

## Estado actual de la neumonía intersticial aguda

E. Fernández Fabrellas<sup>a</sup>, M. L. Domingo Montañana<sup>b</sup> y E. Martínez Moragón<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología. <sup>b</sup> Servicio de Radiología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

<sup>c</sup> Servicio de Neumología. Hospital de Sagunto. Valencia. España.

**La neumonía intersticial aguda (NIA) es una infrecuente neumopatía incluida recientemente en la clasificación de neumonías intersticiales idiopáticas como entidad diferenciada, a pesar de que su descripción clínica se hizo hace más de 80 años y el sustrato histopatológico se describió hace dos décadas. Sus criterios diagnósticos se han establecido en base a series publicadas con escaso número de pacientes reclutados con diferentes criterios de selección, lo que supone un importante sesgo a la hora de definir la clínica, evolución y pronóstico de esta enfermedad, de la que se estima una tasa de mortalidad intrahospitalaria superior al 50%, siendo las recidivas y el desarrollo de fibrosis progresiva la evolución más frecuentemente documentada. Estudios recientes describen una mejor evolución en relación a los hallazgos de la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) y a la precocidad del abordaje, de acuerdo con nuestra propia experiencia.**

Fernández Fabrellas E, Domingo Montañana ML, Martínez Moragón E. Estado actual de la neumonía intersticial aguda. *Rev Clin Esp.* 2007;207(6):295-7.

New highlight of acute interstitial pneumonia. **Acute interstitial pneumonia (AIP) is a rare lung disease recently included into the classification of idiopathic interstitial pneumonias as a distinctive disease, even though the clinical description was made more than 80 years ago, and the characteristic pathological findings were reported two decades ago. The diagnostic features have been established based on case series with limited number of patients enrolled with to different inclusion criteria. This is an important bias when defining the clinical outcome and prognosis of the disease. The hospitalized mortality rate has been estimated higher than 50%, relapse and progressive fibrosis being most reported outcome. Recent studies describe a better prognosis in relation to HR-CT findings and to an early intervention, according to our own experience.**

### Introducción

En 1935 los doctores Hamman y Rich publicaron los primeros cuatro pacientes fallecidos por una fibrosis pulmonar rápidamente progresiva a la que llamaron «fibrosis intersticial difusa aguda de los pulmones»<sup>1</sup>. A partir de entonces, esta enfermedad es conocida entre la comunidad científica como síndrome de Hamman-Rich. Dada su infrecuente prevalencia, no es hasta 1986 que Katzev et al<sup>2</sup> publican su serie identificando el sustrato histológico característico como daño alveolar difuso (DAD), establecen la relación con los originales publicados décadas antes y acuñan el término neumonitis intersticial aguda (NIA). Sin embargo, no se reconoce como una entidad diferenciada de otras neumonías intersticiales idiopáticas (NII) hasta el primer documento de consenso internacional<sup>3</sup>, en el que se definen sus criterios diagnósticos. Esta enfermedad se ha denominado también síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) «idiopático» por el DAD común a ambos proce-

sos, el establecimiento agudo en contraposición con otras NII de inicio mucho más crónico o subagudo, su elevada mortalidad (superior al 50% en los primeros 2 meses) y la mala evolución descrita entre los supervivientes<sup>4</sup>. Sin embargo, publicaciones posteriores a este documento suscitan al menos dudas razonables sobre las características clínicas y pronósticas definidas para esta infrecuente NII, cuya evolución no parece ser tan letal dependiendo de la extensión del proceso, la sospecha clínica precoz y la celeridad del diagnóstico y de la instauración del tratamiento, como es nuestra propia experiencia con un paciente previamente sano que debutó con insuficiencia respiratoria aguda. Nuestro caso no llegó a cumplir criterios de SDRA y no precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) mostraba infiltrados pulmonares alveolares bilaterales y patrón de *ground-glass* difuso que no afectaba a la totalidad de los pulmones (fig. 1). Tras realizar fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y descartar infecciones, se inició tratamiento corticoideo a dosis altas en los tres primeros días, con importante mejoría clínica del paciente, pudiéndose realizar posteriormente la biopsia pulmonar abierta, que confirmó el DAD en fase tardía. Los estudios exhaustivos realizados descartaron la existencia de conectivopatía, inhalación de productos lesivos y toxicidad farmacológica o de alguna otra índole. Al inicio, el paciente mostraba

Correspondencia: E. Fernández Fabrellas.  
Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario Dr. Peset.  
Avda. Gaspar Aguilar 90.  
46017 Valencia. España.  
Correo electrónico: esferfa@saludalia.com

Aceptado para su publicación el 26 de enero de 2007.

una alteración ventilatoria restrictiva de leve intensidad (capacidad vital forzada [FVC] 68%, volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1] 75%, FEV1/FVC 95%, capacidad pulmonar total [TLC] 63%, capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono [DLCO] 60%) que se normalizó en el segundo año de seguimiento (FVC 100%, FEV1 99,6%, FEV1/FVC 81,6%, TLC 100%, DLCO 104%), pudiéndose suspender el tratamiento. Tras 6 años de seguimiento el paciente no tuvo recidivas ni secuelas funcionales o en TACAR.

### Confusión en la definición de neumonía intersticial aguda

Desde la descripción de los primeros casos de NIA, el término ha sido confusamente utilizado en la literatura médica, incluso después de la identificación del DAD como sustrato histopatológico de la enfermedad<sup>2</sup>. En la clasificación de Liebow de 1975<sup>5</sup>, ampliamente utilizada, se consideraba como la manifestación aguda de neumonía intersticial usual (NIU), y durante años se ha aplicado el término NIA a determinadas manifestaciones de la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) asociada a enfermedades del tejido conectivo (ETC) o a las exacerbaciones agudas de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)<sup>6</sup>.

Con la publicación del primer documento de consenso<sup>3</sup>, la comunidad científica internacional reconoce la NIA como una entidad individualizada que no debe confundirse con la EPID de ETC ni con la fase exacerbada de FPI, y define sus criterios diagnósticos: rápido establecimiento de síntomas en ausencia de enfermedad previa, causa desconocida y sustrato histológico de DAD en la biopsia pulmonar, lo que actualmente es el verdadero pilar diagnóstico de esta enfermedad, de ahí que el término «idiopática» sea realmente el adjetivo que califica la histología característica (DAD), enfatizando el desconocimiento de su etiopatogenia. Dado que muchas de sus características están presentes en pacientes con otras enfermedades respiratorias (neumonitis por hipersensibilidad, SDRA de causa conocida, ETC, enfermedad inducida por drogas o fármacos, infecciones e inhalación de tóxicos ambientales) el diagnóstico de NIA es fundamentalmente de exclusión<sup>7</sup>.

### Discrepancias en evolución clínica y pronóstico

Desde la serie de Katzenstein et al<sup>2</sup> y su publicación posterior<sup>8</sup>, que destacaba la importancia clínica de los hallazgos histológicos en las NII, hasta 2003 hay pocas series en la literatura sobre esta enfermedad, retrospectivas y con escaso número de pacientes, utilizando además diferentes criterios de selección. Sin embargo, todas tienen un denominador común: coinciden en el establecimiento agudo de la enfermedad en individuos previamente sanos, el desarrollo rápido de insuficiencia respiratoria aguda con criterios de SDRA y su elevada mortalidad intrahospitalaria, de manera que a lo largo de esos 23 años se publican en revistas mé-

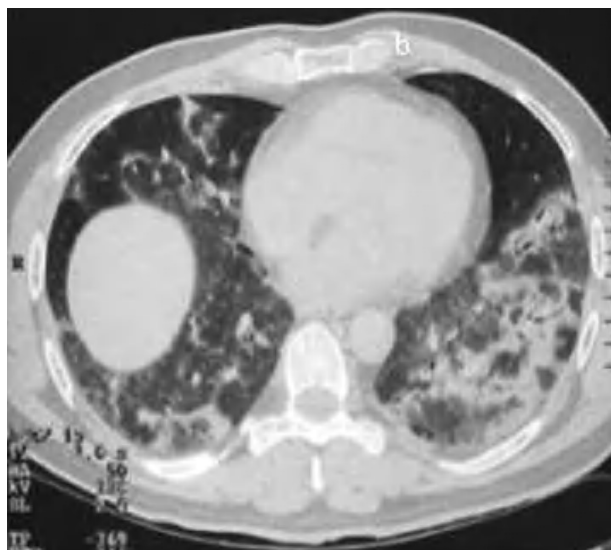


Fig. 1. Tomografía axial computarizada de alta resolución: condensaciones y ground-glass en lóbulos inferiores.

dicas en inglés 95 casos de NIA con solo 29 supervivientes. Esto supone una tasa de mortalidad estimada hasta ese momento de casi el 70%<sup>9</sup>.

Haciéndose eco de estas publicaciones, el último documento de consenso actualmente en vigor<sup>4</sup> vuelve a señalar la alta mortalidad de la NIA (> 50%) y su habitual evolución hacia las recidivas y desarrollo de fibrosis pulmonar progresiva entre los supervivientes. Sin embargo, también hay casos publicados de NIA que no llegan a desarrollar SDRA y que además tienen una evolución favorable. En la serie de Vourlekis et al<sup>7</sup>, de los 13 pacientes incluidos 12 desarrollaron SDRA, pero el otro nunca requirió hospitalización, manejándose ambulatoriamente, aunque evolucionó hacia la fibrosis progresiva.

Ichikado et al<sup>10</sup> encontraron que determinados hallazgos de la TACAR de piezas autópsicas de pacientes fallecidos por NIA se correlacionaban con las distintas fases evolutivas del DAD, de manera que la presencia de bronquiectasias en áreas de atenuación incrementada parecen sugerir fase fibrótica o proliferativa tardía del DAD hallado en el estudio histológico. Estos mismos autores publicaron en 2002 una serie retrospectiva con 31 pacientes entre los que había 10 supervivientes y, tras aplicar un score de extensión del patrón de ground-glass y/o de consolidación en TACAR, encontraron una mayor distribución de estos patrones entre los fallecidos, asociados a bronquiectasias por tracción y a una mayor distorsión de la arquitectura pulmonar<sup>11</sup>. Además, la extensión de estos patrones y las bronquiectasias por tracción parecen relacionarse con la duración de la enfermedad<sup>12</sup> y con la fase del DAD<sup>13,14</sup>.

Existe, por tanto, la posibilidad de una mejor evolución en relación con determinados hallazgos de TACAR y con la fase evolutiva del DAD. Esto explicaría el caso de nuestro paciente, en el que la afectación predominaba en campos inferiores y medios, sin bronquiectasias por tracción ni desestructuración significativa de

la arquitectura pulmonar en TACAR, y con histología de DAD en fase proliferativa temprana, puesto que aún eran visibles los restos de membrana hialina característicos de la fase exudativa.

Trabajos más recientes demuestran una mejor supervivencia para NIA de la publicada. Quefatieh et al.<sup>9</sup> encuentran una mortalidad hospitalaria de sólo el 12,5% frente al 50% de SDRA de etiología conocida, y establecen diferencias entre ambas enfermedades: en el caso del SDRA el inicio es más rápido y la afectación multiorgánica. La evolución fue muy favorable para los supervivientes de NIA, y tras seguimiento durante una media de 7 años, ninguno tuvo recidivas ni disnea significativa, sólo un leve patrón restrictivo en la exploración funcional respiratoria (EFR). Aunque los autores intentan buscar una explicación para esta baja mortalidad relacionándola con una estrategia de ventilación mecánica más protectora del daño pulmonar, con volumen tidal y presión positiva al final de la espiración (PEEP) menores, admiten que esto no es suficiente, puesto que la mayoría de sus casos son anteriores a la adopción de esta forma de ventilación en su medio, y apuntan al uso precoz de altas dosis de corticoides como un posible factor favorecedor de mejor evolución, como sucede en el SDRA por sepsis o shock.

A pesar de estas experiencias publicadas, en la actualidad se admite que no hay tratamiento específico para NIA, siendo habitualmente de soporte, y aunque se han descrito casos de buena respuesta a corticoides, faltan datos que aporten evidencia válida sobre su uso en la NIA<sup>4</sup>. Aún así, Suh et al.<sup>15</sup> publicaron recientemente su serie de 10 pacientes con una elevada tasa de supervivencia tras el alta hospitalaria (80%). Estos autores la atribuyeron al abordaje diagnóstico y terapéutico más agresivo y precoz, con biopsia pulmonar y tratamiento corticoideo a dosis altas, junto a ventilación mecánica protectora de daño pulmonar, con mortalidad hospitalaria del 20%, y una mejor evolución de los supervivientes tras un seguimiento medio de 5 años: sólo un caso desarrolló fibrosis progresiva y los restantes no tuvieron recidivas ni secuelas funcionales o morfológicas en TACAR, lo que es coincidente con nuestra propia, aunque limitada, experiencia.

## Reflexiones finales

En resumen, y a la luz de la literatura más reciente, es evidente que desconocemos casi todo sobre la epidemiología de NIA. Por ello, no nos parece aventurado afirmar que muy posiblemente haya casos no diagnosticados menos graves que los descritos hasta ahora, además de que la TACAR puede aportar importantes

hallazgos para el manejo y la previsible evolución de la enfermedad.

Por otra parte, el desarrollo de SDRA posiblemente no deba ser una condición imprescindible para que el clínico establezca la sospecha diagnóstica de NIA. Las series publicadas, todas retrospectivas y con pacientes críticamente enfermos, tienen muy probablemente un importante sesgo de selección para la biopsia pulmonar, de manera que puede haberse indicado en los casos más graves con más posibilidades de morir o viceversa, no realizarla a pacientes con mejor respuesta clínica que serían los casos más leves como el nuestro, y en los que no se llegaría al diagnóstico histológico de certeza.

Y por último, la recuperación completa de la función pulmonar es un hecho a tener en cuenta en la NIA<sup>7,9,15</sup> y, como en otras muchas enfermedades de las que desconocemos su etiología, no es descabellado teorizar que condicionantes genéticos del huésped unidos a la gravedad de la injuria pulmonar puedan ser factores determinantes de la presentación clínica, la respuesta al tratamiento y su evolución a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climat Assoc.* 1935;51:154-63.
2. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol.* 1986; 10:256-67.
3. King TE, Costabel U, Cordier JF, Dopico GA, Du Bois RM, Lynch DA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:646-64.
4. Travis WD, King TE, Bateman ED, Lynch DA, Capron F, Center D, et al. 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.
5. Liebow A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res.* 1975;8:1-31.
6. Bours D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, Du Bois RM. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2000;15:412-8.
7. Vourlekis JS. Acute interstitial pneumonia. *Clin Chest Med.* 2004;25: 739-47.
8. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1301-15.
9. Quefatieh A, Stone Ch, DiGiovine B, Toews GB, Hyzy RC. Low hospital mortality in patients with acute interstitial pneumonia. *Chest.* 2003;124:554-9.
10. Ichikado K, Johkoh T, Takeuchi N, Kohno N, Arisawa J, Nakamura H, et al. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *Am J Roentgenol.* 1997;168:333-8.
11. Ichikado K, Suga M, Müller N, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, et al. Acute interstitial pneumonia. Comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1551-6.
12. Johkoh T, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Ichikado K, et al. Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology.* 1999;211:859-63.
13. Witttram C, Mark EJ, McLoud TG. CT-Histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics.* 2003;23:1057-71.
14. Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology.* 2005;236:10-21.
15. Suh GY, Kang EH, Chung MP, Lee KS, Han J, Kitachi M, et al. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest.* 2006;129:753-61.