mayoría recae si son suspendidos o se disminuye la dosis por debajo de 15 mg/día. Existe un pequeño grupo que se recupera en forma espontánea.

REFERENCIAS

- Schwarz MI, King TE Jr. *Interstitial lung disease*, 2nd ed, Mosby-year book Inc, Philadelphia, 1993.
- Thurlbeck WM, Miller RR, Muller NL et al. *Diffuse disease of the lung. A team approach*. BC Decker, Philadelphia 1991.
- Olivieri D, Du Bois RM. *Interstitial lung diseases*. Eur Respir J 2000; 5 (monograph 14).
- Selman M. *Neumopatías intersticiales difusas*. México DF: Médica Panamericana, 1996.
- Xaubert J, Ancochea R, Blanquer. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas*. Arch Bronconeumol 2003; 39: 580-600.
- 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.
- Hansell A, Hollowell J, Nichols T, McNiece R, Strachan D. *Use of the General Practice Research Database (GPRD) for respiratory epidemiology: a comparison with the 4th Morbidity Survey in General Practice (MSGP4)*. Thorax 1999; 54: 413-9.
- Demetds M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P et al. *Interstitial lung diseases: an epidemiological overview*. Eur Respir J 2001; 18 (Suppl 32): 2S-16S.
- Wade JF, King TE Jr. *Infiltrative and interstitial lung disease in the elderly patient*. Clin Chest Med 1993; 14: 501-21.
- Coults D, Zumwalt W, Black W, Sobonya R. *The epidemiology of interstitial lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 967-72.
- Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. *Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 242-8.
- Donaghy M, Rees AJ. *Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane*. Lancet 1983; 2: 1390-3.
- Hubbard R, Venn A, Smith C, Cooper M, Johnston I, Britton J. *Exposure to commonly prescribed drugs and the etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis: a case-control study*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 743-7.
- Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, Wewers MD, Adelberg S, Crystal RG. *Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence of lung inflammation in unaffected family members*. N Engl J Med 1986; 314: 1343-7.
- Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, Laurent GJ. *Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom*. Thorax 2000; 55: 143-6.
- Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM. *British Thoracic Society Study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management*. Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. Thorax 1997; 52: 38-44.
- Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. *Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival*. Thorax 1980; 35: 171-80.
- Michaelson JE, Aguayo SM, Román J. *Idiopathic pulmonary fibrosis: a practical approach for diagnosis and management*. Chest 2000; 118: 788-94.
- Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE Jr. *Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment*. Am J Med 1990; 88: 396-404.
- Chapman J, Faver C. *Idiopathic interstitial lung disease: a review of recent classifications*. Clin Pulm Med 2004; 11.
- Schwarz MI. *Clinical overview of interstitial lung disease*. En: Schwarz MI, King TE, editors. *Interstitial lung disease*. St. Louis: Mosby Year Book, 1998; p. 2-30.

22. Wells A. Clinical usefulness of high resolution computed tomography in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1998; 53: 1080-7.
23. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999; 211: 555-60.
24. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Watinne L, Gosselin B. Computed tomography assessment of ground-glass opacity: semiology and significance. *J Thorac Imaging* 1993; 8: 249-64.
25. Collins J, Stern EJ. Ground-glass opacity at CT: the ABCs. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 355-67.
26. Wilcox, Alison G. MD. Advances in radiology for interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 278-83.
27. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, Lynch J, Hegle R et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 193-6.
28. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999; 116: 1168-74.
29. Primack SL, Mayo JR, Hartman TE, Miller RR, Muller NL. MRI of infiltrative disease: comparison with pathologic findings. *J Comput Assit Tomogr* 1994; 18: 233-8.
30. Jones HA, Boobis AR, Hamacher K, Coenen HH, Clark JC. PET imaging of pulmonary fibrosis. *J Nucl Med* 2003; 44: 483-4.
31. Kazuya Ichikado, Moritaka Suga, Nestor L. Acute Interstitial Pneumonia Comparison of High-Resolution Computed Tomography Findings between Survivors and Nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1551-6.
32. Alhamad EH, Lynch JP, Martinez FJ. Pulmonary function tests in interstitial lung disease: What role do they have? *Clin Chest Med* 2001; 22: 715-50.
33. Vibha N, Lama, Kevin R, Flaherty, Galen B. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1084-90.
34. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-7.
35. Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourekis JS, Schwartz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiological variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538-42.
36. Costabel U, Guzmán J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pul Med* 2001; 7: 255-61.
37. Castella J, Ancochea J, Llorente L, Puzo C, Sanchis J, Sueiro A et al. Normativa SEPAR: lavado broncoalveolar. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 515-26.
38. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-73.
39. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK et al. Prognostic significance of histopathology subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199-203.
40. Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2213-17.
41. Veeraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 22: 239-44.
42. Colby TV, Lombard C, Yousem SA et al. Atlas of pulmonary surgical pathology. WD Saunders, Philadelphia 1991; p. 380.
43. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, Zompatori M, Burzi M, Schiattone ML. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9: 2513-16.
44. Bartter T, Irwin RS, Nash G, Balikian JP, Hollingsworth HH. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram. *Arch Intern Med* 1989; 149: 273-9.
45. Harasawa M, Fukuchi Y, Morinari H. Interstitial pneumonia of unknown etiology. Tokyo: University of Tokyo Press; 1989.
46. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1061-9.
47. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 341: 1264-9.
48. Kalra S, Utz J, Ryu J. Interferon-gamma 1b in the treatment of advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2001; 120 (4 suppl):184S.
49. Raghu G, Spada C, Otaki Y et al. Interferon gamma (INF-gamma) in the treatment of advanced idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP-F): prospective, preliminary clinical observations in one center. *Chest* 2001; 120 (4 suppl): 185S.
50. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 256-67.