

## Consideraciones sobre la nueva clasificación de las neumopatías intersticiales difusas

Antoni Xaubet

*Servei de Pneumologia. Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Toràtica. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.*

Las enfermedades intersticiales difusas del pulmón (EPID) constituyen un grupo de afecciones con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, en las cuales las principales alteraciones anatomopatológicas afectan a las estructuras alveolointersticiales. El término enfermedad intersticial difusa no describe realmente el sustrato anatomopatológico de dichas entidades clínicas, puesto que éstas afectan no sólo a las estructuras alveolointersticiales sino también, en muchas ocasiones, a las pequeñas vías aéreas, así como las arterias y venas pulmonares. La etiología de las EPID es muy variada. Se conocen más de 150 causas diferentes, aunque sólo en el 35% de los casos es posible identificar el agente causal. Clásicamente se han dividido en enfermedades de etiología conocida y de etiología desconocida<sup>1</sup>.

### Clasificación de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón

Las EPID han sido reconocidas desde 1892, cuando Osler<sup>2</sup> describió una enfermedad a la que denominó neumonía intersticial crónica o cirrosis del pulmón, la cual se caracterizaba por cambios fibróticos en el pulmón. En 1944 Hamman y Rich<sup>3</sup> describieron 4 casos de neumopatía intersticial con presentación aguda y mal pronóstico, con evolución a la insuficiencia respiratoria grave. Desde entonces, y hasta la reciente elaboración de los consensos internacionales, el término síndrome de Hamman-Rich se ha utilizado para describir las fibrosis pulmonares de presentación aguda y evolución a la insuficiencia respiratoria grave. En 1969 Liebow y Carrington<sup>4</sup> describieron la primera clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas en la que incluyeron 5 entidades anatomopatológicas (tabla 1)<sup>4</sup>. A raíz de esta clasificación y de los casos descritos por Hamman y Rich, se utilizó el término fibrosis pulmonar idiopática para englobar enfermedades con características histológicas diferentes. Así, la neumonía intersticial descamativa se consideró la forma inflamatoria de la fibrosis pulmonar idiopática, y la neumonía intersticial usual, la forma fibrótica. La clasificación de Liebow y Carrington se fue modificando a lo largo de los años. La bronquiolitis obliterante asociada a enfermedad intersticial pasó a denominarse bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, y la neumonía intersticial de células gigantes se ha definido como una forma específica de pneumoconiosis ocasionada por la exposición a metales duros<sup>1</sup>. En 1994, Katzenstein y Fiorelli<sup>5</sup> introdujeron el término neumonía intersticial no específica, en el que se incluyeron las

enfermedades intersticiales cuyas características histológicas diferían de los otros tipos de neumopatías intersticiales idiopáticas conocidas<sup>6</sup>. Hasta entonces estas enfermedades se definían como neumonías intersticiales no clasificables o neumonías intersticiales celulares. En los años 2000 y 2002, la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) elaboraron dos consensos en los que se definieron y reclasificaron las características clinicopatológicas de las neumonías intersticiales idiopáticas<sup>7,8</sup>. En la nueva clasificación, se incluyeron 7 entidades clinicopatológicas (tabla 2). Los aspectos más relevantes de esta clasificación son: a) la fibrosis pulmonar idiopática se define como una EPID caracterizada por el cuadro histológico de la neumonía intersticial usual; b) introducción de nuevas entidades clinicopatológicas, como neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica y bronquiolitis respiratoria asociada a EPID, y c) sustitución del término bronquiolitis obliterante con neumonía organizada por el de neumonía organizada criptogenética. Como consecuencia de las recomendaciones de estos consensos, en la actualidad las EPID se clasifican en tres grupos: neumonías intersticiales idiopáticas, EPID de causa conocida o asociadas a otras entidades clínicas bien definidas y las primarias o asociadas a otras enfermedades no bien definidas (tabla 3).

### Fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática se define en los consensos ATS/ERS como un tipo específico de neumonía intersticial idiopática limitada al pulmón, que se caracteriza por la pre-

TABLA 1

#### Clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas (Liebow y Carrington, 1969)<sup>4</sup>

Neumonía intersticial usual
Bronquiolitis obliterante asociada a enfermedad intersticial
Neumonía intersticial descamativa
Neumonía intersticial linfocítica
Neumonía intersticial de células gigantes

TABLA 2

#### Definición histológica y clínica de las neumonías intersticiales idiopáticas

Cuadro histológico	Denominación clínica
Neumonía intersticial usual	Fibrosis pulmonar idiopática
Neumonía intersticial no específica	Neumonía intersticial no específica
Bronquiolitis respiratoria	Bronquiolitis respiratoria/enfermedad pulmonar intersticial
Neumonía intersticial descamativa	Neumonía intersticial descamativa
Neumonía organizada	Neumonía organizada criptogenética
Neumonía intersticial linfocítica	Neumonía intersticial linfocítica
Daño alveolar difuso	Neumonía intersticial aguda

Conferencia celebrada el 19-6-2003 en el Hospital Clínic de Barcelona.

Correspondencia: Dr. A. Xaubet.  
Servei de Pneumologia. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: axaubet@clinic.ub.es

TABLA 3

**Clasificación de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón**

Neumonías intersticiales idiopáticas
Fibrosis pulmonar idiopática
Neumonía intersticial aguda
Neumonía intersticial no específica
Bronquiolitis respiratoria/enfermedad pulmonar intersticial difusa
Neumonía intersticial descamativa
Neumonía organizada criptogénica
Neumonía intersticial linfocítica
De causa conocida o asociadas
Asociadas a enfermedades del colágeno
Neumoconiosis
Inducidas por fármacos y radioterapia
Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgicas extrínsecas)
Asociadas a enfermedades hereditarias
Hiper calciuria hipercalcémica
Neurofibromatosis
Síndrome de Hermansky-Pudlak
Asociadas a enfermedades inflamatorias del intestino
Primarias o asociadas a otras enfermedades no bien definidas
Sarcoidosis
Microlitiasis alveolar
Linfangioleiomiomatosis
Eosinofilias pulmonares
Histiocitosis X (granulomatosis de células de Langerhans)
Amiloidosis
Proteinosis alveolar

sencia del cuadro histológico de neumonía intersticial usual en el examen histológico del parénquima pulmonar<sup>7,8</sup>. La característica histológica principal es la heterogeneidad temporal de las lesiones. Esto es, áreas de fibrosis constituida coexisten con áreas de proliferación activa de fibroblastos (focos fibroblásticos)<sup>9</sup>. La extensión de los focos fibroblásticos en las muestras de biopsia pulmonar es uno de los factores que mejor predicen la progresión de la enfermedad<sup>10,11</sup>.

Es la EPID más frecuente (50-60% de los casos) y se estima que su prevalencia es de 20/100.000 habitantes en varones y de 13/100.000 en mujeres<sup>12</sup>. No se conoce su etiología, aunque es probable que sea consecuencia de la acción de agentes externos en individuos con predisposición genética<sup>13,14</sup>. La edad de presentación de la enfermedad es generalmente superior a los 50 años y su inicio es insidioso, en forma de disnea progresiva y tos seca. La presencia de síntomas sistémicos debe hacer sospechar un diagnóstico alternativo. La exploración física pone de manifiesto estertores crepitantes en el 90% de los casos y acro-

paquia en el 20-50%. Los análisis de sangre pueden evidenciar alteraciones de los marcadores de inflamación (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, gammaglobulinas). Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoideo son positivos en el 10-20% de los casos, aunque los títulos son bajos. La fibrosis pulmonar familiar es una forma de fibrosis pulmonar idiopática que afecta a dos o más miembros de una misma familia. Las características de la enfermedad son similares a las de la forma no familiar, aunque suele diagnosticarse en edades más tempranas<sup>14</sup>. La radiografía de tórax pone de manifiesto opacidades reticulares asociadas o no a imágenes en panal de abejas, de distribución basal y bilateral. Las imágenes alveolares son raras y su presencia debe llevar a plantear la posibilidad de un diagnóstico alternativo. En la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) se observan alteraciones características, que se consideran criterio diagnóstico (fig. 1). Consisten en imágenes reticulares, engrosamientos septales irregulares, bronquiectasias de tracción e imágenes en panal de abejas, bibasales, subpleurales y simétricas. Para considerar la TACAR como criterio diagnóstico, no deben observarse micronódulos parenquimatosos, nodulillos broncovasculares ni áreas extensas en vidrio deslustrado. Las alteraciones de la TACAR se correlacionan con las alteraciones funcionales respiratorias<sup>15</sup>. El lavado broncoalveolar (LBA) suele evidenciar neutrofilia asociada o no a moderada eosinofilia. La linfocitosis no es una característica de la fibrosis pulmonar idiopática. Cuando el porcentaje de linfocitos es superior al 15% o el de eosinófilos superior al 20%, deben descartarse otros diagnósticos<sup>7,8</sup>. En nuestra experiencia, basada en 73 pacientes, el LBA es normal en el 3% de los casos y objetiva neutrofilia con o sin eosinofilia en el 97%. La asociación de linfocitosis se observó en el 10% de los casos, y la de eosinofilia, solamente en el 2,7% (observación personal).

El diagnóstico definitivo de fibrosis pulmonar idiopática requiere la presencia del cuadro histológico de neumonía intersticial usual en el parénquima pulmonar. En caso de no disponer de muestras de biopsia pulmonar, se han establecido unos criterios clínicos que permiten establecer el diagnóstico (tabla 4)<sup>7,8</sup>. Diversos estudios han analizado la fiabilidad diagnóstica de estos criterios. Raghu et al<sup>16</sup> demostraron, en 59 pacientes diagnosticados de fibrosis pulmonar idiopática por biopsia pulmonar, que la sensibilidad de los criterios clínicos es del 62% y la especificidad, del 97%. En lo que hace referencia a los hallazgos de la TACAR, la especifici-

Fig. 1. Fibrosis pulmonar idiopática. A: radiografía de tórax. B: tomografía computarizada de alta resolución torácica.

dad es del 90% y la sensibilidad, del 79%. En otro estudio, Hunninghake et al<sup>17</sup> observaron que el valor predictivo positivo de los criterios clínicos es del 87% y el de la TACAR, del 97%. Un aspecto a realzar es que el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática es clinicopatológico, ya que el simple hallazgo de neumonía intersticial usual en el examen histológico del parénquima pulmonar no es sinónimo de fibrosis pulmonar idiopática. Otras enfermedades pueden asociarse a este cuadro histológico (tabla 5). Es una enfermedad con mal pronóstico, ya que el 50% de los pacientes fallecen a los 3-5 años del diagnóstico<sup>10</sup>.

No existe en la actualidad ningún tratamiento que modifique el pronóstico de la enfermedad a largo plazo. Los fármacos que se han utilizado han sido los glucocorticoides a altas dosis, asociados o no a inmunodepresores. Mientras que algunos estudios han demostrado la mejoría o estabilización de la enfermedad en un grupo reducido de pacientes con el tratamiento con glucocorticoides, otros han observado que estos fármacos no tienen ningún efecto<sup>18,19</sup>. El tratamiento con ciclofosfamida puede estabilizar la enfermedad en el 30% de los pacientes que no responden a los glucocorticoides, aunque no aumenta ostensiblemente la supervivencia<sup>20</sup>. La única estrategia terapéutica que ha aumentado la supervivencia de forma moderada es la asociación de azatioprina con glucocorticoides<sup>21</sup>. En algunos casos se ha utilizado la colchicina, fármaco con propiedades antifibróticas. Sin embargo, no aporta ningún beneficio terapéutico en comparación con los glucocorticoides e inmunodepresores<sup>22,23</sup>. De acuerdo con estos estudios, el consenso ATS/ERS ha establecido unas recomendaciones sobre las pautas terapéuticas a utilizar (tabla 6)<sup>7,8</sup>, que consisten en la administración de glucocorticoides asociados a ciclofosfamida o azatioprina. La azatioprina se utiliza más que la ciclofosfamida debido a que tiene menos efectos secundarios. Algunos pacientes (en torno al 16%) permanecen estables durante largos períodos sin tratamiento. Se trata de pacientes con poca sintomatología y alteraciones funcionales respiratorias de carácter leve. En estos casos, y hasta que se disponga de fármacos antifibróticos eficaces, puede optarse por no iniciar el tratamiento hasta que se observen cambios clínicos y funcionales indicativos de progresión de la enfermedad<sup>24</sup>. Un estudio reciente ha demostrado una mejoría significativa en las pruebas funcionales respiratorias con el tratamiento con interferón gamma-1b en un grupo reducido de pacientes<sup>25</sup>. En la actualidad, se están desarrollando estudios para confirmar la eficacia de este fármaco.

### Neumonía intersticial no específica

La existencia de neumonías intersticiales idiopáticas cuyas características anatomopatológicas no podían englobarse dentro de los cuadros histológicos bien definidos, en especial de la neumonía intersticial usual, la neumonía intersticial descamativa y la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, condujo a la introducción del término neumonía intersticial no específica por Katzenstein y Fiorelli en 1994<sup>5</sup>. Estas enfermedades se definían de forma errónea como subgrupos de la fibrosis pulmonar idiopática. Diversos estudios han revisado de forma retrospectiva los hallazgos anatomopatológicos de muestras de biopsias catalogadas como neumonía intersticial usual y han comprobado que entre el 14 y el 36% eran en realidad neumonías intersticiales no específicas<sup>26-28</sup>.

Las alteraciones anatomopatológicas de la neumonía intersticial no específica se caracterizan por diferentes grados de inflamación y fibrosis. En el trabajo inicial de Katzenstein y

TABLA 4

### Criterios diagnósticos de la fibrosis pulmonar idiopática

*En pacientes con presencia de NIU en la biopsia pulmonar, deben cumplirse los siguientes criterios:*  
Exclusión de otras causas conocidas de EPID  
Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y/o alteración del intercambio de gases: aumento de (A-a)O<sub>2</sub> en reposo o en las pruebas de esfuerzo o disminución de la DLCO  
Alteraciones típicas de la enfermedad en la radiografía de tórax o TACAR.  
*En los pacientes sin biopsia pulmonar, deben cumplirse los siguientes 4 criterios mayores y 3 de los menores:*  
Criterios mayores  
Exclusión de otras causas conocidas de EPID  
Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y alteración del intercambio de gases: aumento de (A-a)O<sub>2</sub> en reposo o en las pruebas de esfuerzo o disminución de la DLCO  
Alteraciones típicas de la enfermedad en la TACAR  
Ausencia de alteraciones en la biopsia transbronquial o en el lavado broncoalveolar que apunten a un diagnóstico alternativo  
Criterios menores  
Edad superior a los 50 años  
Disnea de esfuerzo de comienzo insidioso, no explicada por otra causa  
Duración de los síntomas superior a 3 meses  
Estertores crepitantes bibasales, inspiratorios y persistentes

NIU: neumonía intersticial usual; (A-a)O<sub>2</sub>: gradiente alveoloarterial de oxígeno; DLCO: capacidad de transferencia para el monóxido de carbono; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución; EPID: enfermedades intersticiales difusas del pulmón.

TABLA 5

### Entidades clínicas que se asocian con el cuadro histológico de neumonía intersticial usual

Fibrosis pulmonar idiopática  
Enfermedades del colágeno  
Enfermedad pulmonar intersticial por fármacos  
Neumonitis por hipersensibilidad crónica  
Asbestosis  
Síndrome de Hermansky-Pudlak

TABLA 6

### Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

*Glucocorticoides (prednisona o equivalente)*  
0,5 mg/kg peso/día, vía oral, 4 semanas  
0,25 mg/kg peso/día, 8 semanas  
Disminuir la dosis hasta 0,125 mg/kg peso/día o 0,25 mg/kg peso/días alternos  
*Asociar azatioprina o ciclofosfamida*  
Azatioprina  
2-3 mg/kg peso/día  
Dosis máxima: 150 mg/día  
Dosis inicial: 25-50 mg/día  
Incrementar la dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas  
Ciclofosfamida  
2 mg/kg peso/día  
Dosis máxima: 150 mg/día  
Dosis inicial: 25-50 mg/día  
Incrementar la dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas

Fiorelli<sup>5</sup> se distinguían tres formas: tipo I, caracterizado por predominio de infiltrados inflamatorios en el parénquima pulmonar; tipo II, caracterizado por la extensión similar de la inflamación y de la fibrosis, y el tipo III, con predominio de las lesiones fibróticas. En la actualidad se distinguen dos tipos histológicos: la forma celular (predominio de la inflamación) y la forma fibrótica (predominio de fibrosis). Las alteraciones histológicas son bien diferenciadas de las de la neumonía intersticial usual. Las lesiones son uniformes y no se observan focos fibroblásticos. No obstante, la forma fibrótica puede ser en ocasiones difícil de distinguir de la neumonía intersticial usual<sup>29</sup>. Por otra parte, se ha observado que características histológicas de neumonía intersticial

usual y de neumonía intersticial no específica pueden encontrarse en el mismo paciente, incluso en el mismo lóbulo. En 109 pacientes de los que se obtuvieron varias biopsias pulmonares en diferentes lóbulos, Flaherty et al<sup>30</sup> observaron que en el 26% de los casos coexistían ambos diagnósticos. En estos casos, el diagnóstico que prevalece es el de neumonía intersticial usual, ya que los autores del estudio demostraron que los pacientes con neumonía intersticial usual y neumonía intersticial no específica en las muestras biópsicas tenían la misma supervivencia que los que tenían neumonía intersticial usual solamente.

En el 39% de los casos la neumonía intersticial no específica es idiopática. En el resto de los pacientes se asocia con otras entidades clínicas, sobre todo con la neumonitis por hipersensibilidad y las enfermedades del colágeno (16% de los casos). Se ha demostrado que la neumonía intersticial no específica es de las causas más frecuentes de EPID en la esclerosis sistémica y la dermatomiositis. En cambio, es muy poco frecuente en el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y la enfermedad mixta del tejido conectivo (tabla 7). En los pacientes con esclerosis sistémica, la neumonía intersticial no específica constituye la causa de EPID en el 77% de los casos, y en la dermatomiositis, en el 80%<sup>31-34</sup>. También se ha observado en pacientes con antecedente de síndrome del distrés respiratorio agudo, lo que podría indicar que la neumonía intersticial no específica podría representar la fase de resolución del daño alveolar difuso<sup>5</sup>.

La presentación de la enfermedad es insidiosa o subaguda. La duración de los síntomas antes del diagnóstico varía entre tres y 18 meses. El 50% de los pacientes presentan síntomas sistémicos, en forma de astenia, fiebre y pérdida de peso, y el 30%, acropaquia. La radiografía de tórax evidencia opacidades en vidrio deslustrado, asociadas o no a imágenes reticulares, de predominio basal. Los hallazgos de la TACAR son muy variables. En general, se observan imágenes en vidrio deslustrado en la mayoría de los casos y es la única alteración en el 30%. También pueden observarse imágenes reticulares y, en algunos casos, bronquiectasias de tracción. Es rara la presencia de imágenes en panal de abeja y, si se observan, es en la forma fibrótica<sup>35</sup>. En ocasiones los hallazgos de la TACAR pueden ser idénticos a los de la fibrosis pulmonar idiopática. Los hallazgos del LBA son variables, aunque la linfocitosis está presente en el 50% de los casos y el cociente linfocitos T CD4+/CD8+ suele estar disminuido<sup>27,36-38</sup>.

El pronóstico es variable y depende de la extensión de la fibrosis en el parénquima pulmonar. En algunos casos la enfermedad se resuelve sin secuelas, en otros recidiva y, en otros, progresa hacia la insuficiencia respiratoria. En cualquier caso el pronóstico es mejor que el de la fibrosis pulmonar idiopática<sup>29,36</sup>. No existen estudios prospectivos sobre el tratamiento, pero revisiones retrospectivas de estudios observacionales indican que muchos pacientes, principalmente los que presentan la forma celular, responden al tratamiento con glucocorticoides.

TABLA 7

**Entidades clínicas asociadas con el cuadro histológico de la neumonía intersticial no específica**

Enfermedades del colágeno
Neumonitis por hipersensibilidad
Neumonitis por fármacos
Secuelas del síndrome del distrés respiratorio agudo
Inmunodeficiencias (incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana)

**Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial**

Es una entidad clinicopatológica muy poco frecuente. La bronquiolitis respiratoria consiste en la acumulación de macrófagos en los bronquiolos y es una lesión muy frecuente en los fumadores, que en la mayoría de los casos no ocasiona síntomas<sup>39</sup>. En 1987 Myers et al<sup>40</sup> describieron a 6 pacientes con bronquiolitis en las muestras de biopsia pulmonar que presentaban manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias de EPID. Los hallazgos anatomopatológicos de la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial son similares a los de la neumonía intersticial descamativa pero menos extensas, y es probable que la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial represente el estadio inicial de la neumonía intersticial descamativa<sup>41,42</sup>.

Es una enfermedad que suele afectar a fumadores de más de 30 paquetes/año. La clínica es la propia de las EPID, aunque los síntomas son poco llamativos en la mayoría de los casos. Los hallazgos más frecuentes en la radiografía de tórax son el engrosamiento de las paredes de los bronquios centrales y periféricos, y opacidades en vidrio deslustrado. La TACAR muestra imágenes en vidrio deslustrado, engrosamiento de las paredes bronquiales y nodulillos centrolobulillares y son muy similares a las ocasionadas por la neumonía intersticial descamativa<sup>43</sup>. El LBA, al igual que en la neumonía intersticial descamativa, pone de manifiesto macrófagos hiperpigmentados, un hallazgo frecuente en fumadores sin enfermedad pulmonar. El diagnóstico debe realizarse mediante biopsia pulmonar abierta. El abandono o la reducción del hábito tabáquico se acompaña de la curación de la enfermedad. En caso de persistencia de síntomas y/o alteraciones radiográficas o funcionales respiratorias, deben administrarse glucocorticoides. No se ha descrito ningún caso que progrese a fibrosis pulmonar<sup>7,8</sup>.

**Neumonía intersticial descamativa**

Es una entidad caracterizada por la acumulación intralveolar de macrófagos. Se considera el estadio final de la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial, debido a la similitud de los hallazgos anatomopatológicos y su asociación con el hábito tabáquico. Hasta hace unos años la neumonía intersticial descamativa se consideraba la forma inflamatoria de la fibrosis pulmonar idiopática, pero se ha demostrado que no existe ninguna relación entre las dos enfermedades<sup>6</sup>. El término neumonía intersticial descamativa proviene de que, cuando se describió la enfermedad, se consideraba que las células epiteliales alveolares eran las que se acumulaban en los alveolos.

El inicio de la enfermedad es insidioso o subagudo, con tos y disnea de esfuerzo, sin síntomas sistémicos. En algunos casos puede evolucionar a insuficiencia respiratoria. El 50% de los pacientes presentan acropaquia. Es rara la asociación de la neumonía intersticial descamativa con otras enfermedades. Se han descrito algunos casos asociados a la inhalación de polvos inorgánicos, administración de fármacos o enfermedades del colágeno. La radiografía de tórax y la TACAR no son diagnósticas y la principal característica es la presencia de imágenes difusas en vidrio deslustrado, en ocasiones con líneas reticulares. En el LBA se observan, al igual que en la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial, macrófagos hiperpigmentados, con alteraciones variables de la fórmula celular. La supervivencia media es del 70% a los 10 años<sup>44</sup>. El diagnóstico se establece mediante biopsia pulmonar abierta. El tratamiento consiste en el abandono del hábito tabáquico y la administración de glucocorticoides.



## Neumonía intersticial aguda

Es una entidad clinicopatológica caracterizada por la presencia de daño alveolar difuso en el parénquima pulmonar. El daño alveolar difuso es la característica anatomopatológica del síndrome del distrés respiratorio agudo y puede estar ocasionado, además, por infecciones, inhalación de productos tóxicos, fármacos, radioterapia y enfermedades del colágeno<sup>7,8</sup>. El término neumonía intersticial aguda debe utilizarse exclusivamente en los casos de síndrome del distrés respiratorio agudo idiopático. Probablemente los casos descritos como enfermedad de Hamman-Rich sean en realidad neumonía intersticial aguda, ya que la revisión de las muestras de biopsia demostró que los pacientes descritos por Hamman y Rich presentaban daño alveolar difuso y no fibrosis en el parénquima pulmonar<sup>8</sup>. No debe utilizarse el término neumonía intersticial aguda en el daño alveolar difuso que se observa en las agudizaciones de la fibrosis pulmonar idiopática<sup>45</sup>.

El inicio de la enfermedad es agudo, en ocasiones con síndrome pseudogripal y con evolución a la insuficiencia respiratoria aguda grave<sup>45</sup>. La radiografía de tórax pone de manifiesto infiltrados alveolares bilaterales y difusos con broncograma aéreo. En la TACAR se observan imágenes en vidrio deslustrado y de consolidación, que se han relacionado con la fase inicial de la enfermedad. En las fases avanzadas aparecen bronquiectasias de tracción e imágenes en panal<sup>46</sup>. Es una enfermedad con mal pronóstico, con una mortalidad del 70%. En los pacientes que sobreviven la enfermedad puede resolverse sin secuelas, recaer o evolucionar a la fibrosis pulmonar<sup>45,47</sup>. El diagnóstico debe establecerse por biopsia pulmonar abierta. Aunque no se han realizado estudios controlados, el tratamiento con glucocorticoides a dosis altas (100-250 mg/día de metilprednisolona/por vía intravenosa) se ha mostrado efectivo en la fase exudativa de la enfermedad.

## Neumonía organizada criptogenética

De acuerdo con las recomendaciones del consenso ERS/ATS, es preferible utilizar el término neumonía organizada criptogenética a los clásicos de BOOP o BONO (bronquiolitis obliterante con neumonía organizada), debido a que la neumonía organizada es la principal característica anatomopatológica de la enfermedad y a que, en algunos casos, la afección bronquiolar (bronquiolitis obliterante polipoidea) está ausente. Además, el término neumonía organizada criptogenética evita confusiones con enfermedades de las vías aéreas (bronquiolitis obliterante)<sup>8</sup>. Su inclusión en la clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas se debe a que sus manifestaciones clínicas y radiológicas son similares a las de otras entidades englobadas en este grupo de EPID.

La neumonía organizada es un cuadro histológico no específico de reparación tisular secundario a diversas enfermedades (tabla 8). Cuando no existe ninguna enfermedad asociada, el término clínico que debe utilizarse es neumonía organizada criptogenética<sup>8,48</sup>.

El inicio de la enfermedad es subagudo, con tos y disnea progresiva, a menudo con fiebre, lo que motiva su confusión con infecciones respiratorias, astenia y moderada pérdida de peso. En algunos casos el inicio es agudo con insuficiencia respiratoria grave. La radiografía de tórax evidencia imágenes de consolidación unilaterales o bilaterales, en ocasiones migratorias y recidivantes, aunque en algunos casos las imágenes son nodulares o reticulonodulillares. Los hallazgos de la TACAR consisten en áreas de consolidación de distribución subpleural o peribronquiolar, en ocasiones

TABLA 8

## Etiología de la neumonía organizada

Idiopática
Neumonía organizada criptogenética
Causa conocida
Infecciones
Neumonía por aspiración
Inhalación de productos tóxicos
Toxicidad pulmonar por fármacos
Radioterapia
Asociada a otras entidades clínicas
Enfermedades del colágeno
Vasculitis
Enfermedades inflamatorias del intestino

con nodulillos de distribución broncovascular que orientan al diagnóstico<sup>8</sup>. En el LBA se observa linfocitosis marcada, a menudo asociada con moderada neutrofilia y/o eosinofilia, junto con un cociente linfocitos T CD4+/CD8+ disminuido<sup>8</sup>. El diagnóstico requiere un cuadro clinicorradiológico compatible y la demostración histológica de neumonía organizada en las muestras de biopsia transbronquial o quirúrgica. En este contexto, las alteraciones del LBA ayudan a establecer el diagnóstico. La evolución de la enfermedad es buena, ya que suele mejorar con el tratamiento con glucocorticoides. Sin embargo, la enfermedad recidiva en el 50-60% de los casos, habitualmente cuando se disminuye la dosis de estos fármacos. Las recidivas no suelen modificar el pronóstico a largo plazo<sup>49</sup>. Algunos casos pueden evolucionar a fibrosis pulmonar secundaria e insuficiencia respiratoria.

## Neumonía intersticial linfocítica

Aunque la neumonía intersticial linfocítica estuvo incluida en la clasificación de Liebow y Carrington, estudios posteriores parecían indicar que se trataba de una enfermedad linfoproliferativa que podía progresar a linfoma. No obstante, actualmente se sabe que en menos del 5% de los casos se desarrollan linfomas de células B de bajo grado en pacientes con neumonía intersticial linfocítica. El desarrollo y la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular han permitido definir las características anatomopatológicas de la enfermedad. Actualmente se la considera una variante de la hiperplasia pulmonar linfocítica con alteraciones intersticiales predominantes<sup>6,8,50,51</sup>. La neumonía intersticial linfocítica idiopática es excepcional, ya que suele asociarse a otros procesos: enfermedades del colágeno (en especial con el síndrome de Sjögren), enfermedades autoinmunes e inmunodeficiencias<sup>8</sup> (tabla 9). El 25% de los casos de neumonía intersticial linfocítica están asociados con el síndrome de Sjögren. En algunos estudios se ha sugerido

TABLA 9

## Enfermedades asociadas con la neumonía intersticial linfocítica

Enfermedades del colágeno
Síndrome de Sjögren
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Inmunodeficiencias
Inmunodeficiencia común variable
Síndrome de inmunodeficiencia humana
Enfermedades autoinmunes
Anemia hemolítica
Miastenia grave
Anemia perniciosa
Tiroiditis de Hashimoto
Cirrosis biliar primaria

que el virus de Epstein-Barr y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana podrían ser los agentes causales de la enfermedad<sup>52</sup>.

El inicio de la enfermedad es subagudo, con tos, disnea de esfuerzo y, en ocasiones síntomas sistémicos (artralgias, fiebre, pérdida de peso). En los análisis de sangre son frecuentes las alteraciones en las gammaglobulinas, en forma de hipergammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia. Los principales hallazgos de la radiografía de tórax y la TACAR son las imágenes en vidrio deslustrado, aunque pueden observarse imágenes reticulares y nodulares. En algunos casos se observan quistes perivasculares e imágenes en panal<sup>53</sup>. El LBA no es diagnóstico y evidencia linfocitosis. El diagnóstico se establece mediante biopsia pulmonar abierta. El pronóstico es variable. El 70% de los pacientes responden al tratamiento con glucocorticoides. En el 20-30% de los casos la enfermedad evoluciona a fibrosis pulmonar<sup>54</sup>.

### Neumonías intersticiales idiopáticas no clasificables

Un pequeño número de casos de neumonías intersticiales idiopáticas no pueden clasificarse después de la evaluación clínica y radiológica, e incluso después del análisis anatomopatológico de las muestras biópsicas pulmonares. Esto puede deberse a deficiente información clínica o radiológica, a la obtención de muestras de biopsia inadecuadas o de pequeño tamaño, a discrepancias entre los datos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos o al hecho de que el tratamiento previo al diagnóstico puede modificar las manifestaciones radiológicas y patológicas<sup>8</sup>. No obstante, el principal punto de confusión es el hallazgo de dos diagnósticos anatomopatológicos en el mismo paciente. En estos casos el consenso ATS/ERS recomienda tipificar la enfermedad como neumonía intersticial idiopática no clasificable<sup>8</sup>.

**Dra. Blanca Farrús.** Ha mencionado que la radioterapia torácica, principalmente en pacientes con cáncer de mama, puede ser causa de neumonía organizada. En nuestro servicio hemos diagnosticado a pacientes con esta enfermedad. No obstante, llama la atención que los infiltrados pulmonares aparecen también en el hemitórax contralateral al que se ha practicado la radioterapia. ¿Cómo se puede explicar este hecho?

**Dr. A. Xaubet.** En efecto, no es infrecuente que los infiltrados pulmonares aparezcan en el pulmón contralateral. En pacientes que han recibido radioterapia torácica, se ha practicado LBA bilateral y se ha observado que en el pulmón no irradiado existe una reacción linfocitaria idéntica a la del pulmón irradiado. Ello podría explicar la aparición de los infiltrados.

**Prof. Álvaro Urbano-Márquez.** Actualmente se sabe que en la fibrosis pulmonar idiopática la alveolitis o inflamación del parénquima pulmonar tiene poca relevancia. Por tanto, ¿por qué se sigue utilizando los glucocorticoides en su tratamiento?

**Dr. A. Xaubet.** Efectivamente, hoy día se considera que la patogenia de la fibrosis pulmonar idiopática consiste en la agresión repetida por agentes desconocidos a las células epiteliales alveolares. Como consecuencia, y mediante la acción de mediadores y factores de crecimiento, se produce la proliferación de fibroblastos. No obstante, la acción de los mediadores ocasiona también una inflamación alveolar, que generalmente es de leve intensidad. Respecto al tratamiento de esta enfermedad, y dado que no se dispone en la actuali-

dad de fármacos antifibróticos, es recomendable que en los pacientes con poca sintomatología y alteraciones leves de la exploración funcional respiratoria no se inicie el tratamiento hasta que existan signos de progresión de la enfermedad. En nuestra experiencia, el 16% de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática permanecen estables durante largos períodos sin tratamiento.

**Dr. Josep Ramírez.** Actualmente es muy frecuente que se diagnostique la fibrosis pulmonar idiopática en pacientes asintomáticos al practicarse una tomografía axial computarizada por otro motivo, y es posible que la enfermedad permanezca estable durante largos períodos. Respecto a la presencia de inflamación alveolar, aunque la fibrosis es la principal característica anatomopatológica de la fibrosis pulmonar idiopática, siempre hay infiltrado inflamatorio.

**Dr. Josep M. Grau.** ¿Cuáles son los modelos animales de fibrosis pulmonar que se utilizan en la actualidad en el estudio de esta enfermedad?

**Dr. A. Xaubet.** La fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en la rata es el modelo más utilizado. En la actualidad, disponemos de este modelo, y junto con investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas estamos investigando el efecto antifibrótico de los inhibidores de los receptores de la angiotensina II.

**Dr. J. Ramírez.** En realidad, el modelo de que disponemos es el de una fibrosis secundaria (producida por bleomicina), pero no el de una fibrosis pulmonar idiopática.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Olivieri D, Du Bois RM. Interstitial lung diseases. European Respiratory Monograph 2000;5(14).
- Osler W. The principles and practice of medicine. New York: D. Appleton and Co., 1892.
- Hamman L, Rich A. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. Bull Johns Hopkins Hosp 1944;74:177-212.
- Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, Le May M, editors. Frontiers of pulmonary radiology. New York: Grune and Stratton Inc., 1969; p. 102-41.
- Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic patterns and clinical significance. Am J Surg Pathol 1994;18:136-47.
- Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1301-15.
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; joint statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646-64.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias: general principles and recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.
- Nicholson AG. Classification of idiopathic interstitial pneumonia. Histopathology 2002;41:381-91.
- King TE, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldrom JA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1025-32.
- Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, Du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:173-7.
- Demetris 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.
- Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med 2001;134:136-51.
- Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2001;345:517-25.
- Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Roca J, Monton C, Ayuso MC, et al. Pulmonary function tests and CT scans in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:431-46.

16. Raghu G, Mageto YN, Lockhat D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases: a prospective study. *Chest* 1999;116:1168-74.
17. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, Lynch J, Hegele 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.
18. Flaherty KR, Galen T, Lynch JP, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL, et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001;110:278-82.
19. Nagai S, Kitaichi M, Hamada K, Nagao T, Hoshino Y, Miki H, et al. Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis* 1999;16:209-14.
20. Zisman DA, Lynch JP, Toews GB, Kazerooni EA, Flint A, Martínez FJ. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids. *Chest* 2000;117:1619-26.
21. Raghu G, DePaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:291-6.
22. Douglas WW, Ryu JY, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis. Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or not therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1172-8.
23. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, Offord KP, Schroeder DR, Caon GM, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:220-5.
24. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Roca J, Ayuso MC, Marrades RM, et al. Is it necessary to treat all patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:289-95.
25. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petrov V, Block LH. A preliminary study of long term treatment with interferon gamma 1-b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999;341:1264-9.
26. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203.
27. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998;12:1010-9.
28. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns-survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000;24:19-33.
29. Nicholson AG, Colby TV, Du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2213-7.
30. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1722-7.
31. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Panetelis P, et al. Histopathological subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1581-6.
32. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182-5.
33. Nicholson AG, Colby TV, Wells AU. Histopathological approach to patterns of interstitial pneumonia in patients with connective tissue disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:10-7.
34. Vourlekis JS, Swartz MI, Cool CD, Tudor RM, King TE, Brown KK. Nonspecific interstitial pneumonia as the sole histologic expression of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 2002;112:490-3.
35. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby TV, Myers JL, Tazelaar HD, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution Chest CT. *Radiology* 2000;217:701-5.
36. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, Hansell DM, Harris J, Colby TV, et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:899-905.
37. Cottin V, Bonsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1286-93.
38. Fujita J, Yamadori I, Snemitsu I, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Yamaji Y, et al. Clinical features of non-specific interstitial pneumonia. *Resp Med* 1999;93:113-8.
39. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein A. Respiratory bronchiolitis. A clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002;26:647-53.
40. Myers JL, Veal CF, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:880-4.
41. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Muller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same process? *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1617-22.
42. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1373-80.
43. Moon J, Du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999;54: 1009-14.
44. Carrington CB, Gaensler EA, Couto RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298:801-9.
45. Bouros D, Nicholson AG, Polychronopoulos V, Du Bois RM. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000;15:412-8.
46. Ichikado R, Suga M, Müller NL, 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.
47. Jason V, Brown KK, Cool CD, Young DA, Cherniak RM, King TE, et al. Acute interstitial pneumonitis: case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:369-78.
48. Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax* 2000;55:318-28.
49. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Lecrec P, Court-Fortune I, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:571-7.
50. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, Hansell DM, Du Bois RM, Sheppard MN, et al. Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology* 1995;26:405-12.
51. Nicholson AG. Classification of idiopathic interstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup. *Histopathology* 2002;41:381-91.
52. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia. *Chest* 2002;122:2150-64.
53. Johkoh T, Ichikado K, Akira M, Honda O, Tomiyama M, Mihara N, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: follow-up CT findings in 14 patients. *J Thorac Imag* 2000;15:162-7.
54. Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999;212:567-72.