

Neumonías Intersticiales Idiopáticas: criterios para el Diagnóstico de la Fibrosis Pulmonar Idiopática

JOSÉ LUIS LLORENTE FERNÁNDEZ
AMAYA URRUTIA GAJATE

Servicio de Neumología
Hospital Universitario Cruces. Baracaldo

e-mail: jllofer@yahoo.es

RESUMEN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la más frecuente y de peor pronóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), no disponiéndose en la actualidad de un tratamiento eficaz para la misma. Su diagnóstico es de gran importancia pues permite aplicar el tratamiento más adecuado, dirigir precozmente a los pacientes hacia el trasplante pulmonar, si es el caso, y establecer un pronóstico. El diagnóstico en la actualidad es multidisciplinar a través de la colaboración de neumólogos, radiólogos y patólogos y queda establecido si se cumplen los criterios: 1) exclusión de otras causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial y 2) se observa un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) y/o en el examen histológico de la muestra de biopsia quirúrgica de pulmón (BQP). Sin embargo, la BQP no es necesaria para establecer el diagnóstico si la imagen de la TACAR muestra un patrón de NIU.

Palabras clave: Diagnóstico fibrosis pulmonar idiopática. Neumonías intersticiales idiopáticas.

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes (más de 200 en la actualidad) agrupados bajo la misma denominación según la presencia de unos rasgos clínicos (disnea como síntoma predominante), radiológicos (infiltrados pulmonares difusos), fisiológicos (alteración prefe-

rente del intercambio gaseoso) y patológicos (alteración preferente de los tejidos de soporte pulmonar) comunes. El intersticio, anatómicamente, es la parte de la estructura alveolar limitada por las membranas basales epitelial alveolar y endotelial vascular y está formado por componentes del tejido conectivo (colágeno, fibras elásticas, proteoglicanos y fibronectina), células mesenquimales (fibroblastos, pericitos y células de músculo liso) y células inflamatorias y efectoras inmunes (monocitos/macrófago y linfocitos). El

término "intersticial" se aplicó inicialmente porque estas enfermedades se asociaban a un engrosamiento del *septum* alveolar pero resulta equívoco, pues las alteraciones de estos desordenes no quedan circunscritas al intersticio alveolar, sino que también se ven envueltas las células epiteliales y endoteliales y en muchas ocasiones las vías aéreas, arterias y venas. Las EPID se han clasificado en varias categorías, siendo una de ellas la NII que son entidades clínico-patológicas suficientemente diferentes las unas de las otras como para ser designadas como enfermedades diferentes, y como grupo pueden distinguirse de otras EPID por métodos clínicos, incluyendo la historia, examen físico, radiología de tórax, estudios de laboratorio y patología¹.

La American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) en un consenso multidisciplinar internacional para la clasificación de las neumonías intersticiales¹ propusieron una nueva clasificación de las NII basada en un juego de patrones histológicos que prueban la base para un diagnóstico final clínico-radiológico-patológico y bajo la denominación de NII incluyeron la FPI, neumonía intersticial no específica (NINE), Neumonía organizada criptogénica (NOC), neumonía intersticial aguda (NIA), neumonía intersticial linfocítica (NIL), neumonía intersticial descamativa (NID), y bronquiolitis respiratoria enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI), siete entidades de las cuales la FPI es la más frecuente, aconteciendo en el 50 a 60% de los casos diagnosticados, y la de peor pronóstico, con una supervivencia media estimada que oscila entre 3 a 5 años después del diagnóstico, sin que se disponga en la actualidad, para la misma, de un tratamiento eficaz, siendo el trasplante de pulmón el único tratamiento que aumenta la supervivencia^{1,2}. La FPI es una enfermedad poco frecuente, estimándose una prevalencia e incidencia de 13-20 casos por 100.000 personas y 4,5 y 16,3 casos por 100.000 personas/año respectivamente, siendo algo más frecuente en hombres que en mujeres (H/M: 1,5-1,7/1). No se conoce si la prevalencia e incidencia se ven influidas por factores geográficos, étnicos, culturales o raciales^{2,3}.

La historia natural de la FPI es variable, pudiendo presentar una evolución estable, un lento y progresivo deterioro, o una rápida progresión de la enfermedad, así como presen-

tar episodios agudos en pacientes con una evolución estable o lentamente progresiva, lo que sugiere la posible existencia de distintos fenotipos, pudiendo los mismos, tener importantes implicaciones pronósticas, terapéuticas y en la realización de ensayos clínicos².

Características clínico-radiológico-patológicas de la FPI

La FPI se ha definido como una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica de causa no conocida, que ocurre principalmente en adultos de más de 50 años, limitada a los pulmones y asociada con un patrón histopatológico, radiológico o ambos de neumonía intersticial Usual (NIU)². El cuadro clínico se caracteriza por un comienzo insidioso y progresivo con disnea de esfuerzo y tos improductiva de más de 6 meses de evolución, auscultación de crepitantes inspiratorios en el tórax, acropaquia (25-50%) y sin afectación extrapulmonar, en un adulto mayor de 50 años y fumador habitual de cigarrillos.

Desde el punto de vista radiológico es característico en la TACAR el patrón de NIU, cuyos criterios son la presencia de opacidades reticulares, panal de abeja con o sin bronquiectasias de tracción, distribución subpleural con predominio basal, y ausencia de rasgos no consistentes con NIU (ejemplo: nódulos, placas pleurales, condensaciones, etc.)¹.

Los principales rasgos histopatológicos son los que definen el patrón de NIU, siendo característica la heterogeneidad espacial. A bajo aumento se observa una alteración parcheada no uniforme del pulmón, alternando zonas de pulmón normal y anormal sin transición, estando juntas unas a otras. Hay pues distorsión de la arquitectura (combinación de áreas de panal de abeja y cicatriz que sustituyen a los alveolos normales), y heterogeneidad temporal (coinciden áreas de enfermedad activa representadas por el foco fibroblasto y áreas de fibrosis, cicatriz y panal de abeja que indican enfermedad acontecida en el pasado)^{1,4}.

Diagnóstico de la FPI

El diagnóstico de la FPI es importante ya que permite asegurar un tratamiento adecuado, establecer un pronóstico, referir precozmente a los pacientes a trasplante pulmonar y evaluar la eficacia de tratamientos en ensayos clínicos.

El consenso internacional de ATS/ERS del año 2000⁴, sobre el diagnóstico y tratamiento de la FPI, expresó que su diagnóstico definitivo requería una BQP mostrando un patrón NIU y los siguientes tres criterios: 1) Exclusión de otras causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial; 2) pruebas de función pulmonar anormales que incluyan evidencia de restricción o empeoramiento del intercambio gaseoso o ambos, con descenso de la DLco (capacidad de difusión para el monóxido de carbono) en reposo o con el ejercicio; 3) anomalías radiológicas (Rx de tórax o TACAR) consistentes con el diagnóstico⁴.

El mencionado consenso⁴ declaró que alcanzar un correcto diagnóstico es un proceso dinámico y multidisciplinar, ya que el diagnóstico final debe establecerse sólo después de que el neumólogo, radiólogo y patólogo hayan revisado todos los datos clínicos, radiológicos y patológicos del paciente³. Esto supuso un cambio radical, ya que históricamente el examen histopatológico de una muestra de biopsia pulmonar se había visto como el "patrón oro" del diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial pues probaba la predicción más segura de la historia natural y el

curso del tratamiento de la enfermedad. Tras el consenso ATS/ERS, el diagnóstico final sólo debe realizarse una vez considerados todos los datos clínicos, radiológicos e histopatológicos, para alcanzar así el diagnóstico clínico-radiológico-patológico que es el actual "patrón oro" (Tablas I y II), y se resalta que la seguridad de un diagnóstico de FPI incrementa con la discusión multidisciplinar^{1,5}.

Tabla I. Diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas

El diagnóstico sólo puede establecerse después de que el **neumólogo, radiólogo y patólogo** han revisado todos los datos clínicos, radiológicos y patológicos obtenidos del paciente.

Clinica + Radiología + Histopatología

Es un proceso dinámico y multidisciplinar

American Thoracic Society/European Respiratory Society
Am J Crit Care Med Vol 165 :277-304, 2002.

Tabla II. Diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas

1º Antes : **Histopatología biopsia de pulmón**
(gold standard)

2º Ahora: **Clinica + Radiología + Histopatología**

↓
Diagnóstico clínico-radiológico-patológico
(gold standard actual)

El valor de la TACAR en el diagnóstico de la FPI

La TACAR ha resultado ser el avance técnico-diagnóstico más importante en las EPID en las dos últimas décadas. Ha mostrado una mayor sensibilidad y especificidad que la radiografía de tórax y puede identificar la EPID que resulta indetectable por ésta. El tejido pulmonar tiene una forma limitada y predecible de respuesta a la agresión. Por ello una variedad de enfermedades puede llevar a similares alteraciones en la anatomía pulmonar y unas imágenes radiológicas similares. Es el patrón y distribución de los hallazgos pulmonares los que sugieren un diagnóstico específico, resultando la TACAR muy útil al permitir estrechar el diagnóstico diferencial y su importancia resaltada por el hecho de no existir un test diagnóstico patrón-oro para las EPID. Adicionalmente, la TACAR permite predecir el grado de empeoramiento funcional y el pronóstico de la enfermedad. Resulta claro, según las pruebas existentes en la actualidad, el valor de la TACAR en el diagnóstico de la FPI.

La FPI se caracteriza por el patrón radiológico de NIU. En este sentido se debe señalar que las imágenes consideradas

en la TACAR como típicas (patrón NIU) son muy seguras de la presencia del patrón NIU en el estudio histológico de la muestra obtenida mediante la BQP, bien por toracoscopia video-asistida (VAT) o abierta de pulmón (AP), como se ha demostrado en diversos estudios con una especificidad del 90-97% (Tabla III); de tal forma que las imágenes observadas en la TACAR y consideradas como típicas de FPI por un experimentado radiólogo, permiten establecer el diagnóstico con seguridad, siendo su valor predictivo positivo (VPP) del 96%⁶⁻¹⁰.

La alta calidad de las pruebas existentes sobre la especificidad de la TACAR (90-97%) para el reconocimiento del patrón histopatológico NIU, hace que no resulte necesaria la BQP para establecer el diagnóstico de FPI². Sin embargo, debe recordarse que un patrón NIU radiológico o histopatológico no es 100% específico de FPI, ya que se pueden observar en otros procesos como las enfermedades del colágeno, asbestosis, neumonitis por hipersensibilidad, la secundaria a fármacos o la sarcoidosis, por lo cual para poder establecer el carácter idiopático de la enfermedad resulta necesario realizar una cuidadosa evaluación clínica que excluya las posibilidades mencionadas².

De esta forma, la detección de un patrón NIU en la TACAR en un paciente con una historia clínica característica con

exclusión de otras causas que lo justifiquen, permite establecer el diagnóstico de FPI con seguridad y sin precisar realizar una BQP² (Tabla IV). La TACAR ha reducido por ello la necesidad de realizar la BQP con finalidad diagnóstica, siendo especialmente útil en situaciones en las que existe comorbilidad que puede incrementar significativamente la morbilidad y mortalidad del procedimiento. Además, el patrón observado en la TACAR puede orientar sobre el pronóstico, ya que la observación de un patrón NIU definitivo se ha

Tabla III. Correlación entre radiología e histología

PATRÓN NIU TACAR ↔ PATRÓN NIU HISTOLÓGICO

El patrón NIU sobre la TACAR es muy seguro de la presencia de patrón NIU en la biopsia quirúrgica pulmonar (Especificidad= 90-97%)

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement
Am J Respir Crit Care Med Vol 183 pp 788-824, 2011

asociado con una supervivencia media corta (2,08 años) en contraste con los pacientes con FPI y un patrón indeterminado o sugestivo de un diagnóstico alternativo, principalmente de NINE, que muestran una supervivencia más prolongada (5,76 años)¹¹.

Si bien, la especificidad del diagnóstico radiológico de FPI es alta, su sensibilidad es baja (63-87%), de modo que el diagnóstico puede pasar por alto hasta en un tercio de los pacientes con FPI y esto a pesar de ser valorados por expertos^{2,7,8}. Por ello, y siempre que no existan contraindicaciones, para establecer un diagnóstico definitivo se aconseja realizar la BQP a los pacientes que no muestren una clínica clásica y/o un patrón de NIU en la TACAR^{1,2} (Tabla V).

Con la llegada de la TACAR, se ha observado una importante desviación del diagnóstico clínico-patológico a un diagnóstico clínico-radiológico en la FPI. Sólo cuando en un paciente con sospecha de FPI no se observa un patrón NIU en la TACAR la BQP es esencial para establecer el diagnóstico. De todo lo previamente expuesto, podemos concluir que los criterios requeridos para establecer el diagnóstico de FPI en un paciente con sospecha de dicha enfermedad son: 1) exclusión de otras causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial y 2) presencia de un patrón NIU en la TACAR y/o BQP².

Tabla IV. Diagnóstico clínico-radiológico de la FPI

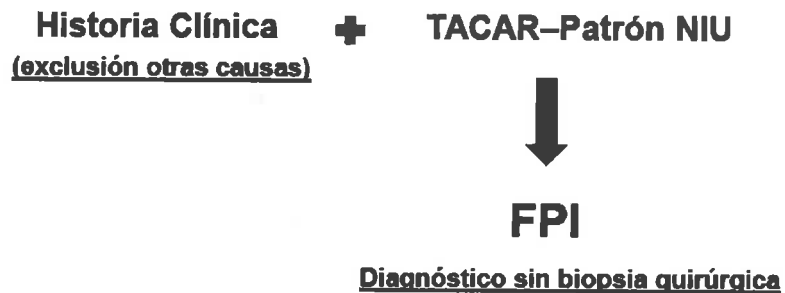


Tabla V. Diagnóstico clínico-patológico de la FPI



La biopsia de pulmón

Recomendar realizar la BQP es difícil, no hay guías sobre esta cuestión y cada caso debe considerarse de forma individual. Las variables a tener en cuenta incluyen la relación riesgo/beneficio, la disponibilidad de un tratamiento eficaz, si los resultados modificarán el manejo del paciente, y que

la valoración se haga por el clínico, el radiólogo y el patólogo^{12,13}. No se debe olvidar que la BQP puede desencadenar una exacerbación aguda de la enfermedad que puede poner en riesgo la vida del paciente, así como un deterioro rápido y reducción permanente de la función pulmonar por lo que se deben seleccionar de forma adecuada los pacientes, siendo factores de riesgo entre otros, una baja FVC y DLco¹⁴.

La BQP de pulmón es un medio diagnóstico de gran ayuda y su rentabilidad similar, tanto si es por VAT o AP. La decisión sobre el procedimiento a realizar debe basarse únicamente en las características del paciente y la experiencia del cirujano. La BQP tiene sus limitaciones, pues no todos los pacientes son aptos para su realización debido a la existencia de comorbilidad y/o mala reserva funcional respiratoria, habiéndose comunicado en un estudio, una mortalidad del 15% achacable a la biopsia en pacientes con FPI y DLco inferiores al 35% del valor de predicción. Otros autores opinan que con una DLco inferior al 30%, la biopsia debe estar muy justificada¹².

Otra limitación importante es el error de muestreo. Es bien conocido que en la FPI pueden coexistir patrones histológicos de NIU y NINE, en el 12,5% a 26% de los pacientes a los que se realizan múltiples biopsias en distintos lóbulos. Esta heterogeneidad de los patrones histológicos entre lóbulos hace que pueda ocurrir un error de muestreo cuando se obtiene una sola muestra de biopsia y esta procede de una área equivocada. Debe tenerse en cuenta que la presencia de un patrón NIU en cualquier muestra, soporta el diagnóstico de NIU y conlleva un mal pronóstico. El problema del muestreo puede reducirse obteniendo biopsias de varios lóbulos, incrementando la probabilidad de obtener muestras representativas, y establecer un diagnóstico definitivo cuando se identifica un patrón NIU en la muestra de cualquier lóbulo, independientemente de lo que se halle en las otras muestras, así como correlacionando los hallazgos histológicos con los datos clínicos y radiológicos, ya que si no apreciamos su existencia, la posibilidad de un error de muestreo es real^{2,6,13,15}.

Las características de una BQP óptima, son en primer lugar una selección segura del sitio de biopsia siendo útil la valoración previa de la TACAR con este fin. En segundo

lugar deben evitarse artefactos de las muestras obtenidas con una adecuada manipulación de las mismas. Y en tercer lugar, obtener biopsias profundas y de tamaño suficiente (>3 cm) de al menos dos áreas diferentes de pulmón¹³.

Las variaciones en la concordancia entre observadores existen tanto entre patólogos y clínicos, como radiólogos, existiendo mayor consenso entre expertos que entre no-expertos. En general la concordancia no es alta, pero mejora con el aumento de la información disponible y el nivel de colaboración multidisciplinar, que redundan en mayor seguridad diagnóstica¹⁶.

La biopsia transbronquial (BT) no es de ayuda en el diagnóstico de la FPI. Su papel primordial es excluir sarcoidosis y ciertas infecciones^{1,2,7,8}. Se ha comunicado en estudios retrospectivos, que es posible identificar rasgos característicos de NIU en un número de muestras de BT, con una frecuencia variable (9,4-42%)^{16,17}. Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos, ya que la especificidad y el valor predictivo positivo (VPP) no han sido estudiados rigurosamente. Esto es extensible a las muestras obtenidas por criobiopsia transbronquial, si bien con esta técnica el tamaño y calidad de las muestras es mucho mayor¹⁹.

Conclusiones

El diagnóstico de la FPI es de gran importancia por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que conlleva, y la posibilidad de referir al paciente precozmente para trasplante de pulmón o incluirlo en uno de los ensayos clínicos para evaluar la eficacia de tratamientos.

Con la llegada de la TACAR, se ha observado una importante desviación del diagnóstico clínico-patológico a un diagnóstico clínico-radiológico en la FPI. Sólo cuando en un paciente con sospecha de FPI no se observa un patrón NIU en la TACAR la BQP es esencial para establecer el diagnóstico. Esto lleva a la creciente importancia de los procedimientos no invasivos y la mejor percepción de las limitaciones de la histología, en especial el error de muestreo y la concordancia entre observadores.

Queda pendiente, no obstante, una importante cuestión y es cómo podemos diagnosticar la FPI en fase temprana, cuando existen síntomas escasos y la fibrosis se limita a la periferia del pulmón. Aunque pueda cuestionarse en la actualidad la necesidad de detectar la enfermedad pulmonar subclínica dada la ausencia de un tratamiento eficaz en la FPI, la aparición de nuevas terapias para esta enfermedad y la suposición de que sean más eficaces en sus estadios tempranos, empujará hacia la resolución de este problema.

De todo lo previamente expuesto, podemos concluir que los criterios requeridos para establecer el diagnóstico de FPI en un paciente con sospecha de dicha enfermedad son: a) exclusión de otras causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial y b) presencia de un patrón NIU en la TACAR y/o BQP. Diagnosticar la FPI puede resultar difícil en ocasiones, pero la seguridad del diagnóstico incrementa con la discusión multidisciplinar entre neumólogos, radiólogos, y patólogos; cuanta más información y experiencia dispongan y mayor sea el nivel de colaboración, mayor y mejor será el consenso en torno al diagnóstico

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. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:788-824.
3. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378:1949-1961.
4. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646-664
5. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Erratum to "Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases". *Hum Pathol* 2008; 39:1275-1294.
6. Olson AL, Swigris JJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and epidemiology. *Clin Chest Med* 2012; 33:41-50.
7. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999; 116:1168-1174.
8. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:193-196.
9. Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Meyer JL. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997; 205:229-234.
10. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1215-1223.
11. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58:143-148.
12. Sharma S. Diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis: to biopsy or not to biopsy. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18.
13. Cavazza A, Rossi G, Carbonelli C, et al. *Respiratory Medicine* 2010; 104:S11-S22.
14. Ghatol A, Parker A, Danoff S. Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and non pulmonary surgery; a case series and comprehensive of de literature. *Lung* 2012; 190:373-380.
15. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1722-1727.
16. Flaherty KR, King TE, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:904-910.
17. Berbescu EA, Katzenstein A-LA, Snow JL, et al. Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Chest* 2006; 129:1126-1131.
18. Shim HS, Park MS, Park IK. Histopathologic findings of transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. *Pathology International* 2010; 60:373-377.
19. Pajares V, Torrego A, Puzo C, et al. Utilización de criosondas para la realización de la biopsia pulmonar transbronquial. *Arch Bronconeumol* 2010; 46(3):111-115.