

FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

CONSIDERACIONES HISTÓRICAS



La *fibrosis pulmonar idiopática* es una enfermedad de causa desconocida, progresiva y mortal.

La *primera* descripción detallada de esta patología^(1,2,3) se atribuye a *Hamman y Rich* durante la década de 1930.

Con anterioridad, se publicaron en lengua alemana diversos hallazgos en autopsias de pacientes fallecidos por patología pulmonar. Las descripciones anatómicas y patológicas eran concordantes con lo que años más tarde se denominaría *fibrosis pulmonar idiopática*.

En 1872 *von Buhl* describió una enfermedad pulmonar con neumonía, degeneración y descamación tanto de los alveolos como del epitelio bronquial. Los hallazgos histológicos en la autopsia mostraban infiltración de células con forma de huso o estrella (fibroblastos) que

conformaban el nuevo tejido conectivo. *Von Buhl* denominó a la enfermedad *neumonía intersticial crónica*, arguyendo que la causa era la tuberculosis o la sífilis.

En 1898, *Rindfleisch* publicó las observaciones hechas en la autopsia de un clérigo que había fallecido con 40 años tras una enfermedad pulmonar que evolucionó rápidamente a partir de una clínica inicial de tos y disnea hasta un *fallo pulmonar irreversible*. En el informe de la autopsia, *Rindfleisch* describió una hipertrofia del ventrículo derecho, rigidez y disminución del tamaño del pulmón, sin adhesiones pleurales. En el intersticio pulmonar describió la presencia de tejido fibroso formado por células redondeadas (fibroblastos), y numerosos espacios císticos, junto a una capa de tejido epitelial que cubría los conductos aéreos de menor calibre (bronquiolos). *Rindfleisch* denominó la entidad clínico-patológica como *cirrosis quística pulmonar*.

En 1907, *Sandoz* llevó a cabo las autopsias de dos niñas, hermanas gemelas, fallecidas tras una enfermedad pulmonar de rápida progresión, cuyas manifestaciones clínicas fueron tos seca y disnea. En una de las hermanas, los síntomas iniciales debutaron antes de cumplir 2 años. En ambas, la autopsia reveló hipertrofia ventricular derecha, rigidez y disminución (en relación a su edad) del tamaño pulmonar, engrosamiento de los bronquiolos por desarrollo de tejido intersticial, sin adhesiones pleurales. *Sandoz* describió sus hallazgos con el sintagma *bronquiectasia fetal*. Se la considera la primera descripción de *fibrosis pulmonar idiopática* (o *familiar*).

En 1912, *von Hansemann* revisó la terminología usada en las descripciones de la literatura referidas a un conjunto de hallazgos histológicos similares. Propuso el sintagma *linfangitis reticular pulmonar*. Cuando se observaba la presencia de tuberculosis, *von Hansemann* consideraba, con acierto, que se trataba de cuadros clínicos coincidentes aunque disimilares.

Estos fueron los antecedentes más reseñables publicados en lengua alemana.

En la literatura científica anglosajona, la primera descripción fue publicada por Hamman y Rich en el año 1933. A ésta le siguieron otras publicaciones en 1935 y 1944 ^(2, 3). Fue la primera vez que se describió la entidad clínica y patológica con detalle. Denominaron a la enfermedad subyacente a los hallazgos post-mortem *fibrosis pulmonar intersticial difusa aguda*. Caracterizaron su clínica: disnea extrema, cianosis y tos seca. La muerte solía sobrevenir al cabo de entre 1 y 24 meses tras la aparición de los síntomas. Los hallazgos histológicos incluían: edema alveolar, infiltración de hematíes (solo ocasionalmente, también de leucocitos y *eosinófilos*), formación de membrana hialina, y desarrollo de tejido fibroso en el intersticio pulmonar. En algunas ocasiones se observa en las autopsias necrosis del saco alveolar y del epitelio bronquial.

A partir de la detallada descripción de *Hamman* y *Rich* aumentó el número de publicaciones (*Eder* ^[4] en 1945; *Potter* y *Gerber* ^[5] en 1948). Estas descripciones confirmaron que la forma *crónica* de la enfermedad es *más común* que la forma *aguda*.

Entre los años 1944 y 1952 hubo 14 publicaciones de *fibrosis pulmonar idiopática*, la mayoría eran casos clínicos aislados o que afectaban a un muy reducido número de pacientes ⁽⁶⁾.

En 1954, *Vanek* publicó 16 casos, introduciendo la expresión *neumonía intersticial no-purulenta*. Otras publicaciones reseñables, por la detallada descripción clínica y los hallazgos patológicos fueron las siguientes: *Rubin* y *Lubliner* (15 casos); *Scadding* (13 casos); *Furstenberg* (10 casos); *Herbert* (12 casos); y *Livingston* (45 casos).

Entre 1951 y 1962 se publicaron 100 casos confirmados por hallazgos histológicos ⁽⁷⁾. Las descripciones procedían de países tan distintos como Checoslovaquia, Reino Unido, Italia, Australia y varias naciones de Sudamérica. Ello confirmaba que se trataba de una enfermedad de *distribución mundial*.

Con el creciente número de descripciones se fue definiendo y perfeccionando la clínica de la enfermedad. El patrón clásico consistía en

disnea progresiva, tos, cianosis, emaciación, y *acropaquia* (o hipocratismo digital) Aunque no siempre, también se observaban en algunos pacientes: inflamación de los tobillos, neumotórax espontáneo e *hiperglobulinemia*. En todos los casos, el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono alveolar se veía dificultado por el engrosamiento de las paredes del alveolo que, de manera fisiológica tiene un grosor cincuenta veces más fino que una hoja de papel. Se había definido un conjunto de signos y síntomas que posibilitaban un diagnóstico diferencial muy fiable.

Se observó, así mismo, que la progresión de la enfermedad tenía una relación inversa a la edad del paciente: en los jóvenes la enfermedad progresaba más rápidamente que en pacientes de más de 50 años de edad.

En un principio, el diagnóstico de la enfermedad (en sus distintas denominaciones) solo se podía confirmar post-mortem. A partir de mediados de la década de 1950 la toracotomía permitía un diagnóstico *in-vivo*.

La fibrosis pulmonar idiopática en niños es muy rara. Una de las primeras descripciones de la enfermedad en niños fue publicada por Levinsky en 1953. Vanek publicó otros diez casos en niños de edades entre 2 y 15 años.

La causa o factores desencadenantes de la *fibrosis pulmonar idiopática* no se conocen. Los autores de la primera descripción en lengua inglesa de la enfermedad (*Hamman y Rich*) mencionaron como posibles desencadenantes de la degeneración pulmonar: neumonía por influenza, sustancias irritantes, reacción de hipersensibilidad, factores hereditarios, exposición ocupacional a *noxas*; así como una enfermedad autoinmune.

Hasta el desarrollo de los medicamentos pirfenidona y, más recientemente *nintedanib*, el tratamiento estaba basado casi exclusivamente en los glucocorticoides por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Sin embargo los resultados solo a base de corticoides es muy limitado ^(8, 9, 10).

Pirfenidona (*Esbriet*®) reduce la proliferación de fibroblastos mediante el efecto inhibitorio de la síntesis del colágeno. Más precisamente, la *pirfenidona* inhibe la síntesis del TGFβ (*Transforming Growth Factor β*), un mediador que controla múltiples funciones celulares, entre ellas la proliferación y diferenciación de los fibroblastos. Además, inhibe la síntesis del *Factor de Necrosis Tumoral* (TNFα, acrónimo de su denominación en inglés).

Nintedanib (*Ofev*®) inhibe diversas enzimas del grupo de las tirosina-quinasas (como se infiere del sufijo *-nib*). De modo más específico, Nintedanib inhibe: PDGFR (*Platelet-Derived Growth Factor Receptor*), VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*), y FGFR (*Fibroblast Growth Factor Receptor*). La activación de estos receptores es necesaria para que tenga lugar la fibrosis pulmonar.

Un aspecto que generó confusión desde los primeros años del siglo XX fue la semántica. La terminología usada fue muy variada: *neumonía productiva*, *cirrosis pulmonar*, *colapso pulmonar por induración*, *neumonía intersticial*, *pleuritis peri-vascular fibrosa*, *linfangitis nodular*, *fibrosis intersticial aguda difusa*, *alveolitis fibrosante*; y algún otro.

El sintagma *fibrosis pulmonar idiopática* ha sido finalmente la descripción aceptada, si bien durante algún tiempo esta terminología solo se usaba en Estados Unidos, mientras en el ámbito europeo se prefería el de *alveolitis fibrosante criptogénica*.

Bibliografía.-

- 1.- Hamman L., Rich AR. Clinical pathologic conference. *Int Clin* 1933; **1**: 196-231
- 2.- Hamman L., Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935; **51**: 154-163.
- 3.- Hamman L., Rich AR. Acute diffuse interstitial fibrosis of lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1944; **74**: 177-212.
- 4.- Eder H., et al. Report of a case of acute interstitial fibrosis of the lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1945; **76**: 163-171.

- 5.- Potter BP., Gerber IE. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Arch Intern Med 1948; **82**: 113-124.
- 6.- Rubin EH. Lubliner R. The Hamman-Rich síndrome: review of the literature and analysis of 15 cases Medicine (Baltimore) 1957; **36**: 397-463.
- 7.- Livingstone JL., *et al.* Diffuse interstitial pulmonary fibrosis: a clinical, radiological, and pathological study base on 45 patients. QJ Med 1964; **33**: 71-103.
- 8.- Austrian R., *et al.* Clinical and physiological features of some types of pulmonary diseases with impairment of alveolar-capillary diffusion. The syndrome of "alveolar-capillary block". Am. J. Med. 1951; **11**: 667-685.
- 9.- Cox TR, Kohl JM. Diffuse fibrosing interstitial pneumonitis (interstitial fibrosis of the lung). Am J Clin Pathol 1952; **22**: 770-776.
- 10.- Callahan WP., *et al.* Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Arch Intern Med 1952; **90**: 468-475.

Zaragoza, a 14 de mayo de 2019

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Zaragoza