



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

[www.archbronconeumol.org](http://www.archbronconeumol.org)



## Aspectos relevantes en el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa

David Iturbe Fernández<sup>a</sup>, Ricardo Peris Sánchez<sup>b</sup>, Alicia Ferreira Moreno<sup>c</sup> y Estrella Fernández Fabrellas<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>b</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

<sup>c</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Enfermedad pulmonar intersticial difusa

Exacerbación

Factores pronósticos

Opciones terapéuticas

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de entidades en las que el denominador común es la afectación de la zona anatómica existente entre la membrana basal del epitelio alveolar y el endotelio capilar, conocido como espacio intersticial. El abordaje diagnóstico, las complicaciones que pueden aparecer en la historia natural de estas enfermedades y sus escasas alternativas terapéuticas hacen de ellas un auténtico reto para el clínico. En esta breve revisión se incidirá en los aspectos más relevantes del manejo de las EPID como son los factores pronósticos, las opciones terapéuticas, incluido el papel del trasplante pulmonar, y el diagnóstico y tratamiento de dos complicaciones de trascendental relevancia en su evolución, como son las exacerbaciones y la hipertensión pulmonar asociada.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Key features in the management of diffuse interstitial pulmonary disease

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Diffuse interstitial lung disease

Exacerbation

Prognostic factors

Therapeutic options

Diffuse interstitial lung disease is a heterogeneous group of diseases in which the common denominator is involvement of the area between the basement membrane of the alveolar epithelium and the capillary endothelium, known as the interstitial space. Diffuse interstitial lung disease poses a tremendous challenge to the clinician due to the diagnostic approach, the complications that can appear in the natural history of these entities, and the scarcity of available therapeutic resources. This brief review discusses key features of the management of diffuse interstitial pulmonary disease, such as prognostic factors, the therapeutic options –including the role of lung transplantation– and the diagnosis and treatment of two complications with crucial impact on the clinical course of the disease: exacerbations and associated pulmonary hypertension.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La historia natural de las neumopatías intersticiales se caracteriza, en la mayoría de los casos, por un deterioro progresivo clinicoradiológico y funcional que abarca desde unos meses hasta varios años. Excluyendo la neumonía intersticial aguda (NIA), la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) con peor pronóstico y mayor mortalidad, alcanzando el 50% a los 3-5 años. La clasificación actual de las EPID las divide en tres grupos principales<sup>1-3</sup>, pero a la hora de abordar tanto el diagnóstico como el enfoque terapéutico de las formas idiopáticas puede resultar

útil considerar sólo dos grupos, FPI y no-FPI, dadas las diferencias en cuanto al pronóstico y la falta de tratamiento médico eficaz para la FPI. A pesar de los recientes avances en el conocimiento de la patogenia de la FPI, que han facilitado el que se puedan plantear nuevas estrategias, no existe todavía un tratamiento eficaz capaz de modificar su historia natural.

La característica tendencia a la cronicidad se ve interrumpida en algunas EPID por episodios de exacerbación aguda, en ocasiones difíciles de identificar, que producen un mayor y más rápido deterioro del enfermo, con un elevado porcentaje de letalidad y, sobre todo, hacen que la evolución sea mucho más imprevisible<sup>4-7</sup>.

El remodelado parenquimatoso y el vascular pulmonar comparan mecanismos patogénicos que podrían explicar la prevalencia relativamente alta de hipertensión pulmonar (HP) en EPID (30-40%). La HP contribuye de una manera sustancial a disminuir la tolerancia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fernandez\\_est@gva.es](mailto:fernandez_est@gva.es) (E. Fernández Fabrellas).

al ejercicio y a empeorar el pronóstico de estos pacientes. La ausencia de síntomas característicos de HP, indistinguibles de los de la EPID, frecuentemente conlleva un importante retraso en su diagnóstico. Además del juicio clínico y la desproporcionada disminución de la difusión alveolar de CO (DLCO), otros parámetros como la hipoxemia grave, la desaturación durante el esfuerzo, la ecocardiografía y algunos biomarcadores como los péptidos natriuréticos BNP y NT-proBNP, son herramientas potencialmente útiles para identificar la aparición de HP<sup>8</sup>. Sin embargo, el cateterismo cardíaco derecho (CCD) sigue siendo necesario para confirmar el diagnóstico. El manejo de la HP en EPID comprende el tratamiento de la enfermedad subyacente y la oxigenoterapia continua. Los enfermos deberían incluirse sin demora en una lista de trasplante pulmonar si no hay contraindicaciones. La mejora en la evaluación pretrasplante y en los cuidados posquirúrgicos, combinado con regímenes inmunosupresores más efectivos, ha aumentado la tasa de supervivencia hasta el 40% a los 5 años. Sin embargo, la edad y la comorbilidad asociada en la mayoría de los pacientes con EPID hacen que sólo una minoría puedan ser candidatos al trasplante.

### Evaluación del pronóstico de las EPID

Las EPID son un grupo de enfermedades con características comunes pero también con claras diferencias en cuanto a pronóstico y a respuesta al tratamiento, por lo que es muy importante identificar factores predictores de la evolución desde el momento del diagnóstico. Los parámetros de función pulmonar, el grado de disnea, el patrón radiológico y su extensión, la distancia caminada en el test de marcha de los 6 min (6MM) y la presencia de HP se han mostrado como factores independientes para la supervivencia<sup>9,10</sup>.

#### Evaluación clínica: grado de disnea

Tanto la disnea basal como su variación en el tiempo son factores pronósticos de supervivencia.

#### Evaluación funcional: FVC, DLCO y test de 6MM

Una DLCO inferior al 39% se relaciona con mayor riesgo de muerte a 2 años en pacientes con FPI y también el descenso de la capacidad vital forzada (FVC) mayor del 10% a los 6 meses. También son variables predictoras de supervivencia la distancia recorrida en el test de 6MM y la desaturación producida durante esta prueba<sup>11</sup>.

#### Evaluación radiográfica

En el momento actual, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) ha desplazado a la radiografía convencional en la evaluación diagnóstica y el seguimiento de las EPID. Algunos estudios identifican la extensión de la fibrosis en TCAR como un importante factor pronóstico de supervivencia<sup>9</sup>.

### Tratamiento de la EPID

En general, la falta de resultados definitivamente beneficiosos de los ensayos clínicos realizados impide definir una estrategia terapéutica en casi todas las EPID<sup>12</sup>. Los corticoides siguen siendo el tratamiento de elección en la mayor parte de los pacientes, aunque tienen importantes efectos secundarios y un escaso beneficio probado. La decisión de quién, cuándo y cómo tratar sigue siendo complicada y debe individualizarse en muchas ocasiones. La alternativa a los esteroides son los agentes citotóxicos. Actualmente se utilizan tres en el tratamiento de las EPID –la azatioprina, la ciclofosfamida y, más recientemente, el micofenolato– con propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas. En algunos casos, el tratamiento de primera elección está bien definido: para la bronquiolitis respiratoria asociada a EPID, la

neumonía intersticial descamativa y la histiocitosis X, el tratamiento de elección es el abandono del tabaco; en la neumonitis por hipersensibilidad será crucial evitar la exposición, y en las EPID secundarias a fármacos, suspender el medicamento causal<sup>13</sup>; para la linfangioleiomiomatosis (LAM) no hay ningún medicamento de eficacia probada; para la proteinosis alveolar se realiza lavado broncoalveolar (LBA) terapéutico, y está en estudio el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos<sup>13</sup>; para las neumoconiosis, ningún tratamiento es eficaz, a excepción de la beriliosis, que puede mejorar con corticoides. El tratamiento de elección en la sarcoidosis son los esteroides, indicados en estadios y formas clínicas determinadas<sup>3</sup>.

Existen pocos estudios aleatorizados que evalúen posibles tratamientos para la EPID asociada a enfermedades del tejido conjuntivo (ETC). En general, se aceptan los corticoides como tratamiento de primera elección, con o sin inmunosupresor asociado. Mención especial merece la esclerosis sistémica, con repercusión pulmonar hasta en el 70% de los pacientes, y cuyo pronóstico se ve claramente ensombrecido por la asociación de EPID o de HP. En los últimos años se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos, la mayoría con ciclofosfamida<sup>14</sup> y micofenolato<sup>15</sup>, con resultados prometedores.

En el caso de la FPI, ningún fármaco ha demostrado alterar su historia natural, así que la mejor alternativa es incluir a los pacientes en un ensayo clínico que investigue nuevas opciones terapéuticas<sup>16</sup>. En cualquier caso, las normativas actuales proponen la terapia combinada de prednisona más azatioprina o ciclofosfamida. La adición de N-acetilcisteína parece aportar beneficios adicionales<sup>17</sup>. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como haya evidencia clínica o fisiológica de deterioro, antes de que la fibrosis esté definitivamente establecida. El avance en el conocimiento de la patogenia de la FPI ha permitido identificar las células involucradas en la respuesta inflamatoria, las citocinas y factores de crecimiento que participan en las respuestas celulares, y los mediadores químicos de la respuesta inflamatoria y fibrogénica como potenciales dianas de futuros tratamientos<sup>18</sup>.

Varios estudios apoyan el uso de la rehabilitación pulmonar en pacientes con EPID, ya que disminuye la disnea, mejora el estado funcional y la calidad de vida relacionada con la salud<sup>19</sup>.

### Papel del trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar es la última opción terapéutica y, aunque no es curativo, alarga la supervivencia y, fundamentalmente, mejora la calidad de vida de estos pacientes. Se recomienda remitir al paciente cuando la probabilidad de supervivencia a los 2-3 años es menor del 50% y/o se encuentra en una clase funcional III-IV de la New York Health Association (NYHA).

La FPI es la segunda causa de trasplante pulmonar (28% de los trasplantes, según la Organización Nacional de Trasplantes) y la EPID que con mayor frecuencia se trasplanta. La rápida e impredecible progresión de la enfermedad, así como su elevada mortalidad, aconsejan remitir pronto a los pacientes para su evaluación, ya que tienen una mayor mortalidad en la lista de espera que otras enfermedades. Las indicaciones y contraindicaciones del trasplante para las EPID en general son las definidas para la FPI (tablas 1 y 2)<sup>20</sup>. Históricamente, la EPID asociada a cualquier enfermedad sistémica suponía una contraindicación absoluta para el trasplante. Sin embargo, los estudios realizados en esclerodermia demuestran que la supervivencia a los 2 años es similar a la de los trasplantados por FPI o HP idiopática<sup>21</sup>.

**Tabla 1**

Indicaciones para el trasplante pulmonar en EPID

Edad < 65 años
Enfermedad pulmonar avanzada en estadio funcional III o IV
Esperanza de vida < 1,5-2 años
Ninguna contraindicación

**Tabla 2**

Contraindicaciones del trasplante pulmonar en EPID

**Absolutas**

Abuso activo o en los 6 meses previos de tabaco, alcohol u otras drogas  
 Inestabilidad psicológica  
 Enfermedad maligna en los últimos 2 años (excepto carcinoma basocelular o epidermoide cutáneo). Se recomiendan 5 años libres de enfermedad  
 Daño irreversible de un órgano vital (hígado, riñón, corazón)  
 Enfermedad coronaria no tratable o asociada a fallo ventricular significativo  
 Considerar trasplante cardiopulmonar  
 Infección extrapulmonar no curable: VIH positivo, antígeno VHB positivo, VHC positivo con biopsia hepática alterada  
 Deformidad de la caja torácica significativa  
 Incumplimiento terapéutico probado/incapacidad para cumplir el tratamiento y falta de colaboración  
 Ausencia de apoyo social

**Relativas**

Edad > 65 años  
 Patologías críticas o inestables (shock, necesidad de VMNI)  
 VMNI  
 Osteoporosis grave o sintomática  
 Enfermedad musculoesquelética grave  
 Desnutrición  
 Estado funcional gravemente limitado con bajo potencial de rehabilitación  
 Colonización/infección por un microorganismo multirresistente  
 Fibrotórax o enfermedad de caja torácica  
 Obesidad importante (IMC > 30)

IMC: índice de masa corporal; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

**Exacerbación de EPID**

La historia natural de la EPID se caracteriza por un deterioro progresivo clínico, radiológico y de la función pulmonar, pero algunas EPID tienen episodios de agudización que no obedecen a ninguna causa extrínseca identificable. Entre las EPID que pueden tener exacerbaciones destacan la FPI, las asociadas a ETC y la neumonía intersticial no específica (NINE)<sup>5,6</sup>.

**Exacerbación de FPI**

Durante años, la exacerbación de la FPI ha sido motivo de controversia ya que se la consideraba una enfermedad crónica de deterioro progresivo, tanto clínico como funcional. La constatación de que algunos pacientes tenían episodios de empeoramiento brusco de causa desconocida cambió la perspectiva de la enfermedad. En 2007, un consenso internacional de expertos define la exacerbación de FPI como un cuadro clínico de deterioro agudo clínicamente significativo de causa no identificable<sup>4</sup> (tabla 3).

**Criterios clínicos**

Empeoramiento de la disnea basal de duración menor o igual a 30 días, que suele acompañarse de aumento de tos y síndrome gripal. Muchos pacientes tienen hipoxemia grave con insuficiencia respiratoria que requiere soporte ventilatorio. Se debe excluir en cada caso la presencia de insuficiencia ventricular izquierda, tromboembolismo pulmonar y daño alveolar difuso (DAD) de causa identificable. Las tasas de mortalidad publicadas oscilan del 53 al 100%<sup>4,22</sup>.

**Datos de laboratorio**

El empeoramiento gasométrico es la norma. Los parámetros que mejor y más claramente definen la exacerbación son el cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 225$  y la disminución  $\geq 10$  mmHg de  $\text{PaO}_2$  respecto al período de estabilidad clínica.

**Criterios radiológicos**

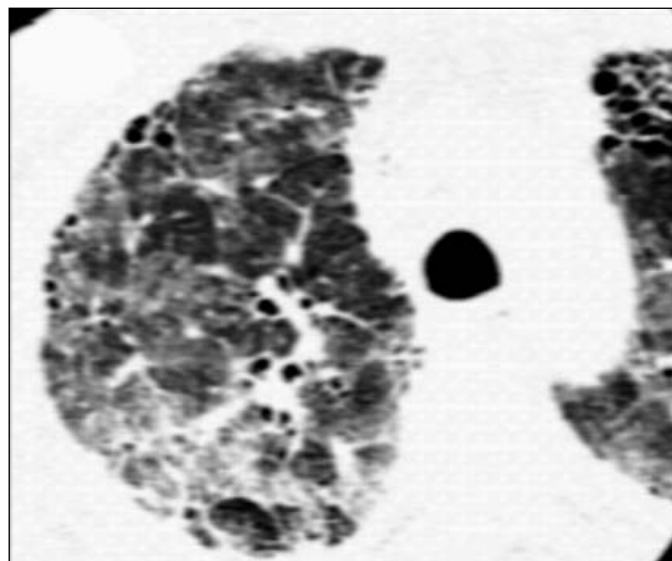
La TCAR muestra imágenes en vidrio deslustrado, con o sin áreas de consolidación, sobre imágenes reticulares bibasales subpleurales, bronquiectasias de tracción y panalización, hallazgos característicos

**Tabla 3**

Criterios de agudización de FPI

1. Diagnóstico previo o concurrente de FPI
2. Empeoramiento inexplicable o aparición de disnea en menos de 30 días
3. Imágenes en TCAR de vidrio deslustrado, con o sin áreas de consolidación, sobre imágenes bibasales y subpleurales de retículo, bronquiectasias de tracción y panalización (cambios de NIU)
4. Ausencia de infección en aspirado traqueal o LBA
5. Exclusión de otras posibles causas:
  - Insuficiencia cardíaca izquierda
  - Tromboembolismo pulmonar
  - Causa identificable de daño pulmonar agudo

Los pacientes con empeoramiento de causa no conocida que no cumplen los cinco criterios por falta de datos se deben clasificar como "sospecha de agudización".  
 IMC: índice de masa corporal; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.



**Figura 1.** TCAR típica de exacerbación de FPI. Patrón de vidrio deslustrado con áreas de consolidación. Patrón subyacente con reticulación subpleural, bronquiectasias de tracción y panalización.

de la FPI subyacente. La distribución de las nuevas lesiones puede ser periférica, multifocal o difusa (fig. 1).

**Criterios histológicos**

La lesión característica es el DAD sobre cambios de neumonía intersticial usual (NIU), sustrato histológico de la FPI. En algunas ocasiones, la biopsia ha demostrado cambios de neumonía organizada sin evidencia de DAD, con focos extensos de fibroblastos<sup>23</sup>.

**Tratamiento**

El tratamiento de las exacerbaciones son los corticoides a altas dosis, aunque ningún estudio consistente ha probado su eficacia hasta el momento. El tratamiento ensayado con ciclosporina A no ha demostrado ningún beneficio. Recientemente, algunos ensayos clínicos con nuevos fármacos para la FPI sugieren un posible papel beneficioso en las agudizaciones de las sustancias antifibróticas y anticoagulantes estudiadas<sup>24,25</sup>.

**Agudización de ETC**

Las EPID que se asocian a las ETC tienen el sustrato histológico de NIU o NINE, aunque con un deterioro más lento y una menor agresividad clínica que las formas idiopáticas. Sin embargo, existen casos de agudización independientemente de la enfermedad de base. En ocasiones, la exacerbación es el inicio de las manifestaciones pulmonares de la ETC<sup>5</sup>.

### Criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio

La agudización se caracteriza por la aparición de disnea, tos y nuevas imágenes de vidrio deslustrado con o sin áreas de consolidación en la TCAR, todo ello sobre distintos patrones histológicos subyacentes (sobre todo NIU, pero también NINE, neumonía organizada, etc.). Como en la FPI, el tiempo desde el inicio de los síntomas es variable, pero habitualmente inferior a 30 días, con una media entre 10 y 14 días según las series. La ETC de base no parece ser un factor de predicción de agudización, ya que se han dado casos en prácticamente todas estas enfermedades.

La exacerbación suele presentarse con niveles de hipoxemia importantes, en su mayoría con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ . En el LBA se ha descrito un predominio neutrofílico, en ausencia de flora patógena<sup>5,6</sup>.

### Criterios histológicos

Un DAD con engrosamiento de septos alveolares, aparición de membranas hialinas y eosinofílicas, e hiperplasia de neumocitos<sup>22</sup>.

### Tratamiento

No hay consenso para el tratamiento en estos casos, pero los corticoides a altas dosis con bolos de ciclofosfamida por vía intravenosa constituyen la terapia habitual en todas las series publicadas. Las medidas de soporte vital y ventilación mecánica, invasiva o no, suelen ser necesarias<sup>5,6</sup>.

### Pronóstico

Las distintas series apuntan a una mortalidad muy elevada (40-50%). Aunque no hay suficientes datos para poder afirmarlo de forma contundente, parece que la agudización sin patología pulmonar previa tiene mejor pronóstico, con tasas de supervivencia muy superiores.

### Exacerbación de otras neumopatías intersticiales idiopáticas (NII)

Dentro de las NII que pueden sufrir exacerbaciones destaca la NINE, con apenas diferencias en cuanto a clínica, radiología y sustrato histológico respecto a las de ETC o FPI. Lo más destacable del escaso número de casos publicados es la aparición de la exacerbación tras realizar una biopsia quirúrgica. La celularidad del LBA en el episodio agudo es de predominio linfocitario, a diferencia de las exacerbaciones de FPI y ETC, que son de predominio neutrofílico. La exacerbación de NINE suele tener mejor pronóstico, con una supervivencia que puede superar el 50% de los casos<sup>5</sup>.

### Hipertensión pulmonar en FPI y EPID asociada a ETC

La HP es una grave complicación en la evolución de la EPID, aún poco estudiada en comparación con otras causas de HP. La HP se define como el incremento anómalo de la presión de la arteria pulmonar. Por consenso, se considera que existe HP cuando la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) es igual o superior a 25 mmHg en reposo, o a 30 mmHg durante el ejercicio. Puede presentarse en distintos procesos clínicos que, de acuerdo con la clasificación actual, se agrupan en cinco clases o categorías. La HP asociada a EPID se incluye en la categoría III<sup>12</sup>.

Mientras que las neumopatías intersticiales tienen habitualmente una pobre respuesta al tratamiento, la terapéutica de la HP ha tenido un importante desarrollo en los últimos años. Por ello, es clave reconocer esta complicación así como el peso que tiene en el contexto clínico del paciente para poder instaurar un tratamiento específico que mejore el pronóstico globalmente.

### Patogenia

La HP se ha considerado una complicación secundaria a factores derivados de la destrucción parenquimatosa (hipoxia, fibrosis e in-

flamación perivascular y obstrucción vascular por mecanismos trombóticos o por retracción del parénquima) que produciría vasoconstricción y remodelado. Sin embargo, la HP se puede encontrar en ausencia de hipoxia, lo que sugiere la existencia de algún mecanismo patogénico diferencial para la HP de EPID. Varios factores podrían jugar un importante papel en la patogenia de ambas entidades. La endotelina I, el vasoconstrictor pulmonar más potente y también factor de crecimiento para células endoteliales y miofibroblastos, aumenta sus concentraciones plasmáticas en casos de HP idiopática, esclerodermia, sarcoidosis y FPI con o sin HP. Otros factores implicados son el déficit de glutatión, el factor transformador de crecimiento beta-1 ( $\text{TGF-}\beta_1$ ), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento de tejido conjuntivo (CTGF)<sup>8</sup>.

### Epidemiología

Como ya se ha dicho anteriormente, las EPID son un grupo heterogéneo de enfermedades, por lo que la prevalencia de HP varía de unas a otras.

### FPI

La prevalencia de HP en FPI varía mucho en los diferentes estudios publicados, con cifras que oscilan desde el 30 hasta el 85% si se determina inmediatamente antes del trasplante pulmonar<sup>26</sup>.

Lo que está fuera de toda duda es que la aparición de HP incrementa el riesgo de mortalidad de FPI, conlleva una menor capacidad de esfuerzo y condiciona la necesidad de oxígeno suplementario<sup>27</sup>. Los datos son discordantes en cuanto a la relación de la HP con los valores de DLCO, y tampoco se ha encontrado asociación con los parámetros volumétricos pulmonares<sup>28</sup>.

### Sarcoidosis

Los estudios de prevalencia de HP en la sarcoidosis muestran también resultados variables, desde el 5,7% en cualquier estadio de la enfermedad hasta el 73,8% de los pacientes en lista de espera de trasplante. En estos casos, la HP se asoció a la necesidad de aporte suplementario de oxígeno y a una mayor mortalidad en la lista de espera, pero no a parámetros funcionales ni al tratamiento esteroideo<sup>29</sup>.

### EPID asociada a ETC

La esclerodermia es la entidad que con más frecuencia se asocia a HP, con mayor frecuencia en la forma limitada a la piel que en la sistémica. Varios estudios han encontrado una prevalencia similar de HP, en torno al 20%. Ésta se puede encontrar en ausencia de patrón restrictivo, pero en los casos en los que existe restricción, la evolución es independiente de los valores espirométricos. La supervivencia a 3 años de los pacientes con HP es inferior al 50%.

Hay pocos datos en la bibliografía respecto a HP asociada a otras ETC, pero la prevalencia parece ser mucho menor, con cifras del 8% en lupus eritematoso sistémico, 3% en artritis reumatoide y 1% en el síndrome de Sjögren<sup>30,31</sup>.

### Histiocitosis X o de células de Langerhans

En estadios avanzados de histiocitosis de células de Langerhans, la prevalencia de HP es muy alta, entre el 72,5 y el 100%, y más grave que en otras enfermedades pulmonares terminales. No obstante, también se pueden encontrar valores muy elevados de HP en fases tempranas de la enfermedad sin relación con los parámetros funcionales<sup>32</sup>.

### Diagnóstico

Tanto la EPID como la HP se manifiestan con una clínica muy similar, por lo que esta última suele infradiagnosticarse. Se debe sospechar en aquellos pacientes en los que la gravedad de la sintomato-

logía es desproporcionada al daño parenquimatoso, en especial si cursa con dolor torácico o síncope.

La radiografía de tórax puede mostrar un aumento del tamaño de las arterias pulmonares junto con atenuación de la trama vascular periférica y cardiomegalia a expensas del ventrículo derecho. La TC puede mostrar los mismos hallazgos, siendo característico el aumento del diámetro de la arteria pulmonar en relación con la aorta. Tampoco los parámetros funcionales predicen la HP en EPID, si bien se encuentra una modesta asociación con DLCO inferior al 30%. La hipoxemia y la limitación al esfuerzo pueden ser útiles de forma complementaria a otras pruebas<sup>33</sup>.

La ETT resulta esencial como método de cribado al ser una prueba rápida, inocua y ampliamente disponible, pero el diagnóstico definitivo de HP debe confirmarse mediante CCD, que es el patrón diagnóstico de referencia (*gold standard*). En los pacientes con HP asociada a enfermedad respiratoria (categoría III), el CCD no es estrictamente necesario salvo que se estime una presión sistólica arterial pulmonar por ETT desproporcionadamente elevada (> 55 mmHg) en relación con la gravedad de la enfermedad respiratoria, y se considere que la HP puede constituir un proceso concomitante potencialmente tributario de tratamiento específico, como podría ser el caso en las EPID<sup>12</sup>.

### Tratamiento

No existe una actitud terapéutica definitiva para la HP en EPID. Los estudios realizados en su mayoría cuentan con un escaso número de pacientes y con resultados no concluyentes.

En primer lugar, se debe tratar la enfermedad de base, aunque la terapia habitual basada en la combinación de corticoides e inmunosupresores no ha demostrado un beneficio sustancial en la mayoría de las EPID.

El aporte de oxígeno suplementario de forma continua debe proporcionarse si la PaO<sub>2</sub> en reposo es menor de 55 mmHg; se administrarán diuréticos si hay signos de insuficiencia cardíaca derecha, aunque manejados con prudencia para no disminuir la precarga y, con ello, el gasto cardíaco.

En cuanto a la anticoagulación, los pacientes con HP en EPID presentan un riesgo alto de trombosis y embolismo porque tienen un flujo pulmonar lento, cavidades derechas dilatadas, estasis venosa y una vida generalmente sedentaria. Sin embargo, la indicación de anticoagular sólo se contempla en las formas de HP idiopática y en las formas asociadas<sup>12</sup>; en el caso de EPID idiopáticas, la anticoagulación estaría indicada ante HP muy grave con disfunción cardíaca derecha. En las demás situaciones, el beneficio-riesgo debe valorarse de forma individualizada para cada paciente<sup>34</sup>.

Los vasodilatadores pulmonares han demostrado mejorar la clase funcional, especialmente en la HP idiopática, además de tener un efecto antifibrótico, por lo que cabría esperar su utilidad en EPID. Sin embargo, los estudios al respecto, realizados con un número de pacientes muy reducido y de forma no controlada, no han demostrado una mejoría relevante en la evolución de la enfermedad. Su utilización en pacientes con EPID podría alterar la relación ventilación/perfusión y, con ello, agravar la hipoxemia. En general, se puede utilizar estos fármacos si el paciente permanece en estadio funcional III o IV tras un correcto tratamiento de su enfermedad de base, especialmente si la HP es desproporcionadamente grave para el daño intersticial<sup>34</sup>.

### Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil)

Algunos estudios realizados con pacientes con HP asociada a EPID tratados con sildenafil obtienen una mejoría de los parámetros hemodinámicos. En la sarcoidosis, el sildenafil descendió la PAP, las resistencias vasculares pulmonares y mejoró el gasto cardíaco. Sin embargo, no hubo cambios en el test de 6MM<sup>35</sup>, en contraposición con la HP de FPI<sup>36</sup>.

### Inhibidores del receptor de la endotelina

Existen todavía pocos datos concluyentes en la bibliografía sobre la recomendación de tratamiento con bosentán en pacientes con HP en EPID. El estudio BUILD-1, un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de pacientes con FPI sin HP grave tratados frente a placebo, no demostró un incremento de la distancia recorrida en el test de 6MM, aunque sí una tendencia a mejorar la progresión de la enfermedad, el tiempo hasta el fallecimiento y la calidad de vida. En este momento se está llevando a cabo el ensayo BUILD-3 que pretende completar estos hallazgos. En general, el fármaco es bien tolerado, y la alteración en las pruebas de función hepática es el efecto adverso más habitual<sup>37</sup>.

### Análogos de las prostaglandinas

El epoprostenol intravenoso produce una vasodilatación del lecho vascular pulmonar disminuyendo la PAP y aumentando el gasto cardíaco, pero empeora la hipoxemia por alteración de la relación ventilación/perfusión.

### Trasplante pulmonar

Debe considerarse esta posibilidad en pacientes con HP moderada-grave por EPID que no respondan al tratamiento. En pacientes con HP moderada, el trasplante puede ser de uno o los dos pulmones, ya que se obtienen resultados similares. Algunos autores mantienen que no hay diferencias significativas en cuanto a la supervivencia respecto a pacientes con EPID cuya PAP sea normal<sup>38</sup>; sin embargo, el análisis de 830 pacientes trasplantados por FPI mostró que la HP era un factor de riesgo de mortalidad a los 90 días del trasplante unipulmonar<sup>39</sup>. En cuanto a pacientes con EPID y HP grave, no hay estudios que avalen si deben someterse a trasplante uni o bipulmonar, o si la elección inicial debería ser el trasplante cardiopulmonar<sup>34</sup>.

En conclusión, determinados parámetros clínicos, funcionales y radiológicos pueden ayudar a establecer una estimación pronóstica de pacientes con EPID. En general, ante la ausencia de tratamiento efectivo o progresión de la enfermedad cabe plantear la posibilidad del trasplante pulmonar, remitiendo a los posibles candidatos precozmente para evitar en lo posible el fallecimiento en la lista de espera.

La exacerbación aguda es una situación clínica de aparición imprevisible en algunas EPID que ensombrece claramente el pronóstico de la enfermedad. Aunque puede ser difícil de identificar, los cambios clínicos y los nuevos hallazgos en la TCAR tienen una especial importancia en la sospecha diagnóstica.

La HP es una complicación frecuente en las neumopatías intersticiales independientemente del grado de afectación funcional. Se desconoce todavía si su patogenia está ligada exclusivamente a la desestructuración del parénquima o si existen otros factores que contribuyen a su desarrollo. En ausencia de tratamiento satisfactorio para muchas EPID, y considerando la repercusión que la HP tiene en el pronóstico de estas enfermedades, el tratamiento específico con vasomoduladores parece ser una alternativa prometedora para mejorar la evolución de estos pacientes.

### Bibliografía

1. 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.
2. Demetds M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J*. 2001;18(Suppl 32):S2-16.
3. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Grupo de Investigación en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Área de Técnicas y Trasplante. SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:580-600.
4. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:636-43.
5. Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Diffuse alveolar damage. Uncommon manifestation in patients with connective tissue diseases. *Chest*. 2006;130:553-8.

6. Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 132:214-20.
7. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:285-92.
8. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2008;31:1357-67.
9. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:705-11.
10. Wells AU, Hogaboam CM. Update on diffuse parenchymal lung disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:655-60.
11. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. 63, 2008, *Thorax*. 2008;63(Suppl V): V1-58.
12. Barberá JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Arch Bronconeumol*. 2008;44:87-99.
13. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 2006;130:227-37.
14. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655-66.
15. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2008;133:455-60.
16. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curran-Everett D, King TE Jr, et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2004;125:2169-74.
17. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2229-42.
18. Williams TJ, Wilson JW. Challenges in pulmonary fibrosis: 7-Novel therapies and lung transplantation. *Thorax*. 2008;63:277-84.
19. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest*. 2009;135:442-7.
20. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update. A consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:745-55.
21. Schachna L, Medsger TA, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3954-61.
22. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J*. 2003;22:821-6.
23. Chung A, Muller NL, Silva CI, Wright JL. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:277-84.
24. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J*. 2006;27:143-50.
25. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128:1475-82.
26. Nathan S, Noble PW, Tudor M. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. Connecting the dots. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:875-80.
27. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett D, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129:746-52.
28. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131:650-6.
29. Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2006;129:1246-52.
30. Trad S, Amoura Z, Beiglmann C, Haroche J, Costedoat N, Boutinle TH, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2006;54:184-91.
31. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:151-7.
32. Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocci M, Trouc F, et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation*. 2006;81:746-50.
33. Polomis D, Runo JR, Meyer KC. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:462-9.
34. Ryu JH, McGoon MD. Pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. 2007, UpToDate.
35. Milman N, Burton CM, Iversen M, Videbaek R, Jensen CV, Carlsen J. Pulmonary hypertension in end-stage pulmonary sarcoidosis: therapeutic effect of sildenafil? *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:329-34.
36. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131:897-9.
37. King TE, Behr J, Brown K, Du Bois RM, Lancaster L, De Andrade JA, et al. BUILD-1: A randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:75-81.
38. Fitton TP, Kosowski TR, Barreiro CJ, Chan V, Patel ND, Borja MC, et al. Impact of secondary pulmonary hypertension on lung transplant outcome. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1254-9.
39. Whelan TP, Dunitz JM, Kelly RF, Edwards LB, Herrington CS, Hertz MI, et al. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1269-74.