

ENFERMEDAD PULMONAR DIFUSA – ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

Introducción

El intersticio pulmonar es el espacio anatómico ubicado entre los sacos alveolares que proporciona sostén mecánico, manejo de los fluidos y reparación frente a diversas injurias. En el intersticio existen fibras colágenas y elásticas, capilares, fibroblastos y leucocitos. Habitualmente posee un espesor entre 0,5 y 1,5 micrómetros, sin embargo, puede aumentar significativamente su tamaño por acumulación de fluidos o por infiltración y proliferación celular.

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) agrupan un gran número de enfermedades que comparten el compromiso del espacio intersticial, asociado a hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos que orientan el proceso diagnóstico y la ausencia de una infección activa como causa de estos hallazgos (Tabla 1). Sin embargo, no siempre tendremos a nuestra disposición tejido pulmonar para análisis histológico debido a los riesgos asociados a realizar una biopsia pulmonar en un paciente con una enfermedad pulmonar avanzada¹.

Tabla 1: Hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos asociados a EPID

Clínicos	Disnea de esfuerzo Tos crónica Crépitos inspiratorios tipo “velcro” Hipocratismo digital Alteración de pruebas de función pulmonar
Radiológicos	Opacidades reticulares difusas Opacidades difusas en vidrio esmerilado Bronquiolectasias por tracción Panal de abeja
Histológicos	Distorsión de la arquitectura pulmonar Aumento del espacio intersticial Proliferación celular Aumento de fibras colágenas

En consideración a esta constelación de hallazgos clínicos, radiográficos e histológicos se podrá confirmar la causa específica o sospechar la etiología más probable. Se reconocen dos categorías diagnósticas de enfermedades pulmonares intersticiales: a) Causa conocida y b) Causa desconocida (Tabla 2). Al poder identificar y evitar la exposición al agente causal, el pronóstico de la enfermedad cambia de manera considerable, pudiendo revertir o detener la progresión del daño pulmonar. En el caso contrario, el pronóstico se vuelve más sombrío, ya que en su gran mayoría, no existen fármacos capaces de detener el avance de la enfermedad².

Tabla 2: Clasificación de EPID (adaptado de *ERS White Book Cap. 7 Interstitial lung disease*)²

Causa conocida (35% de las EPID)	Neumoconiosis Neumonitis por hipersensibilidad (Alveolitis alérgica extrínseca) Daño pulmonar por radiación Daño pulmonar por Fármacos Post infecciosa
Causa desconocida (65% de las EPID)	Sarcoidosis Neumonías intersticiales idiopáticas Asociadas a enfermedad reumatológica

El deterioro progresivo y paulatino de la función pulmonar tendrá un impacto mayor en la calidad de vida del enfermo, pero también en su familia o cuidador, quienes deberán adaptarse a una situación de dependencia cada vez mayor. En este escenario, la necesidad de usar oxígeno suplementario es muy frecuente con todas las limitaciones físicas que esto conlleva. Solo en algunos pacientes seleccionados se podrá considerar el trasplante pulmonar como una alternativa de tratamiento.

Epidemiología

No existe información a nivel nacional acerca de la prevalencia de las distintas enfermedades pulmonares intersticiales, pero los registros internacionales señalan que las

principales etiologías corresponden a *Sarcoidosis, Neumonía Intersticial Idiopática, Neumonía intersticial asociada a enfermedad reumatológica y Neumonitis por hipersensibilidad*. La principal consideración al extrapolar esta información a nuestra realidad local es que en América Latina la incidencia de sarcoidosis parece ser significativamente menor que lo reportado en población Norteamericana y Europea².

Hallazgos clínicos

El cuadro clínico se caracteriza por disnea de lenta instauración (habitualmente meses o años) que inicialmente aparece solo frente a grandes esfuerzos, pero que avanza de manera progresiva. Como síntomas acompañantes es frecuente encontrar tos seca persistente que interrumpe las actividades diarias del paciente.

Registrar detalladamente los fármacos que recibe el paciente resulta de gran utilidad debido a que muchos de ellos tienen posibilidad de desencadenar daño pulmonar. Entre los medicamentos de uso habitual, cabe mencionar la Amiodarona, Nitrofurantoína, Metotrexato, y también medicamentos incluidos en los esquemas de Quimioterapia.

De gran importancia resulta interrogar sobre exposición a inhalantes orgánicos o inorgánicos por su posible relación causal. Se debe consignar no sólo la exposición a tabaco, sino también la exposición a aves (laboral, mascotas o nidos en el entretecho de su casa), plumas (almohadones o cobertores) y hongos (asociados a áreas de mayor humedad en el baño o el dormitorio). Consignar la actividad laboral puede ayudar a orientar el diagnóstico, ya que algunos trabajos se asocian con mayor frecuencia a enfermedad pulmonar difusa, como por ejemplo: minería (exposición a sílice, asbesto), cuidadores de aves, granjeros y trabajadores en saunas (exposición a micobacterias ambientales).

En el examen físico encontraremos frecuentemente aumento de tamaño de la tercera falange y de la curvatura ungueal (acropaquias). A la auscultación el hallazgo característico son los crépitos inspiratorios tipo “velcro” con distribución bilateral, generalmente con predominio basal³.

Hallazgos radiológicos

Una de las formas frecuentes de detección de esta entidad clínica en pacientes asintomáticos es por medio de los hallazgos que evidencia una radiografía de tórax solicitada por otro motivo (sospecha de infección respiratoria baja o neumonía adquirida en la comunidad). Los hallazgos radiológicos más habituales son reticulación, presencia de nódulos y opacidades de relleno alveolar. Sin embargo, la sensibilidad de este examen es baja, informándose sin hallazgos hasta en un 10% de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial avanzada. Tampoco permite la caracterización imagenológica necesaria para sugerir alguna etiología en particular.

Por estos motivos, es fundamental que todos los pacientes con sospecha de EPID dispongan de una tomografía helicoidal de tórax de alta resolución. Este estudio no requiere de administración de medio de contraste. Al analizar los distintos hallazgos, un radiólogo podrá sugerir un patrón de daño que permita una orientación al diagnóstico etiológico. De todos los patrones radiográficos existentes se destaca el patrón de “Neumonía Intersticial Usual” o NIU (*Usual interstitial Pneumonia* o UIP); en donde se observa una alteración radiológica del parénquima pulmonar del tipo panal de abeja con una distribución predominante hacia las bases y menor hacia los ápices; de la misma manera compromete mayormente el parénquima pulmonar adyacente a la pleura, respetando las zonas centrales y perihiliares del pulmón. La importancia del patrón UIP es que su presencia sugiere que la causa de la fibrosis pulmonar sea una Neumonía Intersticial Idiopática, particularmente la Fibrosis Pulmonar Idiopática, entidad agresiva que afecta adultos mayores de mal pronóstico. Sin embargo, el patrón UIP puede verse también menos frecuentemente en otras enfermedades (neumonía intersticial asociada a enfermedad reumatológica, neumonitis por hipersensibilidad). Este es uno de los motivos por los cuales el estudio de la EPID debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario de especialistas, donde se incluye al médico broncopulmonar, cirujano de tórax, reumatólogo, radiólogo y anatomopatólogo⁴.

Hallazgos funcionales

El estudio con exámenes de función pulmonar permite evaluar la gravedad de la EPID, se caracteriza por un patrón restrictivo en la espirometría (Capacidad Vital Forzada menor del 70% del valor teórico), disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO < 80% del valor teórico) asociado a la reducción en la distancia recorrida en 6 minutos en conjunto con la presencia de una caída significativa (>4%) de la saturación de oxígeno al comparar el inicio con el término de la prueba.

Estos estudios permitirán estimar la magnitud del compromiso funcional pulmonar, ayudando en el seguimiento de los pacientes, definiendo la respuesta al tratamiento o confirmando la progresión de enfermedad. Se recomienda efectuar una evaluación funcional pulmonar con periodicidad trimestral o semestral en la etapa inicial de enfermedad, y luego anual en caso de estabilidad de enfermedad⁵.

Hallazgos histológicos

Cuando la causa de la EPID no puede determinarse con estudios no invasivos, se debe considerar la realización de una biopsia pulmonar. El análisis del tejido pulmonar permitirá obtener información adicional para la orientación diagnóstica. Sin embargo, es fundamental considerar, en conjunto con el paciente, el riesgo del procedimiento y la reserva cardiopulmonar del enfermo. Dependiendo de la condición, será necesario estimar la posibilidad que el paciente no pueda tolerar el procedimiento o las complicaciones asociadas (hemorragia, neumotórax). Por el riesgo de mortalidad y morbilidad asociada, la decisión sobre realizar este procedimiento y la interpretación de sus resultados debe ser responsabilidad exclusiva de un equipo multidisciplinario de especialistas en enfermedad pulmonar Intersticial⁶.

Neumonía Intersticial asociado a Enfermedad del Tejido Conectivo

Una manifestación conocida de las Enfermedades Reumatológicas es el compromiso pulmonar intersticial. Los casos en que es más frecuente esta relación son la artritis reumatoidea, esclerodermia y dermatomiositis autoinmune. Es menos frecuente el

compromiso pulmonar en el lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y vasculitis. El diagnóstico clínico de esta entidad es desafiante, ya que la presentación puede ser inespecífica, oligosintomática, o con síntomas y signos comunes a varias de las enfermedades. De gran utilidad será el estudio de autoanticuerpos (antígenos antinucleares, perfil de antígenos nucleares extraíbles, factor reumatoideo, anticuerpo antipeptido citrulinado cíclico, anticuerpos anticitoplasmáticos, panel de miositis) en la orientación diagnóstica. Los hallazgos de la tomografía computarizada de tórax resultan inespecíficos, pudiendo demostrar un patrón UIP, o más frecuentemente opacidad en tipo vidrio esmerilado y focos de consolidación alveolar. El estudio histológico comúnmente no aporta mayor información ni tiene algún impacto en el manejo, por lo que solo se reserva para casos en que se sospecha una segunda etiología. Debido a la complejidad en el manejo, todos los pacientes con patologías reumatológicas y compromiso pulmonar intersticial, debieran ser evaluados de manera conjunta por un médico reumatólogo y un broncopulmonar. La agresividad del compromiso pulmonar no siempre tiene relación directa a la actividad sistémica de la enfermedad. Los esquemas de tratamiento incluyen corticoides y otros inmunosupresores (Mycophenolate, Azathioprine, Rituximab). La resolución del compromiso pulmonar no siempre puede alcanzarse, por lo que en ocasiones el objetivo del tratamiento es evitar la progresión de la enfermedad o enlentecer su avance⁷.

Neumonitis por hipersensibilidad

También conocida como *Alveolitis Alérgica Extrínseca*, corresponde al daño pulmonar secundario a una respuesta inmunológica frente a la exposición a un agente externo inhalado de manera repetida. Estos antígenos son inocuos para la población general, sin embargo, en pacientes previamente sensibilizados determina una reacción de hipersensibilidad (tipo III o IV). Se desconoce la causa de porque algunas personas presentan sensibilización a determinados inhalantes y otros no. Se han descrito múltiples agentes capaces de desencadenar esta enfermedad, pudiéndose agrupar en tres categorías principales: Proteínas animales, microorganismos y agentes químicos. Del primer grupo

destacamos la exposición a aves, tanto laboral (veterinarios o avicultores) como aquellos que tienen mascotas o presentan una exposición regular (nidos en el entretecho del hogar); de la misma manera se ha descrito que la exposición a plumas de aves (en almohadas o edredones) puede constituir un estímulo dañino para estos pacientes. Si bien la respuesta inmunológica puede determinar síntomas sistémicos (fiebre o decaimiento), el compromiso tiende a afectar de manera exclusiva al parénquima pulmonar. A nivel clínico el paciente describe disnea de esfuerzos progresiva asociado a tos seca persistente. El examen físico revela crepitaciones finas. En la radiología, la tomografía computarizada de tórax mostrará un compromiso predominante de lóbulos superiores, con reticulaciones peribronquiales, asociado a bronquiolectasias por tracción, micronódulos en distribución de “árbol en brote” y signos de atrapamiento aéreo. En fases avanzadas de la enfermedad, la tomografía puede presentar un patrón UIP. El estudio inicial buscará descartar otras etiologías probables, y frente a una sospecha elevada, deberá complementarse con un lavado broncoalveolar y una biopsia pulmonar. El tratamiento consiste principalmente en suspender la exposición al inhalante determinado, sin embargo, esto puede resultar complejo, ya que frecuentemente no puede identificarse un agente en particular o debido a la decisión del paciente, no es factible la suspensión de la exposición. Frecuentemente se utiliza inmunomoduladores como terapia adyuvante, incluyendo Prednisona, Micofenolato o Azatioprina; sin embargo, es común que frente a la persistencia de la exposición al antígeno exista progresión de la enfermedad hasta la insuficiencia respiratoria, en donde se deberá considerar el Trasplante Pulmonar⁸.

Sarcoidosis

Es una enfermedad de causa desconocida caracterizada por la formación de granulomas no necrotizantes predominantemente en el pulmón, pero también puede afectar corazón, globo ocular, sistema nervioso central, piel, entre otros. Se desconoce la causa de la enfermedad, pero se presume una relación entre predisposición genética y exposición ambiental. El cuadro clínico se caracteriza por compromiso de estado general, fiebre baja persistente asociado a tos y disnea progresiva. Frecuentemente el examen

pulmonar es anodino. En muchas oportunidades la enfermedad se sospecha en un paciente asintomático con una radiografía de tórax que evidencia aumento de tamaño perihiliar sugerente de adenopatías mediastínicas. La tomografía computarizada de tórax confirma la afectación pulmonar determinada por adenopatías mediastínicas y/o compromiso intersticial por infiltrado de tipo nodular que puede confluir en grandes masas de contornos irregulares. El diagnóstico frecuentemente requiere de muestra histológica, ya sea de las adenopatías mediastínicas, tejido pulmonar o de otros tejidos comprometidos como por ejemplo piel. El pronóstico de la enfermedad es bueno, con una gran mayoría de los pacientes con enfermedad asintomática y no progresiva que experimentan remisión espontánea, y sólo será necesario iniciar tratamiento corticoidal en los casos en que existan síntomas o riesgo de daño irreversible de los órganos comprometidos. En general la respuesta al tratamiento es positiva, siendo necesario completar 12 a 24 meses antes de intentar la suspensión; sólo en un pequeño porcentaje de pacientes será necesario mantener el tratamiento a permanencia o agregar un segundo fármaco inmunosupresor⁹.

Neumonía Intersticial idiopática (NII)

Pese al estudio diagnóstico extenso, frecuentemente no se podrá concluir la causa de la enfermedad intersticial. En estos casos la entidad podrá clasificarse basados exclusivamente según los hallazgos radiológicos e histológico como una NII. Esta categoría diagnóstica se subdivide a su vez en cuatro grupos: NII crónicas fibrosantes, agudas, asociadas a tabaco y raras (Tabla 3).

Tabla 3: Clasificación NII (adaptado de recomendación ATS 2013)	
Crónicas Fibrosantes	Fibrosis Pulmonar Idiopática Neumonitis Intersticial no Específica Idiopática
Agudas	Neumonía en Organización Criptogénica Neumonía Intersticial Aguda
Asociadas a Tabaco	Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad pulmonar Intersticial Neumonía Descamativa
Raras	Neumonía Intersticial Linfoide Idiopática Fibroelastosis Pulmonar Idiopática

La ***Fibrosis Pulmonar Idiopática*** forma parte del grupo de NII Crónicas Fibrosantes. Es la NII más importante y una de las EPID más frecuentes; debido a esto su evolución es bien conocida, se caracteriza por progresión clínico-radiológica que determina insuficiencia respiratoria crónica con una sobrevida media del 50% a los 5 años. Su confirmación diagnóstica obliga a descartar cualquier otra etiología probable por medio de estudios de laboratorio y técnicas de imágenes. Esta enfermedad posee una predisposición a presentar exacerbaciones que se caracterizan por una rápida e irreversible progresión de la enfermedad en corto plazo (días a semanas), ya sea de manera espontánea o frente a algunos estímulos como biopsias de pulmón y ventilación mecánica invasiva. Es por este motivo que la biopsia pulmonar se reserva de manera exclusiva para casos en que el resto de los exámenes no han permitido una confirmación diagnóstica. Cabe destacar que hasta hace algunos años no existía ningún tipo de tratamiento efectivo, inclusive fue demostrado que el tratamiento inmunosupresor con Prednisona y Azatioprina empeoraba el pronóstico de la enfermedad; sin embargo, recientemente se ha demostrado que dos medicamentos (Pirfenidona y Nintedanib) pueden enlentecer su progresión y presumiblemente disminuir la mortalidad¹⁰.

Del grupo de las NII Agudas destacamos la Neumonía en Organización Criptogénica. Esta entidad se manifiesta inicialmente con disnea, tos y fiebre. En la evaluación radiográfica se podrán identificar focos de relleno alveolar. Por este motivo la sospecha inicial es de un cuadro de neumonía comunitaria, sin embargo, la persistencia de los síntomas (semanas a meses) junto con la ausencia de respuesta a tratamiento antibiótico empírico, obliga a considerar esta entidad. En la tomografía computarizada de pulmón se puede observar uno o múltiples focos de condensación que durante el seguimiento desaparecen para dar paso a nuevas áreas de relleno alveolar en ubicaciones diferentes. Esta enfermedad presenta una excelente respuesta al tratamiento corticoidal, con resolución clínica y radiológica. El tratamiento esteroideal se debe mantener por un periodo de 6 a 12 meses antes de intentar su suspensión. Es importante recordar que la Neumonía en Organización corresponde a un patrón (radiológico e histológico) que puede producirse por causas diversas (infecciones, reacción adversa a medicamentos, enfermedades del

tejido conectivo), en cuyo caso el tratamiento corresponderá a la causa de base; por este motivo para poder concluir que estamos frente a una Neumonía en Organización Criptogénica el estudio diagnóstico no debe sugerir ninguna causa secundaria¹¹.

Finalmente en el grupo de NII “Asociadas a Tabaco” existe la Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Intersticial y la Neumonía Intersticial Descamativa. Debido a sus similitudes en los estudios histológicos se sospecha que estas dos enfermedades forman parte de un continuo. Este grupo se manifiesta con los síntomas clásicos de tos y disnea progresiva, pero resulta característico la importante exposición directa o indirecta a humo de tabaco. Los hallazgos de la tomografía computarizada de tórax se caracterizan por engrosamiento bronquial, micronódulos peribronquiolares centrilobulares con compromiso variable de opacidades en vidrio esmerilado. El tratamiento consiste en la suspensión del hábito tabáquico, debiendo considerar el uso de terapia corticoidal solo en casos de enfermedad avanzada o refractaria¹².

Conclusión

Las EPID corresponden a un grupo extenso de enfermedades que comparten características clínicas, funcionales, radiológicas e histológicas, y que determinan una disminución en la funcionalidad, calidad de vida y sobrevida de los pacientes. En las últimas décadas ha existido un importante avance en la caracterización de estas enfermedades lo que ha permitido desarrollar esquemas terapéuticos efectivos.

Sin embargo un aspecto susceptible de mejorar es el reconocimiento oportuno de estas enfermedades a nivel de los prestadores de salud en la atención primaria, identificando las causas conocidas (exposición a aves, ambiente laboral, hobbies, neumoconiosis, fármacos), destacando la importancia de la sospecha clínica, su rápido estudio diagnóstico y derivación precoz.

Referencias

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the

international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733-48.

2. European Respiratory Society Lung White Book: Chapter 22. Interstitial Lung disease. <https://www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/>
3. Behr J. Approach to the diagnosis of interstitial lung disease. Clin Chest Med 2012;33:1-10.
4. Walsh SL, Hansell DM. High-resolution CT of interstitial lung disease: A continuous evolution. Semin Respir Crit Care Med 2014;35:129-44.
5. Casan Clarà P, Martínez González C, Ancochea J. Pruebas de función pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática: ¿más allá de la espirometría? Arch Bronconeumol 2016;52:457-8.
6. Jones KD, Urisman A. Histopathologic approach to the surgical lung biopsy in interstitial lung disease. Clin Chest Med 2012;33:27-40.
7. Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, Homer RJ, Matthay RA. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. Clin Chest Med 2012;33:123-49.
8. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:690-9.
9. Riancho-Zarrabeitia L, Martínez-Meñaca A, González-Gay MA. Sarcoidosis. Medicina - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2013 May;11(34):2076-83.
10. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:e44-e68.
11. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. Eur Respir J 2006;28:422-46.
12. Sieminska A, Kuziemski K. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. Orphanet J Rare Dis 2014;9:106.