



Avances clínicos en el diagnóstico de la neumopatía intersticial asociada a enfermedades reumáticas

Dr. Miguel Ángel Álvarez Guerrero*

RESUMEN

En el último siglo hemos experimentado avances importantes en la clasificación, diagnóstico y entendimiento de la patogenia de la enfermedad pulmonar intersticial. Los avances tecnológicos, en particular las pruebas fisiológicas, estudios de imagen, lavado broncoalveolar, biopsia quirúrgica y la evaluación histopatológica, han mejorado nuestra comprensión de esas entidades. Este artículo destaca algunos de los avances y cambios en la práctica clínica que tienen relevancia en las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a enfermedades reumáticas.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar intersticial, enfermedades reumáticas, diagnóstico.

ABSTRACT

In the last century a significant progress has been made to classify, diagnose and understand the pathogenesis of interstitial pneumopathies. Technological advancement, in particular physiologic tests, imagery studies, bronchoalveolar lavage, surgical biopsy and histopathology evaluation have improved our knowledge about these conditions. This paper highlights some of these advancements that have changed the clinical practice of interstitial pneumopathies associated with rheumatic diseases.

Key words: Interstitial lung diseases, rheumatic diseases, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales, son un grupo diverso de enfermedades pulmonares clasificadas juntas, dada su similitud clínica, radiográfica, fisiológica, o histopatológica.¹

El parénquima pulmonar incluye al epitelio alveolar pulmonar, endotelio capilar y el espacio entre esas dos estructuras, junto con los tejidos dentro de los septos, incluyendo los tejidos perivascular y perilinfático. Mas centralmente, incluye los tejidos peribronquiolares y peribronquiales.

Se han usado muchos términos para denominar al gran grupo de enfermedades que afectan primariamente al parénquima pulmonar de manera difusa. Actualmente se prefiere el término enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa (EPPD), en lugar de términos como enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad pulmonar difusa,² debido a que las características patológicas de esas enfermedades, aunque se originan en el intersticio, regularmente incluyen estructuras que incluyen el espacio alveolar, vías aéreas pequeñas, vasos, y hasta la pleura.³

En el abordaje del paciente con EPPD, el médico se confronta con un grupo heterogéneo de enfermedades que incluyen, por lo menos 150 distintas entidades clínicas. Dada la extensión de los posibles diagnósticos diferenciales involucrados, habitualmente es útil categorizar a las EPPD en 7 grupos principales: latrogénica o inducida por fármacos, he-

* Residente de segundo año de la Especialidad de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

reditarias, idiopáticas, ocupacionales o ambientales, enfermedades granulomatosas, entidades raras específicas, y las asociadas a enfermedades del tejido conectivo.³

Progresión histórica de la clasificación de las EPPD

Las EPPD han sido reconocidas desde 1892, cuando Osler 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 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 describieron la primera clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas en la que incluyeron 5 entidades anatomopatológicas: neumonía intersticial usual (NIU), bronquiolitis obliterante asociada a enfermedad intersticial (BOAEI), neumonía intersticial descamativa (NID), neumonía intersticial linfocítica (NIL), y neumonía intersticial de células gigantes (NICG). 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 (NID) se consideró la forma inflamatoria de la fibrosis pulmonar idiopática, y la neumonía intersticial usual (NIU), 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 (BOAEI) pasó a denominarse bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO), y la neumonía intersticial de células gigantes se ha definido como una forma específica de neumoconiosis ocasionada por la exposición a metales duros.

En 1994, Katzenstein y Fiorelli introdujeron el término neumonía intersticial no específica (NINE), en el que se incluyeron las enfermedades intersticiales cuyas características histológicas diferían de los otros tipos de neumopatías intersticiales idiopáticas conocidas. 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 clínico-patológicas de las neumonías intersticiales idiopáticas. En la nueva clasificación se incluyeron 7 entidades clínico-patológicas (*Cuadro I*).⁴

Los aspectos más relevantes de la nueva clasificación de la ATS/ERS son: a) la fibrosis pulmonar idiopática se define como una EPPD caracterizada por el cuadro histológico de la neumonía intersticial usual; b) introducción de nuevas entidades clínico-patológicas, como neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica y bronquiolitis respiratoria asociada a EPPD, y c) sustitución del término bronquiolitis obliterante con neumonía organizada por el de neumonía organizada criptogénica (*Figura 1*).

Asociación de neumopatía intersticial y enfermedades reumáticas

Se calcula que el 15% de los pacientes con enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas (EPPD) tienen una enfermedad del tejido conectivo (ETC) subyacente.⁵

Las EPPD han emergido como una causa mayor de muerte en las enfermedades del tejido conectivo. En el caso particular de la esclerodermia, a partir del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han disminuido las muertes por crisis renal, la enfermedad pulmonar (incluyendo la neumopatía intersticial y la enfermedad vascular) actualmente es la causa más frecuente de

Cuadro I. Clasificación clínico-patológica de las neumonías intersticiales.

Entidad clínica	Patrón histopatológico
Fibrosis pulmonar idiopática	Neumonitis intersticial usual (NIU)
Neumonía intersticial no específica	Neumonía intersticial no específica (NINE)
Neumonía organizada criptogénica	Neumonía organizada (NOC)
Neumonía intersticial descamativa	Neumonía intersticial descamativa (NID)
Neumopatía intersticial con bronquiolitis	Bronquiolitis respiratoria (BR)
Neumonía intersticial aguda	Daño alveolar difuso (DAD)
Neumonía intersticial linfoide	Neumonía intersticial linfoide (NIL)

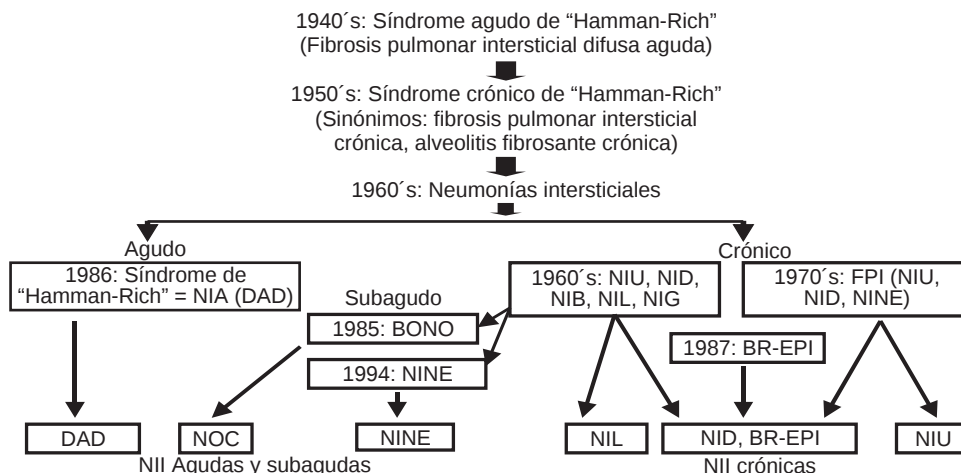


Figura 1. Progresión histórica de la clasificación de las EPPD y la clasificación clínico-patológica de las EPPD, las abreviaturas se detallan en el texto previo.

muerte, esto sucede de manera similar en el caso de la polimiositis/dermatomiositis y la enfermedad mixta del tejido conectivo.⁶

Las enfermedades del tejido conectivo que con mayor frecuencia presentan EPPD a lo largo de su evolución incluyen al lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, esclerodermia, polimiositis/dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo y espondilitis anquilosante.⁷

Historia clínica y exploración física

La mayoría de los pacientes presentan disnea de esfuerzos de inicio insidioso y tos seca de aproximadamente 6 meses de duración.

La gravedad de los síntomas es muy variable, debido a los efectos confusores que impone la limitación debido a la enfermedad sistémica, de manera que, las correlaciones entre la gravedad de los síntomas, y el grado de daño en la función respiratoria generalmente son débiles. Esto es particularmente cierto para el caso de la disnea de esfuerzo, la cual puede estar ausente a pesar de haber índices de función pulmonar moderadamente alterados, pero a veces está presente sin evidencia clínica de fibrosis pulmonar o enfermedad vascular pulmonar.

La tos se reporta con menor frecuencia, y debería plantear la posibilidad de reflujo grave o síndrome de Sjögren secundario. Por el contrario la tos es el síntoma más frecuente en el síndrome de Sjögren, debido a la afección traqueobronquial.⁸

El dolor de tipo pleurítico es una manifestación inicial frecuente en pacientes con AR y LEG.

En la exploración, los hallazgos más frecuentes son los estertores crepitantes, bilaterales de predominio basal y la taquipnea.

La cianosis y los datos de insuficiencia cardíaca, se ven en casos con enfermedad avanzada. La evidencia clínica de hipertensión pulmonar, por sí misma, no discrimina entre enfermedad vascular pulmonar aislada (especialmente en esclerodermia y LEG), y la secundaria a enfermedad pulmonar intersticial.

Un curso acelerado de la enfermedad, semejante a la neumonía intersticial aguda, con patrón histológico de daño alveolar difuso, se puede ver con más frecuencia en el caso de la PM/DM, pero también puede verse en AR y ocasionalmente en esclerodermia.

Sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico

Actualmente, la biopsia pulmonar quirúrgica, abierta o por toracoscopia, es el estándar de oro para el diagnóstico específico para la mayoría de las enfermedades pulmonares parenquimatosas, tal es el caso de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y las asociadas a enfermedades del tejido conectivo.

El grupo de Raghu, realizó un estudio prospectivo para evaluar por primera vez, la sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico y radiográfico, tanto de la fibrosis pulmonar intersticial (FPI), como de otras enfermedades pulmonares intersticiales, comparado con el diagnóstico histopatológico en 59 pacientes consecutivos, enviados a un centro de tercer nivel con amplia experiencia en este tipo de patologías. El diagnóstico clínico fue hecho por un solo médico experto, el diagnóstico radiográfico, fue hecho, de manera independiente por un radiólogo de tórax. Todos los pacientes fueron sometidos a biopsia pulmonar quirúrgica. La sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico para las neumopatías intersticiales distintas a FPI fue de 88.8% y 40%, y para el caso de la FPI la sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico fue de 62 y 97% respectivamente.²⁶

Valor de la capilaroscopia en la evaluación de la neumopatía en esclerodermia

Entre las diferentes pruebas para evaluar la disfunción vascular en esclerodermia, la capilaroscopia ocupa un lugar importante, es un método no invasivo y de bajo costo. Mariq, y colegas sistematizaron el estudio de la capilaroscopia y nombraron como "patrón SD" a las alteraciones típicamente observadas en esclerodermia, dermatomiositis, y EMTTC, que es: dilatación capilar asociada con áreas avasculares y pérdida de la organización capilar normal. El patrón SD tiene una prevalencia de 83-97% en pacientes con esclerodermia.

El grupo de Bredemeier, llevó a cabo un estudio prospectivo para caracterizar las manifestaciones clínicas asociadas con las alteraciones capilaroscópicas y para definir el valor de la capilaroscopia para predecir la presencia y actividad de la neumopatía en esclerodermia. Se evaluaron 91 pacientes con esclerodermia, se les realizó entrevista, examen físico, capilaroscopia microscópica de las uñas, serología, pruebas de función pulmonar, tránsito esofágico, ecocardiograma Doppler, y tomografía axial computarizada de alta resolución. La actividad de la enfermedad pulmonar se determinó mediante la observación de opacidades en vidrio despulido en la tomografía pulmonar de alta resolución. La afección capilar se evaluó mediante la escala avascular, se consideró como alteración grave una escala de > de 1 (promedio de 1 megacapilar por dedo). Se encontró que, los pacientes con escalas cutáneas más altas, duración más prolongada de la enfermedad, signos de isquemia periférica, disfunción esofágica, anticuerpos antitopoisomerasa 1, y opacidades en vidrio despulido, tenían las escalas avasculares más altas ($p < 0.05$, para todas las pruebas). La asociación entre las opacidades en vidrio despulido y escalas avasculares más altas fue particularmente fuerte en los pacientes que tenían enfermedad de menos de 5 años de evolución. Entre esos pacientes, las opacidades en vidrio despulido estuvieron presentes en 4 de 19 pacientes con graves alteraciones capilaroscópicas, pero no se encontraron en todos los pacientes con alteraciones capilaroscópicas leves o ausentes ($n = 8$, $p < 0.001$).¹⁰

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Telerradiografía de tórax

La radiografía de tórax es el estudio más frecuentemente realizado en los servicios de radiología, constituyendo el 40% de todos los estudios aproximadamente.¹¹

El abordaje diagnóstico radiográfico de las enfermedades pulmonares se basó clásicamente en la radiografía de tórax. Sigue sin ser superada en relación al costo, dosis de radiación, disponibilidad, y sencillez para realizarla. Sin embargo, tiene limitaciones sustanciales: es normal en 10-15% de pacientes sintomáticos con enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa, puede imitar enfermedades intersticiales en pacientes con diferentes lesiones pulmonares (por ejemplo, enfisema paraseptal, y enfermedad de vías respiratorias pequeñas), y es frecuentemente inespecífica.¹²

Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR)

La aparición de la TAC en 1970 facilitó una mayor diferenciación y contraste de los tejidos, así como una nueva dimensión axial, mejorando el conocimiento de las relaciones anatómicas básicas y constituyendo una valiosa herramienta en la evaluación de la enfermedad pulmonar. No obstante, un espesor de corte de 1 cm era insuficiente para obtener un buen detalle anatómico para valorar enfermedades parenquimatosas difusas pulmonares.

Posteriormente, la introducción en 1982 de técnicas de colimación fina (1-1.5 mm), reconstruyendo la imagen con algoritmo de alta frecuencia, ha eliminado el artificio de volumen parcial, a la par que ha permitido definir mejor las interfases, facilitando la visualización en el parénquima pulmonar de estructuras tan finas como los septos interlobares. Esta técnica, que se conoce como de alta resolución, está encaminada al estudio de las enfermedades parenquimatosas difusas.

El papel de la TACAR en la evaluación de pacientes con sospecha de EPPD está bien definido. Éste es: a) detectar cambios iniciales no visibles en la radiografía de tórax; b) aumentar la confianza en el diagnóstico sin tener que recurrir a la biopsia; c) determinar la actividad y el pronóstico de la enfermedad; d) valorar la respuesta al tratamiento, y e) servir de guía a la biopsia.

Muchos estudios han demostrado que la TACAR es más sensible que la radiografía de tórax para detectar EPPD. La TACAR tiene una sensibilidad del 95% comparada con el 80% de la radiografía convencional de tórax.¹³

Los patrones tomográficos descritos son: a) opacidades nodulares; b) opacidades lineares y reticulares; c) lesiones quísticas; d) consolidación; y e) opacidades en vidrio despulido. Este último patrón se define como la atenuación difusa pulmonar, con preservación de los márgenes vasculares y bronquiales, y en diversos estudios ha mostrado correlacionarse

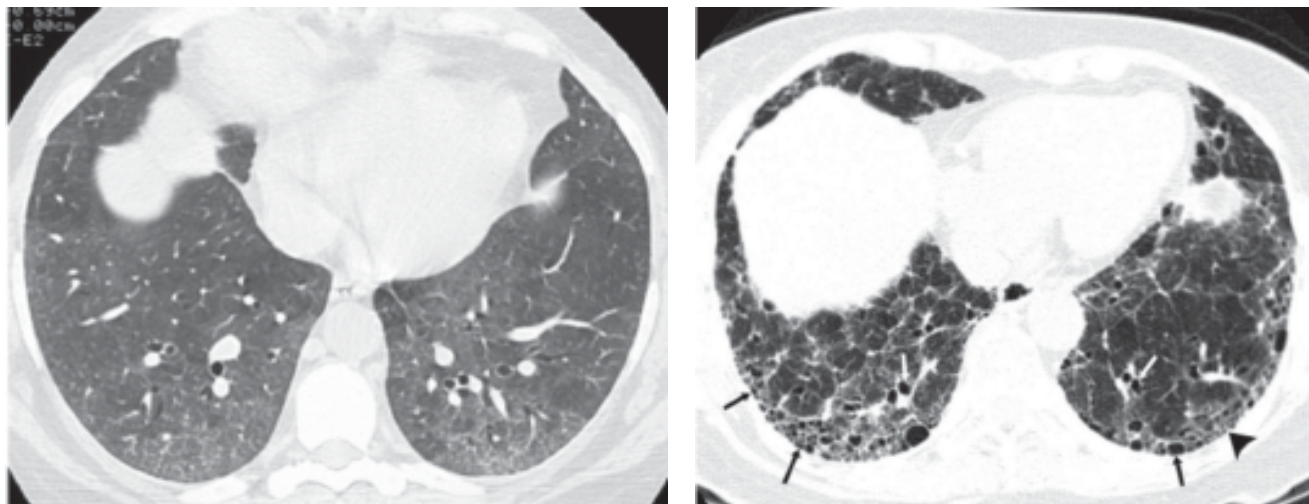


Figura 2. Tomografía de alta resolución en el diagnóstico de neumopatía intersticial.

Imagen izquierda, demuestra imagen en vidrio despulido en una paciente de 42 años con esclerodermia, imagen derecha muestra características típicas de NIU en una mujer de 72 años, la TC en los lóbulos inferiores demuestra panalización subpleural (flechas negras) y patrón reticular (punta de flecha). La dilatación bronquial se debe a bronquiectasias de tracción.

con áreas de inflamación activa en las muestras histológicas.

TACAR en el diagnóstico de EPPD: Variación inter-observador.

La TACAR es el avance más importante, en lo que se refiere al diagnóstico de las EPPD, en las últimas dos décadas.

La evaluación de la TACAR como un estudio diagnóstico, se ha centrado sobre su precisión diagnóstica. Un aspecto de la TACAR que no ha sido completamente evaluada es la variación del observador en el contexto de la enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa (EPPD), particularmente entre radiólogos de centros regionales.

Aziz y colegas, diseñaron un estudio para medir la variación interobservador entre radiólogos de tórax en el diagnóstico de EPPD usando TACAR. Once radiólogos de tórax revisaron imágenes en TACAR de 131 pacientes con EPPD de un hospital de referencia de tercer nivel ($n = 66$) y centros de enseñanza regionales ($n = 65$). El acuerdo entre el observador sobre el primer diagnóstico que eligió fue moderado para la cohorte completa ($\kappa = 0.48$), y fue más alto en los casos de centros regionales ($\kappa = 0.60$) que para los casos del centro de referencia de tercer nivel ($\kappa = 0.34$). El 62% de los casos de los centros regionales de enseñanza se diagnosticaron con alto

nivel de confianza y buen acuerdo interobservador ($\kappa = 0.77$). La neumonía intersticial no específica (NINE) fue el diagnóstico con más desacuerdos (55%). Los autores concluyen que cuando se considera el diagnóstico de NINE, es conveniente la referencia a un panel de expertos.¹⁴

Características tomográficas de la neumopatía asociada a esclerodermia: comparación con FPI y NINE

Hasta fecha reciente, se creía que en los pacientes con esclerodermia, la fibrosis pulmonar era indistinguible de la FPI.

Las características tomográficas de FPI y NINE, se han investigado extensamente, y actualmente se ha establecido que la NINE se caracteriza por fibrosis más fina y una proporción más alta de opacidades en vidrio despulido. Desai y colegas evaluaron retrospectivamente los patrones tomográficos de la neumopatía en pacientes con esclerodermia y los compararon con los hallazgos tomográficos de los pacientes con FPI y NINE demostradas por biopsia. En el análisis de regresión logística, no hubo diferencias en las características tomográficas de los pacientes con esclerodermia y aquellos con NINE idiopática, después de ajustar por edad, extensión de la enfermedad, y porcentaje del predicho de la capacidad vital forzada y la capacidad de difusión de monóxido de carbono.¹⁵

¿El hallazgo de neumonitis intersticial permite evitar la biopsia pulmonar?

Es poco lo que se sabe acerca de la práctica actual de los neumólogos que atienden pacientes con EPPD, y en particular, sobre la frecuencia con la que recurren al diagnóstico histopatológico.

Diette y colegas, llevaron a cabo una encuesta a neumólogos, con dos objetivos primarios: primero, evaluar el conocimiento y práctica de neumólogos estadounidenses con respecto a la aceptabilidad de los resultados de la TACAR en lugar de la biopsia en FPI y otras EPPD, y segundo, examinar el conocimiento de las guías publicadas y la congruencia de su práctica con esas guías. Así, les preguntaron a neumólogos, miembros del American College of Chest Physicians, si la TACAR podría reemplazar a la biopsia pulmonar en el diagnóstico de 16 EPPD. Las respuestas se examinaron a la luz de la evidencia publicada, guías prácticas, y ciertos parámetros prácticos. Respondieron 230 médicos de 437 elegibles (52.6%). Sesenta y siete por ciento (67%) de ellos aceptaron el diagnóstico tomográfico de FPI/NIU a pesar de saber que las guías recomiendan un diagnóstico histológico. Sólo el 13.5% aceptan el diagnóstico tomográfico de la NINE. En este estudio, los autores muestran que la mayoría de los neumólogos estadounidenses encuestados, no consideran los resultados de la TACAR en EPPD, lo suficientemente específicos, aun en el escenario clínico apropiado, como para evitar la biopsia quirúrgica o transbronquial, a excepción del caso del diagnóstico de FPI/NIU.¹⁶

Pruebas de función pulmonar para el diagnóstico de EPPD

El diagnóstico de EPPD habitualmente se basa en datos clínicos, radiológicos e histológicos, se pueden necesitar procedimientos invasivos, si bien las pruebas de función pulmonar pueden ayudar en la evaluación y manejo de esos pacientes.¹⁷

En teoría, varios mecanismos, como la pérdida de volumen pulmonar, disminución en la distensibilidad alveolar y/o en el tamaño alveolar, y aumento en la superficie de tensión debido a alteraciones en el surfactante pulmonar, pueden afectar la mecánica pulmonar en las EPPD. Consecuentemente, las EPPD se asocian con contracción de la curva volumen-presión, reduciendo los volúmenes pulmonares y distensibilidad pulmonar.¹⁸

La reducción de la distensibilidad del parénquima pulmonar, determina volúmenes tidal pequeños, y mantener una ventilación adecuada, exige un aumento de la frecuencia respiratoria.

Valor de la espirometría en pacientes con EPPD

El patrón restrictivo es una alteración funcional típica en pacientes con EPPD, pero no siempre está presente, especialmente en la etapa más temprana de la enfermedad. La mayor reducción de la capacidad vital (CV, % del predicho) que la capacidad pulmonar total (CPT, % del predicho) es considerada como un patrón típico en los pacientes con EPPD.

En un estudio retrospectivo realizado para explorar el valor diagnóstico de la espirometría en la detección de un patrón restrictivo asociado a EPPD, Boros y colegas, analizaron a 1,173 pacientes con diagnóstico de diferentes enfermedades pulmonares intersticiales investigadas en un periodo de 5 años. Encontraron que, el valor medio de la CPT expresada como % del predicho fue significativamente menor que la CV en todos los pacientes (93 vs 98% del predicho) ($p < 0.001$). La frecuencia de la CPT alterada (disminuida) fue también mayor que la disminución en la CV (22 vs 17%). Los autores sugieren que la medición única de la CPT debería ser parte de la evaluación funcional de los pacientes con EPPD, independientemente de si está o no está presente un patrón restrictivo en la espirometría.¹⁹

Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco)

La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco), típicamente está reducida en las EPPD, y representa el estudio funcional respiratorio simple más sensible. La reducción de los volúmenes pulmonares y la deficiente distribución del gas inspirado, puede contribuir a la disminución de la DLco en los pacientes con EPPD. La disminución de la DLco, predice la desaturación durante el ejercicio, a pesar de que se demuestra sólo una modesta correlación con los volúmenes pulmonares.

La capacidad pulmonar para la difusión del monóxido de carbono (DLco) estima la cantidad de gas que pasa a través de los pulmones y es una herramienta valiosa en la evaluación de las neumopatías. De acuerdo con el modelo de Roughton y Forster (descrito en 1957), la DLco está determinada por los siguientes factores: el paso del monóxido de carbono (CO) a través de la membrana alveolocapilar; la transferencia del CO al interior del plasma y eritrocitos; y el índice de reacción para la unión del CO a la hemoglobina.^{20,21}

Prueba de caminata de 6 minutos (C6min)

La prueba de caminata de 6 minutos se usa frecuentemente para evaluar a los pacientes con neumopa-



tías crónicas, enfermedades cardíacas y enfermedades neuromusculares. Es un instrumento de evaluación rápida y de bajo costo, por lo que está al alcance de cualquier paciente, aun para aquellos que no pueden ser sometidos a una prueba de esfuerzo, aunque en ningún momento sustituye dicha prueba en sí misma.

Permite evaluar cuatro aspectos importantes: la tolerancia al ejercicio o grado de discapacidad del paciente, la necesidad de oxígeno suplementario en actividad, la respuesta a un tratamiento médico, quirúrgico o de rehabilitación y trasplante pulmonar.

La C6min, se ha aplicado desde 1968 como un excelente predictor de la morbilidad en sujetos neumopatas (inicialmente en pacientes con EPOC). Actualmente se utiliza en la mayoría de los programas de rehabilitación pulmonar y en general en neumología para evaluar el estado funcional, respuesta a intervenciones o simplemente para evaluar la historia natural de la discapacidad.²² Se ha demostrado que tiene valor pronóstico en la evaluación de EPPD.²³

Marcadores séricos de EPPD asociados a ETC

Diversos investigadores han demostrado marcada hiperplasia de las células epiteliales tipo II en pacientes con EPPD, lo cual puede contribuir a la patogénesis de la fibrosis pulmonar mediante la secreción de citocinas fibrogénicas y factores de crecimiento. Se ha investigado si los productos de las células epiteliales alveolares tipo II, podrían funcionar como marcadores específicos de las enfermedades pulmonares intersticiales.²⁴

Actualmente se han encontrado diversas proteínas, componentes del surfactante pulmonar, tal es el caso de la proteína surfactante D, proteína surfactante A, KL-6 y la proteína quimioatrayente de monocitos 1, en niveles elevados en pacientes con enfermedades reumáticas como el caso de la esclerodermia y las miopatías inflamatorias, quienes presentan manifestaciones tempranas de neumopatía intersticial, su determinación aún no está disponible en la práctica clínica, sin embargo, pueden ser marcadores séricos tempranos de EPPD en un futuro.²⁵⁻³⁰

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE EPPD

Lavado broncoalveolar (LBA)

El LBA, proporciona un medio seguro y generalmente bien tolerado de recoger secreciones que cubren las superficies bronquial y el epitelio alveolar, aunque

esas secreciones son diluidas por la solución salina que se utiliza para el lavado, los factores técnicos también pueden afectar el perfil celular y acelular.³¹

Durante las pasadas 3 décadas, cuando el LBA se ha aplicado a la evaluación clínica de pacientes con varias formas de EPPD, su potencial diagnóstico ha sido complicado por su carencia de especificidad.

El aumento en el porcentaje de linfocitos, neutrófilos o eosinófilos indican una alteración de las poblaciones celulares del tracto respiratorio, resultado de una enfermedad pulmonar, pero no indican un diagnóstico específico *per se*.

En 1990, el LBA fue usado por primera vez para evaluar la presencia de inflamación en el alvéolo y su asociación con cambios en la función pulmonar en el seguimiento de pacientes con enfermedad intersticial asociada a esclerodermia.

El grupo de Witt, realizó un estudio prospectivo para identificar el valor pronóstico del análisis del líquido del LBA en neumopatía asociada a esclerodermia que denominaron alveolitis fibrosante. Incluyeron a 73 pacientes consecutivos, siguieron prospectivamente a 49 pacientes, 26 pacientes con hallazgos patológicos en el LBA y 23 con resultado normal y los siguieron durante dos años con revaloraciones anuales. A nivel basal, 51 pacientes (70%) mostraron signos radiológicos de fibrosis y/o alveolitis mediante TAC y la DLCO estaba disminuida en 47 pacientes (64%). Treinta y cinco pacientes tenían LBA con hallazgos patológicos (48%). La cuenta diferencial incluyó granulocitosis en 18, linfocitosis en 12, y un componente mixto en 5 pacientes. Durante el seguimiento, la progresión de la alveolitis medida por disminución de la DLCO se observó únicamente en los pacientes con granulocitosis en el LBA. Por el contrario, los pacientes con linfocitosis o celularidad normal tuvieron una función pulmonar estable durante el periodo de seguimiento.³²

Otros autores, como el grupo de Veeraraghavan, no encontraron diferencias en el conteo celular cuando compararon pacientes con NIU con pacientes con NINE, sugiriendo la carencia de valor pronóstico del LBA.³³

Los hallazgos del LBA, deberían interpretarse en el contexto de la presentación clínica y radiológica, especialmente de la TACAR.

A pesar de que varios investigadores han mostrado el hecho de que no parece ser útil para monitorizar la actividad de la enfermedad, puede ser útil para investigar complicaciones de las EPPD, tales como infecciones, reacciones farmacológicas, hemorragia, o exacerbación de la enfermedad.

Además, se requieren técnicas estandarizadas y personal entrenado para interpretar los resultados del LBA.

Biopsia pulmonar transbronquial (BPTB)

La biopsia transbronquial es un procedimiento invasivo donde el sangrado es la complicación más frecuente (< 3 %) y el neumotórax no es una complicación frecuente.³⁴

La BPTB se recomienda para excluir enfermedades tales como la sarcoidosis, carcinoma linfagítico e infección por ejemplo, pero no para el diagnóstico de enfermedades como FPI o neumonitis asociada a enfermedades del tejido conectivo. Aunque recientemente, se ha sugerido que puede ser útil para el diagnóstico de NIU.³⁵

Biopsia pulmonar quirúrgica (BPQ)

Es el estándar de oro para el diagnóstico de las EPPD, donde es vital un diagnóstico preciso antes de instalar un régimen de tratamiento y emitir un pronóstico. Frecuentemente los métodos de diagnóstico no invasivos son imprecisos, y es entonces donde la biopsia pulmonar es esencial. A pesar de ello, con frecuencia se evita realizar la biopsia por la creencia de que conlleva un riesgo elevado de morbilidad.

Daniil y colegas, investigaron de manera retrospectiva el efecto sobre la función pulmonar en 116 pacientes, 35 se sometieron a biopsia pulmonar abierta, 33 a biopsia por toracoscopia videoasistida, y 48 sin biopsia y no encontraron diferencias significativas en las pruebas de función pulmonar entre los tres grupos.³⁶ Por otro lado, Caples y colegas, encontraron una mortalidad del 20% después de realizar biopsia quirúrgica a pacientes con artritis reumatoide para el estudio de EPPD, en una serie retrospectiva de 100 pacientes, a quienes se les realizó biopsia pulmonar quirúrgica en un periodo de 24 años, de cualquier forma, los autores creen que la mortalidad se relacionó más a la neumopatía subyacente y/o la exacerbación para la cual fueron evaluados.³⁷

Variabilidad entre patólogos en el diagnóstico histológico de las EPPD

Debido a la similitud de las manifestaciones de diferentes EPPD, en muchos casos el cuadro histológico es primordial en el diagnóstico y, por tanto, en el pronóstico y tratamiento de estas enfermedades.

Sánchez-Varilla y colegas investigaron la concordancia histopatológica diagnóstica, entre diferentes grupos de patólogos, en la valoración de EPPD's. Se estudiaron las biopsias de 33 pacientes con EPPD no infecciosa ni tumoral, las cuales fueron valoradas por 2 grupos de patólogos: uno especializado

en este tipo de enfermedades, y el otro grupo de patólogos generales. Al confrontar posteriormente los resultados, observaron que en los informes histológicos había una discordancia en el diagnóstico de 10 de los 33 casos estudiados (30.3%), 9 de ellos en el grupo de las 22 neumonías intersticiales idiopáticas (40.9%) y un caso en el grupo de las 3 EPPD de causas conocidas o asociadas.³⁸ Resultados similares han sido reportados por otros investigadores.^{39,40}

En general el grupo de las EPPD, es el que puede plantear más problemas en el diagnóstico histológico de las biopsias pulmonares. En las EPPD, al igual que en otras enfermedades no frecuentes, es imprescindible que, en los hospitales donde se estudia a estos enfermos, haya especialistas dedicados a este tipo de enfermedades.

Sin duda, uno de los hallazgos más notables en las últimas décadas es el reconocimiento de que en la mayoría de los casos el patrón histopatológico de neumopatía asociada y enfermedades reumáticas es el patrón de neumonía intersticial no específica (NINE), ello parece explicar el mejor pronóstico de estos pacientes cuando se les compara con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI),⁴¹ desafortunadamente, el tratamiento de estos pacientes, hasta el momento actual no ofrece grandes beneficios a corto y largo plazo, aunque parece dar mejores resultados cuando se establece un diagnóstico temprano y específico.

CONCLUSIONES

Las enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas, pueden estar asociadas a diferentes enfermedades del tejido conectivo, como en el caso de la esclerodermia, la polimiositis/dermatomiositis, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y lupus eritematoso generalizado. Han emergido como una causa principal de muerte, especialmente en el caso de la esclerodermia.

La evaluación de esta complicación debe incluir una alta sospecha clínica, estudios de imagen como la TACAR, estudios funcionales pulmonares, y en muchos casos de biopsia pulmonar. Los marcadores séricos de estas enfermedades parecen tener un lugar como método no invasivo, especialmente en el caso de KL-6, aunque no está disponible en la práctica clínica actual. El papel del LBA sigue siendo controvertido por sus múltiples limitaciones para su realización e interpretación adecuadas.

Un conocimiento reciente ha sido el reconocimiento del patrón histológico más frecuente, como lo es la NINE, lo cual explica el mejor pronóstico de estos pacientes cuando se les compara con aquellos con FPI.

BIBLIOGRAFÍA

- King TE. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 268-279.
- Cushley M, Davidson, du Bois R, Flower C, Greening A, Ibrahim N, Johnston I, Mitchel D, Pickering A, Gibson J, Egan J. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999; 54: S1-S30.
- Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 409-419.
- Xaubet A. Consideraciones sobre la nueva clasificación de las neuropatías intersticiales difusas. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(10): 389-395.
- Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 549-559.
- Wells AU. Lung disease in association with connective tissue diseases. *Eur Respir Mon* 2000; 14: 137-164.
- Kim EA, Soo Lee K, Johkoh T, Sung Kim T, Young Suh G, Jung Kwon O, Han J. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *RadioGraphics* 2002; 22: S151-S165.
- Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, Soom Kim D, Handa T, Izumi T, Mishima M. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632-638.
- Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease. *Chest* 1999; 116: 1168-1174.
- Bredemeier M, Machado XR, Gatz CK, Gregório V, Paim LE, Furlan AF, Hennemann E, Vasconcelos M, Fontoura M, de Campos DH, Tavares JC. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004; 31: 286-94.
- Domingo ML, De Gregorio MA. Nuevas fronteras en el diagnóstico por imagen en neumología. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 233-241.
- Pipavath S, Godwin JD. Imaging of interstitial lung disease. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 589-599.
- Zompatori M, Bnà C, Poletti V, Spaggiari E, Ormitti F, Calabró E, Tognini G, Sverzellati N. Diagnostic imaging of diffuse infiltrative disease of the lung. *Respiration* 2004; 71: 4-19.
- Aziz ZA, Wells AU, Hansell DM, Bain GA, Copley SJ, Desai SR, Ellis SM, Gleeson FV, Grubnic S, Nicholson AG, Padley SPG, Pointon KS, Reynolds JH, Robertson RJH, Rubens MB. HRCT diagnosis of diffuse parenchymal lung disease: inter-observer variation. *Thorax* 2004; 59: 506-511.
- Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NSL, Nicholson AG, Colby TV, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004; 232: 560-567.
- Diette GB, Scaterige JC, Haponik EF, Merriman B, Fishman EK. Do high-resolution ct findings of usual interstitial pneumonitis obviate lung biopsy? *Respiration* 2005; 72: 134-141.
- Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration* 2004; 71: 209-213.
- Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 315-321.
- Boros PW, Franczuk M, Wesolowski. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. *Respiration* 2004; 71: 374-379.
- Gibson GJ. Interstitial lung diseases: pathophysiology and respiratory function. *Eur Respir Mon* 2000; 14: 15-28.
- Van der Lee I, Zanen P, Grutters JC, Snijder RJ, van der Bosch JMM. Diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in patients with diffuse parenchymal lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 129: 378-383.
- Luna PE, Domínguez FME, Rodríguez PA, Gómez HJ. Estandarización de la prueba de caminata de 6 minutos en sujetos mexicanos sanos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2000; 13: 205-210.
- Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, Murria S, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch JP, Martinez FJ. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1084-1090.
- Highland KB, Silver RM. New developments in scleroderma interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 737-745.
- Ihn H, Asano Y, Kubo M, Yamane K, Jinnin M, Yazawa N, Fujimoto M, Tamaki. Clinical significance of serum surfactant protein D (SP-D) in patients with polymyositis/dermatomyositis: correlation with interstitial lung disease. *Rheumatology* 2002; 41: 1268-1272.
- Ishii H, Mukae H, Kadota J, Kaida H, Nagata T, Abe K, Matsukura S, Kohno S. High serum concentrations of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2003; 58: 52-57.
- Vesel YR, Vargová V, Ravelli A, Massa M, Oleksak E, Dálterio R, Martini A, De Benedetti. Serum level of KL-6 as a marker of interstitial lung disease in patients with juvenile systemic sclerosis. *J Rheumatology* 2004; 31: 795-800.
- Suga M, Iyonaga K, Ichihara H, Saita N, Yamasaki H, Ando M. Clinical significance of MCP-1 levels in BALF and serum in patients with interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 1999; 14: 376-382.
- Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, Hiwada K, Kohno N. Comparative study of KL-6, surfactant protein-a, surfactant protein-d, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 378-381.
- Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1112-20.
- Meyer KC. The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 637-649.
- Witt C, Borges AC, John M, Fietze I, Baumann, Krause A. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 635-640.
- Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV, Haslam PL, Renzoni EA, du Bois RM. *Eur Respir J* 2003; 22: 239-244.
- Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung disease. *Respiration* 2004; 71: 107-119.
- Berbesu EA, Katzenstein ALA, Snow JL, Zisman DA. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest* 2006; 129: 1126-1131.



36. Daniil Z, Gilchrist FC, Marciniak SJ, Pantelidis P, Goldstraw P, Pastorino U, du Bois. The effect of lung biopsy on lung function in diffuse lung disease. *Eur Respir J* 2000; 16: 67-73.
37. Caples SM, Utz JP, Allen MS, Ryu JH. Thoracic surgical procedures in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2136-2141.
38. Sánchez-Varilla JM, Recio-Gallardo S, Benítez-Moya JM, Almadana-Pacheco V, Peña JB, Martínez-Puentes V. Variabilidad entre patólogos en el diagnóstico histológico de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 566-568.
39. Lettieri CJ, Veerappan GR, Parker JM, Franks TJ, Hayden D, Travis WT, Shorr AF. Discordance between general and pulmonary pathologist in the diagnosis of interstitial lung disease. *Respiratory Medicine* 2005; 99: 1425-1430.
40. Nicholson AG, Addis BJ, Bharucha H, Clelland CA, Corrin B, Gibbs AR, Hasleton PS, Kerr KM, Ibrahim NBN, Stewart S, Wallace WAH, Wells AU. Inter-observer variation between pathologist in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax* 2004; 59: 500-505.
41. Martínez FJ. Idiopathic interstitial pneumonias. usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 81-95.

Correspondencia:

Dr. Miguel Ángel Álvarez Guerrero
Vasco de Quiroga Núm. 15, Delegación
Tlalpan, 14000 México, D.F.
Tel. 54 87 09 00 extensión 2603
E-mail: mikeloalvarezg@yahoo.com