

GUÍA PNEUMOLOGICA 2016

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI)

Ferran Morell, Ana Villar y M^a Ángeles Montero

Conjunto de más de 150 entidades diferentes, con características clínicas y radiológicas similares, que no sólo afectan el intersticio, sino que pueden implicar a otras estructuras del pulmón.

CLASIFICACIÓN ACTUAL

Es la del consenso elaborado por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) y revisado en 2013.

NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

1. Mayores:

a) Crónicas fibrosantes

- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
- Neumonía intersticial no específica idiopática (NINE)

b) Relacionadas con el tabaco

- Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPI)
- Neumonía intersticial descamativa (NID)

c) Aguda/sabaguda

- Neumonía organizada criptogénica (NOC)
- Neumonía intersticial aguda (NIA)

2. Raras:

- Neumonía intersticial linfocítica (NIL)
- Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática

3. Patrones histológicos raros:

- Neumonía organizada aguda fibrinosa (AFOP)
- Patrones bronquiocéntricos de neumonía intersticial

4. Neumonía intersticial inclasificable

EPI DE CAUSA CONOCIDA O ASOCIADA

- Causadas por polvos orgánicos: **neumonitis por hipersensibilidad (NH)** [(AAE)].
- Causadas por polvos inorgánicos (**neumoconiosis**).
- Inducidas por **fármacos o radioterapia**.
- Asociadas a enfermedades del **colágeno**.
- Asociadas a enfermedades **hereditarias** (enfermedad de Hermansky-Pudlak, etc.).
- **Neumonitis intersticial a células gigantes, por metales duros** (*hard metal*). Actualmente considerada como una neumonitis por hipersensibilidad.

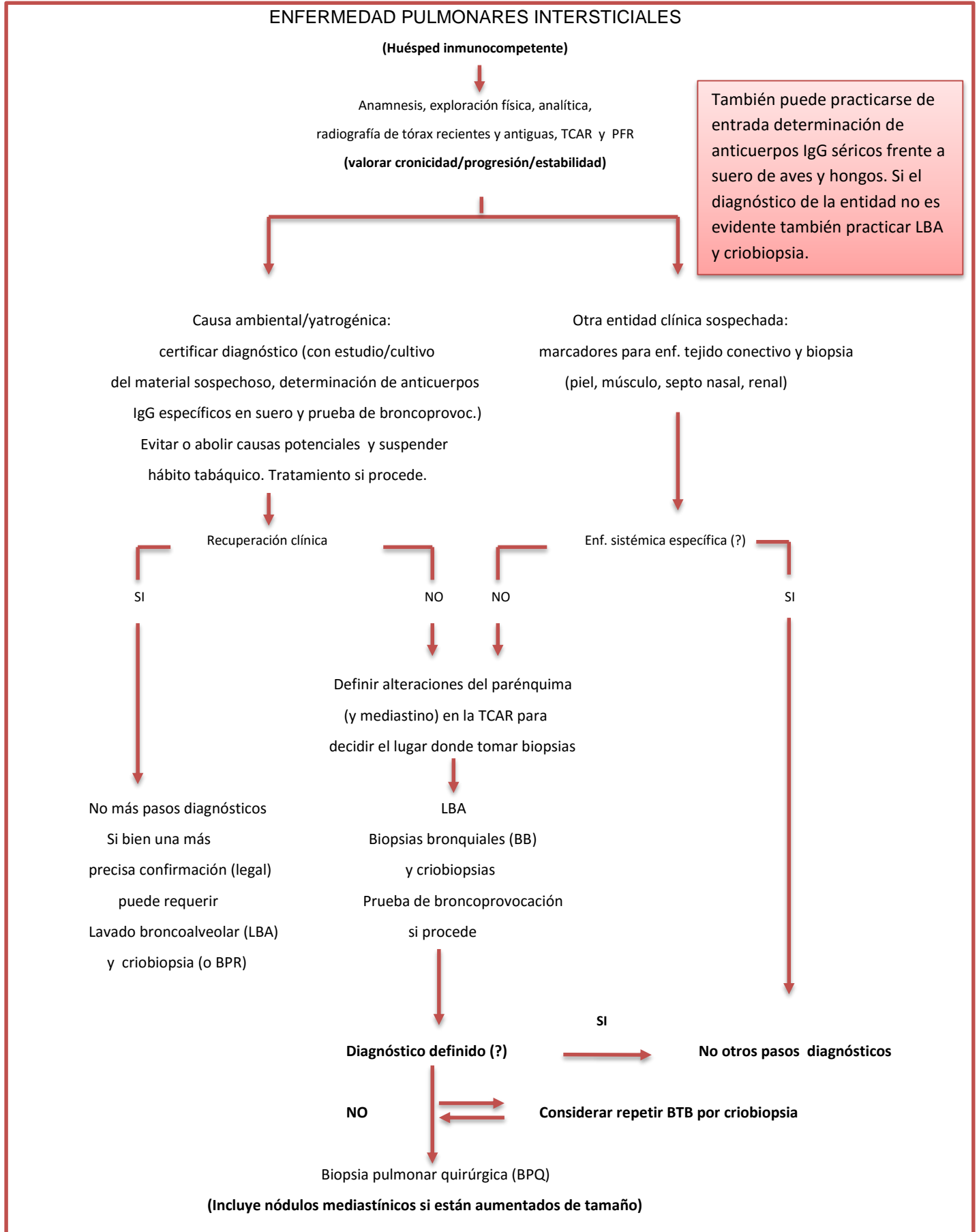
EPI PRIMARIAS O ASOCIADAS A OTROS PROCESOS NO BIEN DEFINIDOS

- Sarcoidosis
- Proteinosis alveolar.
- Microlitiasis alveolar.
- Linfangioleiomiomatosis.
- Eosinofilia pulmonares (EP).
- Histiocitosis de células de Langerhans (HCL).
- Amiloidosis.
- Otras EPI.

PAUTA DE ESTUDIO

Es la modificada de los consensos sobre las NII y las recomendaciones de la SEPAR de las EPI se expresan gráficamente en la tabla 1.1.

Tabla 1.1. Pauta de estudio de las EPI



Anamnesis

Una correcta anamnesis exhaustiva y repetitiva así como los procedimientos no invasivos pueden realizar el diagnóstico en la tercera parte de los casos de EPI.

Cabe ser exhaustivo con el interrogatorio de las exposiciones en los años previos, en especial a los materiales causantes de neumonitis por hipersensibilidad (plumas incluyendo los almohadones y edredones de plumas, proteínas heterólogas, hongos y micobacterias, etc.)

Hábito tabáquico.

Historia ocupacional: inhalación de polvos orgánicos en las NH (insistir también en los casos de FPI y NINE ya que pueden esconder una NH crónica como causa), y de polvos inorgánicos en la neumoconiosis. Valorar contacto con asbesto (amianto), berilio o metales duros.

La historia farmacológica previa debe ser investigada, especialmente los tratamientos prolongados con citotóxicos, amiodarona, furantoína, amitriptilina, interferón alfa (en todo caso revisar la web www.pneumotox.com).

Inhalaciones: vapores o aerosoles eventualmente contaminados por hongos o micobacterias (piscina, aire acondicionado, baño turco o spa, plancha a vapor, etc.).

Radioterapia previa: como causa de fibrosis o de NOC.

Investigar la posibilidad de **enfermedades sistémica**.

Exploración física

Es típica la presencia de crepitantes tipo velcro en la FPI/NIU. Lo mismo sucede en la constatación de **acropaquia**.

Analítica sanguínea

Puede observarse linfopenia (< 20%) en HP y sarcoidosis; los niveles altos de calcio en sangre y en especial en orina de 24h son de alguna utilidad en la sospecha de sarcoidosis; la enzima convertidora de angiotensina (**ECA**) pueden estar elevada en la sarcoidosis; la **LDH** suele observarse elevada en todos los grupos de EPI.

Incluso en las EPI de causa inicialmente desconocida **siempre** debe practicarse determinación de IgG específica (ELISA o precipitinas), frente a un panel de los antígenos causantes de NH.

Ante un resultado de **ANA positivo** con título superior a 1:160 se debe solicitar el estudio de especificidades.

Radiología e imágenes

Las EPI cursan con patrones diversos: intersticial/reticular con aumento de septos, patrón en penal, infiltración bronquial, bronquiectasias por fracción, quistes de paredes finas, etc.

Pueden cursar con patrón alveolar (**vidrio deslustrado**).

Exploración funcional respiratoria

Tanto en la FPI como en los otros grupos de la NII: usualmente se comprueba con **patrón restrictivo** con **alteración de la DLCO**, en las fases avanzadas hipoxemia, aumento del gradiente (Aa PO) y, en los estadios finales, hipercapnia. **Algunas EPI pueden cursar con patrón obstructivo**: NH, bronquiolitis, sarcoidosis, histiocitosis de CL, neumonía eosinófila y la LLM. **Un aumento del volumen residual se puede comprobar** en la LLM, histiocitosis de CL, neumonía eosinófila y en las bronquiolitis.

La prueba convencional de esfuerzo y la prueba de caminar 6 min son buenos indicadores de alteración pulmonar y pueden ser utilizados como marcadores de la evolución.

Lavado broncoalveolar (LBA)

Escoger la zona en base al TCAR (zonas en vidrio deslustrado, profusión nodulillar, reticulación fina). Una vez encajado instilar 3 alicuotas de 50 o 100 mL (no más de un total de 300 mL ni menos de 100 mL), al aspirar al menos debe extraerse un 5% de lo instilado, e idealmente un 30%. Se debe transportar al laboratorio lo antes posibles (si se efectúa en más de 1 hora debe transportarse con hielo a 4°C) donde debe centrifugarse a pocas revoluciones (250-300 g) x 10 minutos y resuspenderse en un medio nutritivo a 4°C por 24 horas (no más de 24 horas).

La fórmula normal es: macrófagos > 85%; linfocitos 10-15%; neutrófilos ≤ 3%; eosinófilos ≤ 10% y células epiteliales ≤ 5%.

Una cifra de linfocitos de 20-50% con CD4/CD8 > 3,5, menos de 2% de eosinófilos y menos de 4% de PMN es diagnóstica de sarcoidosis en el 86% de los casos. Un porcentaje de **linfocitos > 30% sugiere NH**.

Un LBA con neutrofilia se observa en el 70-90% de pacientes con FPI.

Biopsia transbronquial (BTB) y criobiopsia

Puede obtener diagnóstico en: sarcoidosis, NH; histiocitosis de CL (CD1 > 5%, y tinción positiva con la proteína S-100), amiloidosis, LLM, proteinosis alveolar. La comprobación de un parénquima pulmonar normal, no descartar la presencia de EPI. La BTB por criobiopsia, al obtener mayores fragmentos de tejido ha demostrado ser más rentable con baja incidencia de complicaciones y por lo tanto es el procedimiento recomendado.

Biopsia pulmonar quirúrgica (BPQ)

Tanto por minitoracotomía (introduciendo después de toracoscopia por la abertura), como por videotoracoscopia (**VATs**) deben efectuarse **dos tomas de los lóbulos diferentes** y evitando en lo posible el lóbulo medio y la llingula y también las zonas muy fibrosadas. Está indicada en los menores de 75-80 años en los que no se ha obtenido un diagnóstico. La TCAR de tórax es el indicador de sitio que debe elegirse.

ELISA (IgG específica), pruebas cutáneas y pruebas de broncoprovocación específica

Frente a suero de aves y otros antígenos sospechosos de producir NH se indicarán siempre en todos los casos de FPI, NOC, NINE y NH; ocasionalmente se indicarán las **pruebas cutáneas inmediatas** frente al antígeno sospechoso de producir NH, y como confirmación diagnóstica de NH se realizará la **prueba de broncoprovocación específica** frente a dichos antígenos. Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada (PCHR) en caso de hiperoergia sirven de orientación diagnóstica hacia la sarcoidosis y NH.

Criterios diagnósticos

1. Definición: fibrosis intersticial progresiva de causa desconocida que tiene lugar en la edad adulta, limitada al pulmón, y se asocia con un patrón histológico y/o radiológico de neumonía intersticial usual (NIU).
2. El diagnóstico requiere:
 - a. Exclusión de otras causas de enfermedad pulmonar intersticial (EPI).
 - b. Presencia de un patrón de NIU en el TCAR en los pacientes sin biopsia pulmonar quirúrgica (BPQ) (si bien, un reciente estudio ha comprobado que casi la mitad de los que tienen este único criterio son en realidad las NHC).
 - c. Combinaciones específicas de TCAR y BPQ en los que tienen biopsia.

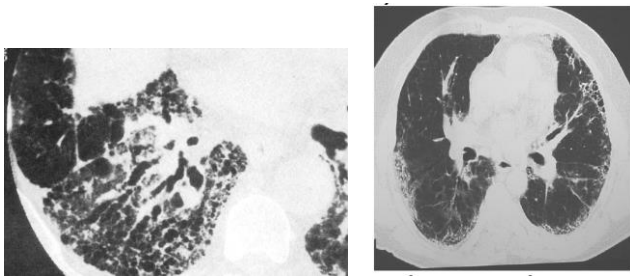
Es nuestro criterio que el estudio con el fin de descartar o afirmar que se trata de una neumonitis por hipersensibilidad, debe de comprender:

1. Una historia única muy meticulosa de exposiciones ambientales.
 2. Determinación de las IGC específicas en el suero del paciente frente a antiguos de aves y hongos.
 3. Un lavado broncoalveolar y criobiopsias.
 4. Cultivo para hongos en material sospechoso.
 5. Prueba de broncoprovocación específica frente a la sustancia sospechosa de producir la enfermedad.
3. La precisión diagnóstica aumenta con la deliberación multidisciplinaria entre neumólogos, radiológicos y patólogos expertos (si bien el neumólogo tiene que finalmente decidir).
4. La historia natural de la enfermedad es impredecible, pudiendo:
 - a. La mayoría, mostrar un empeoramiento **progresivo** en años, mientras que una minoría permanecen **estables** o **empeoran rápidamente**.
 - b. Algunos pacientes pueden experimentar episodios de **exacerbación** a pesar de una estabilidad previa.

Prevalencia de la FPI; entre 14 y 42,7/100.000 hab.

Tabla 1.1. TCAR Criterios para catalogar el patrón NIU ¹		
Patrón NIU (los 4)	Posible patrón NIU (los 3)	Patrón inconsistente con NIU (cualquiera de los 7)
<p>Predominio subpleural, basal.</p> <p>Anormalidades reticulares</p> <p>Patrón en panal</p> <p>Ausencia de características de patrón inconsistente (ver 3ª columna)</p>	<p>Predominio subpleural, basal</p> <p>Anormalidad reticulares</p> <p>Ausencia de características de patrón inconsistente</p>	<p>Predominio superior o medio</p> <p>Predominio peribroncovascular</p> <p>Imágenes extensas en vidrio deslustrado (> que reticular)</p> <p>Micronódulos profusos (bilaterales, predominio apical)</p> <p>Quistes (múltiples, bilaterales, fuera de panal)</p> <p>Mosaico (bilateral, en 3 o más lóbulos)</p> <p>Consolidación en segmentos/lóbulos</p>

Tabla 1.2. Criterios histopatológicos de NIU			
Patrón de NIU (los 4)	Probable NIU	Posible NIU (todos los 3 criterios)	NO NIU (cualquiera de los 6 criterios)
<p>Fibrosis marcada/ Distorsión de la arquitectura ± panal de predominio subpleural/ distribución paraseptal Presencia de fibrosis parcheada Presencia de focos fibroblásticos</p>	<p>Fibrosis marcada/ Distorsión de la arquitectura ± panal Ausencia de afectación parcheada o de focos fibroblásticos, pero no de ambos</p>	<p>Afectación parcheada o difusa de la fibrosis con o sin inflamación intersticial Ausencia de otros criterios de NIU (ver 1ª columna)</p>	<p>Membranas hiliares* Neumonía organizada*† Granulomas† Marcada inflamación intersticial fuera del panal Cambios predominantemente centrolobulillares Otros cambios que sugieren un diagnóstico alternativo</p>
<p>Ausencia de características en contra de NIU que sugieren otro diagnóstico (ver 4ª columna)</p>	<p>Idem</p> <p>Solo panal</p>	<p>Idem</p>	
<p>*Pueden asociarse a exacerbación de la FPI. †Un granuloma aislado y/o un ligero componente de neumonía organizada muy raramente coexisten con un patrón de NIU</p>			



Tratamiento de la FPI

Los tratamientos que ha mostrado algún efecto positivo son:

- Acetilcisteína, 1.800 mg/día (vo), efecto no confirmado posteriormente al administrarlo como único fármaco.
- Pirfenidona.
- Ninledanib.
- Es recomendable un tratamiento antirreflujo gastroesofágico y antiácido.

Es aconsejable remitir a los pacientes a un centro de referencia experto en FPI, para ser meticulosamente diagnosticados, y para que los pacientes con diagnóstico final de FPI sean tratados con los nuevos fármacos y/o reclutados en algún ensayo clínico con los fármacos que se están investigando.

Neumonía intersticial no específica idiopática (NINE)

Clínica de tos y disnea de unos 6-7 meses. Predomina en mujeres no fumadoras de alrededor de 60 años de edad. TCAR: patrón reticular y vidrio deslustrado (82%) bilateral y de predominio en bases. La histología es temporalmente uniforme con una afectación intersticial que puede ir desde la forma **celular** a la **fibrosa**.

Tiene un mejor pronóstico comparado con la NIU ya que responde a los corticosteroides.

Algunas NINE son secundarias a neumonitis por hipersensibilidad, a enfermedades del colágeno y a fármacos.

Bronquiolitis respiratoria asociada a EPI (BR/EPI)

La BR/EPI i la neumonía intersticial descamativa (NID, ver después) se consideran estadios evolutivos diferentes de una misma patología. Ambas formas afectan principalmente a los grandes **fumadores** de 30-40 años de edad. La BR/EPI afecta por igual a ambos sexos. Mientras que la NID afecta de forma preferente al sexo masculino.

La TCAR muestra áreas de atenuación sugestiva de atrapamiento aéreo (bronquiolitis), nódulos centrolobulillares y afectación en vidrio deslustrado sin localización geográfica característica. **La NID presenta una afectación difusa en vidrio deslustrado de localización predominante en zonas bibasales.**

El LBA muestra una acumulación de **macrófagos intraalveolares con pigmento de fumador.**

Neumonía intersticial descamativa (NID)

Antes clasificada junto a la BR/EPI, actualmente se ha vuelto a separar porque algunas no son consecutivas al tabaco. Algunas tienen una supervivencia a los 10 años del 70%.

NEUMONÍA ORGANIZADA CRIPTOGÉNICA (NOC)

Está incluida en el grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas (ver Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) Se trata de una proliferación de un tejido de granulación que afecta a bronquiolos y paredes alveolares (constituido por colágeno, fibroblastos y miofibroblasto). Se cree que es consecuencia de un daño del epitelio alveolar.

Diagnóstico

Cuadro subagudo pseudogripal (15 días-5 meses). Sin acropaquia (sólo el 5%):

- Analítica: VSG elevada (muy elevada) y leucocitosis (50%).
- Si se sospecha de enfermedad sistémica solicitar: ANA, factor reumatoide y anticuerpo antitejido.
- Radiología:
 - Infiltrados alveolares bilaterales (diagnóstico diferencial con neumonía de repetición, NEC, carcinoma broncoalveolar y linfoma) (Fig. 1.1.). Son

recurrentes en el 50%, con broncograma, vidrio esmerilado y raramente cavitan. También engrosamiento de las paredes bronquiales y dilatación bronquial.

- Infiltrado alveolar único.
- Patrón intersticial (diagnóstico diferencial con otras EPI).
- Nódulo pulmonar, es poco frecuente (diagnóstico diferencial con el absceso pulmón y el cáncer broncoalveolar).

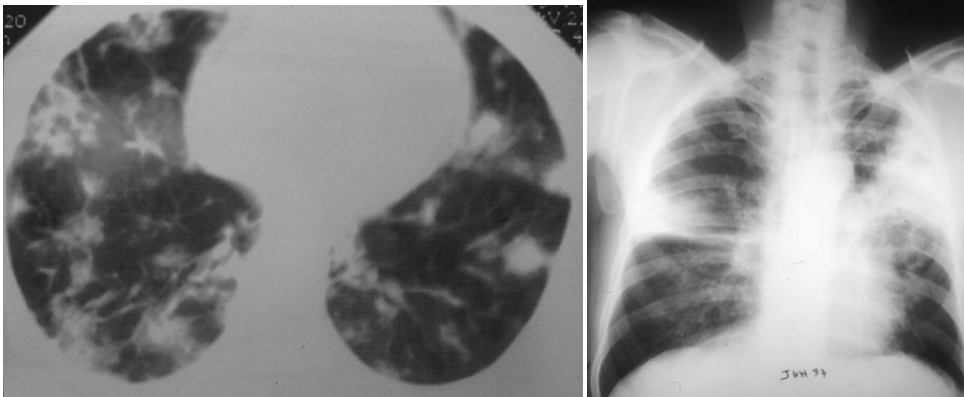


Figura 1.1.

- Funcionalismo respiratorio: patrón restrictivo/mixto con disminución de la DLCO.
- Lavado broncoalveolar:
 - ↑↑ Patrón mixto (linfocitos, neutrófilos ↑ y eosinófilos ↑).
 - Cociente LT CD4/CD8 < 1 por aumento de los LT CD8 (diagnóstico diferencial con NH, silicosis, toxicidad por fármacos, VIH).
 - Eosinófilos > 5%.
- Eventualmente se deberá practicar:
 - Biopsia por criobiopsia.
 - Biopsia pulmonar quirúrgica, únicamente en las formas de presentación atípica o en aquéllas sin respuesta al tratamiento con corticosteroides.

NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA (NIA)

La NIA es **similar al síndrome del distrés respiratorio del adulto** tanto por la presentación en el TCAR con vidrio esmerilado difuso, como en la biopsia que muestra un daño alveolar difuso (**DAD**). Su mortalidad es del 50%. En la fase organizada se ven bronquiectasias y fibrosis severa con panal.

NEUMONÍA INTERSTICIAL LINFOIDEA (NIL)

EPI poco frecuente. Suele asociarse a **síndrome de Sjögren**, **hipogammaglobulinemia** y otros estados de inmunodeficiencia (**SIDA**) y a **enfermedades autoinmunes**; en pocos casos se trata de una entidad idiopática. Predomina en mujeres, en la quinta década de la vida. Además de tos crónica y disnea, puede cursar con artralgias y fiebre.

TCAR: vidrio deslustrado con **nodulillos centrolobulillares**, quistes peribroncovasculares, nódulos pulmonares o áreas de consolidación. El patrón histológico se caracteriza por la presencia de un infiltrado linfocitario (linfocitosis T, células plasmáticas y macrófagos), acompañado de afectación peribronquiolar e hiperplasia de neumocitos tipo II. La presencia de folículos linfoides es frecuente.

FIBROELASTOSIS PLEUROPARENQUIMATOSA IDIOPÁTICA

Fibrosis pleural y subpleural, sobre todo afectando los lóbulos superiores, con bronquiectasias en las consolidaciones y pérdida de volumen. La fibrosis es elastótica con fibrosis intraalveolar. Son frecuentes las infecciones recurrentes y los neumotórax. La enfermedad es progresiva en un 60% de los casos.

NEUMONÍA ORGANIZADA AGUDA FBRINOSA (AFOP)

Puede ser idiopática o secundaria a enfermedad del colágeno, NH o a una otra reacción a algunos fármacos. Cursa con opacidades basales con áreas de **consolidación que traducen depósitos de fibrina intraalveolar con neumonía organizada**.

NEUMONÍA INTERSTICIAL BRONQUIOLOCÉNTRICA

En la mayoría de casos son secundarios a una exposición ocupacional. La TCAR es normal o muestra un atrapamiento aéreo.

NEUMONÍA INTERSTICIAL INCLASIFICABLE

Cuando en una neumonía intersticial no ha podido llegar a un diagnóstico final.

ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES ASOCIADA A ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVOS

- Esclerosis sistémica
- Artritis reumatoide
- Dermatomiositis y polimiositis
- Síndrome de Sjögren

ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA IgG